

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con enfermedades neurológicas de la OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces

Egilea /Autor:
Imanol Rodríguez-Antigüedad Muñoz
Zuzendaria / Director/a:
Mar Mendibe Bilbao

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. OBJETIVOS
3. MATERIAL Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
 - 4.1. MUESTRA GLOBAL DE PACIENTES NEUROLÓGICOS
 - 4.1.1. Mortalidad en los pacientes neurológicos
 - 4.1.2. Pacientes neurológicos con COVID-19
 - 4.1.3. Mortalidad en los pacientes neurológicos con COVID-19
 - 4.2. DEMENCIA
 - 4.2.1. Mortalidad en los pacientes con demencia
 - 4.2.2. Pacientes con demencia y COVID-19
 - 4.2.3. Mortalidad en los pacientes con demencia y COVID-19
 - 4.3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE
 - 4.3.1. Pacientes con EM y COVID-19
 - 4.4. PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL
 - 4.4.1. Total de pacientes con patología vascular cerebral
 - 4.4.1.1. Mortalidad en los pacientes con patología vascular cerebral
 - 4.4.1.2. Pacientes con patología vascular cerebral y COVID-19
 - 4.4.1.3. Mortalidad en los pacientes con patología vascular cerebral y COVID-19
 - 4.4.2. Pacientes ingresados por ictus isquémico
 - 4.4.2.1. Mortalidad en los pacientes ingresados por ictus isquémico
 - 4.4.2.2. Pacientes ingresados por ictus isquémico tratados con procedimientos recanalizadores
 - 4.4.2.3. Pacientes ingresados por ictus isquémico con COVID-19 durante el ingreso
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; **SARS-CoV-2:** coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; **ECA2:** enzima convertidora de la angiotensina 2; **HTA:** hipertensión arterial; **DM:** diabetes mellitus; **SNP:** sistema nervioso periférico; **OSI-EEC:** OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces; **EM:** esclerosis múltiple; **NIHSS:** National Institute Of Health Stroke Scale; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **ERm:** escala de Rankin modificada; **FRV:** factores de riesgo vascular; **CID:** coagulación intravascular diseminada; **SRA:** sistema renina-angiotensina

1. INTRODUCCIÓN

Ha transcurrido poco más de un año 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 enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), producida por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). En tan poco tiempo, el virus se ha propagado a todos los países del globo, infectando hasta la fecha a millones de personas y provocando el fallecimiento de más de 3.000.000 (1). Por sus características, la actual pandemia ha hecho recordar la de la gripe de 1918 (2) y la encefalitis de Von Economo, que algunos asociaron con dicha gripe (3).

Los coronavirus son virus ARN de cadena única pertenecientes a la subfamilia *Coronavirinae* (familia *Coronaviridae*), la cual se divide a su vez en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. A pesar de causar infecciones respiratorias e intestinales en diferentes huéspedes (como roedores, aves o ganado porcino), únicamente los *Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus* han demostrado capacidad patogénica en el ser humano (4).

El SARS-CoV-2 es un *Betacoronavirus* que se transmite entre seres humanos mediante partículas de tamaño variable exhaladas con la respiración que se propagan a través del aire y tiene un periodo de incubación mediano de 4-5 días. Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 incluyen tos, fiebre, fatiga, mialgias, cefalea, dolor de garganta, anosmia, ageusia y síntomas gastrointestinales, pudiendo evolucionar a disnea con hipoxemia y síndrome de distrés respiratorio agudo, lo cual es la causa más frecuente de mortalidad por esta infección. Por el contrario, un número notable de casos son asintomáticos (5, 6). Las manifestaciones respiratorias requieren de la unión del virus con el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) de las células epiteliales del tracto respiratorio, donde inicia su replicación, migrando hacia el epitelio alveolar. La rápida replicación del virus induce una intensa respuesta inmunológica que puede dar lugar a una tormenta de citoquinas y fallo respiratorio agudo (7, 8).

La patogenia de la COVID-19 no es todavía bien conocida, así como las causas por las que la gravedad de los pacientes oscila entre la ausencia de síntomas y la muerte. Se han descrito factores de riesgo de COVID-19 grave, entre los más aceptados: edad superior a 60 años, comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus (DM), enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas y cáncer, e inmunodepresión (9, 10).

Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento curativo de la enfermedad y todas las esperanzas se centran actualmente en las medidas preventivas y la vacunación.

El cuadro clínico moderado y severo de la COVID-19 está protagonizado por las manifestaciones respiratorias, pero en muchos casos asocian sintomatología neurológica. Desde la primera descripción de los síntomas neurológicos realizada en China (11) se han ido añadiendo un número creciente de nuevas manifestaciones, entre las cuales se describen más frecuentemente cefalea, anosmia, ageusia, mialgias, encefalopatía e ictus (12), aunque también se han descrito crisis epilépticas, encefalitis, meningitis, encefalomielitis y afectación del sistema nervioso periférico (SNP) (poliradiculoneuritis aguda, neuralgia, etc.) (13). Se han realizado trabajos que han intentado agrupar las complicaciones neurológicas de la COVID-19 en cinco categorías diferentes: encefalopatías con delirio, síndromes inflamatorios del sistema nervioso central, ictus isquémicos, trastornos del SNP y miscelánea (14). En definitiva, la frecuencia y características de estos síntomas no están bien establecidas en el momento actual. Igualmente sigue sin estar aclarada su patogenia (15), excepto quizás en lo relativo a los ictus isquémicos, que parecen guardar relación directa con las alteraciones de la coagulación que se producen en la COVID-19.

La afectación neurológica relacionada con los coronavirus ya se había constatado en dos epidemias anteriores: la de MERS (Middle East Respiratory Syndrome) en Arabia Saudí en 2002 y la de SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en China en 2002. Pese a que la información disponible en la literatura es reducida, parece que existe una semejanza entre estos coronavirus y manifestaciones neurológicas como las convulsiones febriles y afebriles, disminución de la consciencia, encefalomielitis y encefalitis (16, 17). Este hecho no es demasiado sorprendente si tenemos en cuenta la afectación neurológica que se produce por otros virus respiratorios como el virus

respiratorio sincitial (VRS), el virus de la influenza o el metapneumovirus humano, que también han demostrado capacidad neurotrópica en seres humanos (17). El VRS se ha asociado a convulsiones febriles y afebriles, ataxia, estatus epiléptico, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalopatía y encefalitis; el virus de la influenza a su vez a convulsiones febriles y afebriles, mielitis, meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis necrotizante aguda, depresión, neuritis, alteración de la consciencia y delirium; y el metapneumovirus humano a convulsiones febriles, encefalopatía, encefalitis, estatus epiléptico y alteración de la conducta (17).

Se desconoce todavía cuáles pueden ser todas las complicaciones de la COVID-19 y su evolución (18) y si la infección de una u otra manera se puede cronificar en determinadas personas (19), así como la posible aparición de complicaciones neurológicas tardías (20, 21).

La relación entre las enfermedades neurológicas y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y su mejor o peor pronóstico han sido apenas abordadas hasta la fecha (22). El conocimiento actual sobre la COVID-19 se está generando día a día en base a la agrupación de experiencias de los diferentes centros sanitarios y equipos de investigación. No obstante, todavía existen importantes lagunas de conocimiento y son necesarios más estudios epidemiológicos, clínicos y diagnósticos para definir con precisión el impacto real del SARS-CoV-2 en la neurología.

Por todo lo expuesto anteriormente, este trabajo tiene como finalidad aportar la experiencia disponible en el Servicio de Neurología de la OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces (OSI-EEC) con respecto a la COVID-19 y las enfermedades neurológicas.

2. OBJETIVOS

Este trabajo tiene por objeto analizar el impacto de la COVID-19 en los pacientes con enfermedades neurológicas de la OSI-EEC. Para ello se plantean los siguientes objetivos:

1. Describir las diferencias en incidencia y pronóstico de la COVID-19 en el conjunto de pacientes atendidos durante los años 2019 y 2020 por el Servicio de Neurología de la OSI-EEC con respecto a la población general.
2. Describir las diferencias en incidencia y pronóstico de la COVID-19 en el conjunto de pacientes atendidos por el Servicio de Neurología de la OSI-EEC durante el año 2020 con respecto al 2019.
3. Describir la incidencia y pronóstico de la COVID-19 entre las principales agrupaciones neurológicas de los pacientes atendidos durante los años 2019 y 2020 por el Servicio de Neurología de la OSI-EEC, en especial en tres de ellas en las que concurren circunstancias especiales:
 - a. Demencia
 - b. Esclerosis múltiple (EM)
 - c. Patología vascular cerebral

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La información en la que me he basado para realizar este trabajo procede de las siguientes fuentes:

- Datos de incidencia y mortalidad de la COVID-19 en la población general de Euskadi disponibles en Open Data Euskadi a fecha 29 de diciembre de 2020 (23).
- Datos de población y mortalidad en Euskadi extraídos de EUSTAT (los últimos datos disponibles son del año 2019) (24).
- Datos clínicos del Hospital Universitario Cruces (HU Cruces) (extraídos de Osabide Global) de los pacientes asistidos por el Servicio de Neurología desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2020 con los siguientes campos de información:

- Edad en la última atención neurológica
- Fecha de fallecimiento
- Género
- Fecha de la última atención y tipo de atención (ingreso, consulta intrahospitalaria o consulta extrahospitalaria)
- Diagnóstico agrupado
- Fecha de la primera prueba diagnóstica confirmatoria de infección aguda por SARS-CoV-2 y tipo de prueba (Ag o PCR)
- Base de datos clínica de la Unidad de Neuroinmunología
- Base de datos clínica de la Unidad de Ictus

En arreglo a los estándares de la ética médica, los datos clínicos que se me han suministrado están totalmente anonimizados para proteger la confidencialidad y el anonimato de los pacientes incluidos. No he tenido acceso a ningún dato que pudiera permitir la identificación individual de los pacientes.

He realizado una búsqueda bibliográfica con los siguientes criterios de búsqueda: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Neurological diseases”, “Neurology”, “Stroke”, “Dementia”, “Multiple Sclerosis”.

En el análisis de los pacientes neurológicos se ha considerado que la muerte guardaba relación con la COVID-19 si esta se producía en un intervalo de tiempo menor a 3 semanas desde el primer resultado positivo.

La discapacidad de los pacientes con EM se ha evaluado mediante la Expanded Disability Status Scale (EDSS). La discapacidad de los pacientes con ictus isquémico se ha evaluado mediante la Escala de Rankin modificada (ERm) y la severidad del ictus mediante la National Institute Of Health Stroke Scale (NIHSS).

He realizado un análisis descriptivo de los resultados con los siguientes estadísticos: media, desviación estándar (representada como \pm) y los valores mínimo y máximo (entre paréntesis). Para realizar este análisis he utilizado la aplicación informática Microsoft Excel.

Se ha presentado el protocolo de este trabajo al Comité Ético de Investigación Clínica de la OSI-EEC.

4. RESULTADOS

4.1. MUESTRA GLOBAL DE PACIENTES NEUROLÓGICOS

Durante los años 2019 y 2020 el Servicio de Neurología de la OSI-EEC atendió a 29.262 pacientes diferentes, de los que 558 habían fallecido antes del inicio de la pandemia (1 de marzo de 2020), por lo que para algunas cuestiones han sido excluidos del análisis.

La última atención por parte del Servicio de Neurología fue en consultas extrahospitalarias en el 92,5% de los casos.

De los 28.704 pacientes el 58,4% eran mujeres y el 41,6% hombres. El porcentaje de mujeres en los enfermos neurológicos es casi 10 puntos porcentuales superior al de la población general (48,5%), como se detalla en la **Tabla 1**.

La edad media de los atendidos era de 61,5±18,7 años (61,2±19,3 en mujeres; 61,9±17,9 en hombres) y el 57% de ellos tenían más de 60 años.

Tabla 1. Distribución del total de pacientes neurológicos atendidos durante los años 2019 y 2020 por categorías de edad y género y porcentaje de mujeres en la población general de Euskadi en el año 2019.

Edad	Mujeres		Hombres		Población general
	n	%	n	%	% mujeres
0 - 9	3	50	3	50	48,8
10 - 19	398	55,6	318	44,4	48,5
20 - 29	795	64,7	433	35,3	48,9
30 - 39	1.466	66,2	748	33,8	49,9
40 - 49	2.364	61,4	1.484	38,6	49,3
50 - 59	2.424	56	1.908	44	50,4
60 - 69	2.496	51,7	2.332	48,3	52
70 - 79	3.484	55,5	2.794	44,5	54,2
80 - 89	3.002	62,9	1.773	37,1	60,6
>90	324	67,6	155	32,4	72
Total	16.756	58,4	11.948	41,6	48,5

Los diagnósticos no estaban codificados y no se tenía la certeza de que el diagnóstico literal que figuraba en Osabide Global fuera el diagnóstico definitivo de los pacientes. Con la información disponible, se me han dado agrupados los diagnósticos en 30 categorías (**Tabla 2**). En un elevado número de pacientes (23,1%) no figuraba ningún dato en el apartado “Diagnóstico” de Osabide Global en la información suministrada (“Sin diagnóstico”) y casi otro 20% tenía un diagnóstico impreciso o sintomático (“Estudio”, “Alteración de la marcha”, etc.). En aquellos pacientes en los que sí figuraba un diagnóstico, los más frecuentes fueron “Cefalea” (12,9%), “Patología vascular cerebral” (12,2%) y “Demencia” (9,2%).

Tabla 2. Diagnósticos agrupados del total de pacientes neurológicos atendidos durante los años 2019 y 2020.

Diagnóstico	n	% del total
Sin Diagnóstico	6.640	23,1
Cefalea	3.696	12,9
P. vascular cerebral	3.510	12,2
Demencia	2.653	9,2
Síntomas	2.074	7,2
Trastornos del movimiento	1.823	6,4
Patología no neurológica	1.309	4,6
Patología SNP	1.131	3,9
Estudio	1.118	3,9
Epilepsia	1.114	3,9
Esclerosis múltiple	578	2
Alteración de la marcha	555	1,9
Otras enfermedades	348	1,2
Quejas inespecíficas	319	1,1
Síncope	289	1
Tumor	281	1
Piernas inquietas	210	0,7
Patología articular columna	200	0,7
Amnesia global transitoria	132	0,5
Patología iatrógena, metabólica, carencial	132	0,5
Disautonomía	87	0,3
Traumatismos	76	0,3
Incidentaloma	73	0,3
Patología hereditaria o congénita	71	0,2
Vértigo	71	0,2
Infección	66	0,2
Neuropatía II	66	0,2
Perdida de consciencia	36	0,1
Vasculitis	29	0,1
Patología relacionada con la COVID-19	17	0,1

La distribución de los pacientes según la agrupación diagnóstica final y el género está detallada en la **Figura 1**. El porcentaje de mujeres era notablemente superior en las categorías diagnósticas “Cefalea” (74,2%), “Demencia” (64%), “Esclerosis múltiple” (68,2%), “Piernas inquietas” (70%) y “Disautonomía” (77%).

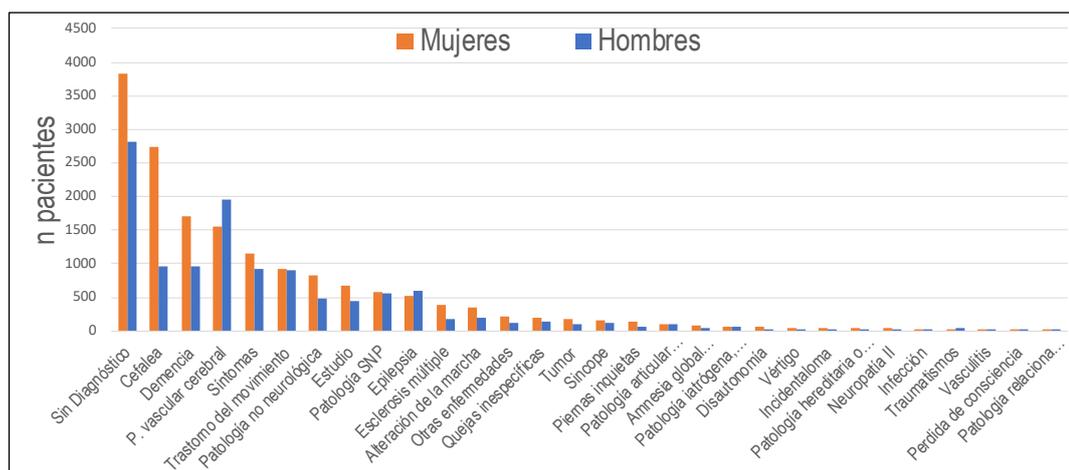


Figura 1. Distribución del total de pacientes neurológicos atendidos durante los años 2019 y 2020 por agrupación diagnóstica y género.

4.1.1. Mortalidad en los pacientes neurológicos

Durante el periodo de la pandemia, desde el 1 de marzo hasta el final del año 2020, fallecieron un total de 789 pacientes con picos de mortalidad en abril y noviembre (**Figura 2**), lo que representa un 32,1% más que el total de muertes en el mismo periodo de 2019 (536 fallecidos).

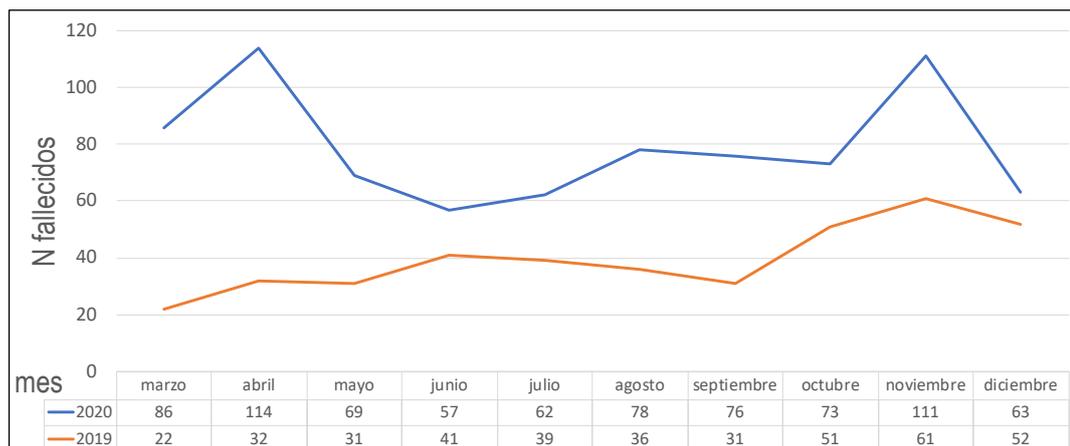


Figura 2. Distribución por meses del total de pacientes neurológicos fallecidos en los meses marzo-diciembre 2019 y 2020.

El 52,5% de las personas fallecidas eran hombres y el 47,5% mujeres, con una edad media de $79,7 \pm 10,8$, unas características muy semejantes a las de los pacientes fallecidos en el mismo periodo de 2019 (edad media $78,9 \pm 11,3$ y el 57% hombres). El 82,7% de las personas fallecidas en el periodo pandémico tenían una edad superior a los 70 años.

El diagnóstico neurológico por el que habían sido atendidos los pacientes fallecidos se desglosa en la **Tabla 3**. No hubo ningún fallecimiento en los grupos de pacientes con los diagnósticos de “Amnesia global transitoria”, “Vasculitis” y “Traumatismo”. El 69,8% de los pacientes fallecidos tenían alguno de los siguientes diagnósticos: “Sin diagnóstico” (25,7%), “Demencia” (25%) o “Patología vascular cerebral” (19,1%). Las personas fallecidas en los 10 últimos meses de 2019 presentaban una distribución semejante por diagnóstico.

Tabla 3. Diagnóstico agrupado del total de pacientes neurológicos fallecidos en los meses marzo-diciembre de 2020.

Diagnóstico	n	% del total
Sin Diagnóstico	203	25,7
Demencia	197	25
P. vascular cerebral	151	19,1
Trastornos del movimiento	44	5,6
Síntomas	37	4,7
Epilepsia	27	3,4
Estudio	17	2,2
Patología no neurológica	16	2
Alteración de la marcha	14	1,8
Patología SNP	15	2,1
Tumor	13	1,8
Cefalea	11	1,4
Otras enfermedades	10	1,3
Patología iatrógena, metabólica, carencial	9	1,1
Patología articular columna	6	0,8
Síncope	4	0,5
Patología hereditaria o congénita	2	0,3
Esclerosis múltiple	2	0,3
Infección	2	0,3
Pérdida de consciencia	2	0,3
Piernas inquietas	2	0,3
Disautonomía	1	0,1
Incidentaloma	1	0,1
Neuropatía II	1	0,1
Quejas inespecíficas	1	0,1
Vértigo	1	0,1
Total	789	100

En comparación a la mortalidad en la población general, existía una sobremortalidad en las categorías de edad por encima de los 30 años (**Tabla 4 y Figura 3**).

Tabla 4. Mortalidad en el total de pacientes neurológicos por categorías de edad durante los meses marzo-diciembre 2020 y en la población general de Euskadi durante los meses marzo-septiembre 2020.

La última información disponible en EUSTAT sobre la población general en 2019 no incluye los meses octubre, noviembre y diciembre.

Edad	Pacientes neurológicos			Población general		
	Total	Total fallecidos	% fallecidos	Total	Total fallecidos	% fallecidos
0 - 9	6	0	0	195.423	22	0
10 - 19	716	1	0,1	206.343	14	0
20 - 29	1228	0	0	194.050	39	0
30 - 39	2214	4	0,2	266.369	66	0
40 - 49	3848	14	0,4	358.785	239	0,1
50 - 59	4332	32	0,7	335.098	645	0,2
60 - 69	4828	85	1,8	272.250	1349	0,5
70 - 79	6278	210	3,4	202.172	2493	1,2
80 - 89	4775	370	7,8	127.540	5131	4
>90	479	73	15,2	29.987	3967	13,2
Total	28704	789	2,8	2.188.017	13965	0,6

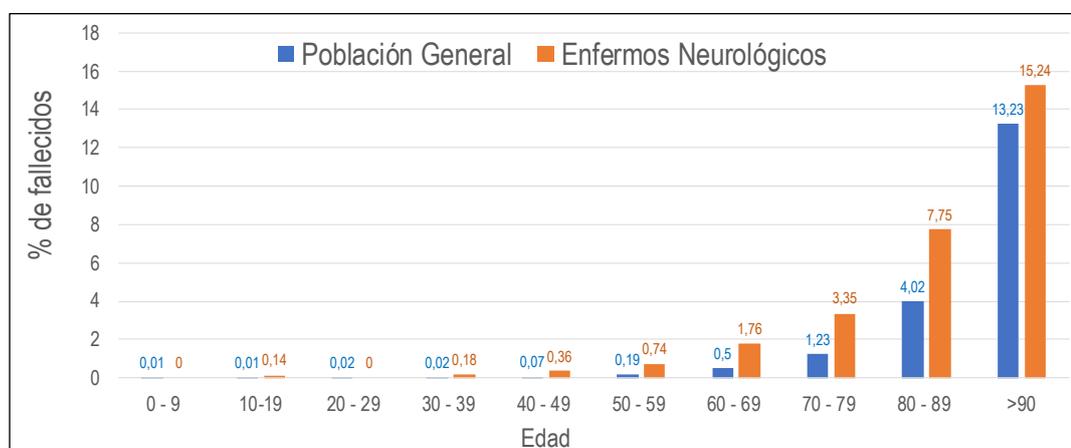


Figura 3. Mortalidad por categorías de edad en el total de pacientes neurológicos durante los meses marzo-diciembre 2020 y en la población general de Euskadi durante los meses marzo-septiembre 2020.

La última información disponible en EUSTAT sobre la población general en 2019 no incluye los meses octubre, noviembre y diciembre.

4.1.2. Pacientes neurológicos con COVID-19

Un total de 1.368 pacientes neurológicos padecieron COVID-19, de los cuales 524 (38,3%) eran hombres y 844 (61,7%) mujeres.

La incidencia de COVID-19 a lo largo del año 2020 en pacientes neurológicos ha mostrado una tendencia similar a la de la población general, aunque inicialmente fue superior en los pacientes neurológicos (**Figuras 4 y 5**).

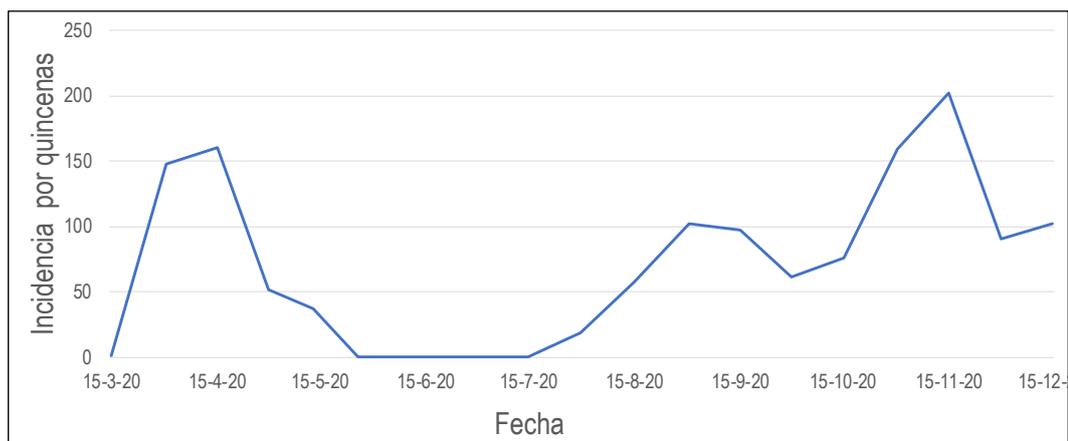


Figura 4. Incidencia por quincenas de COVID-19 en el total de pacientes neurológicos durante los meses marzo-diciembre 2020.

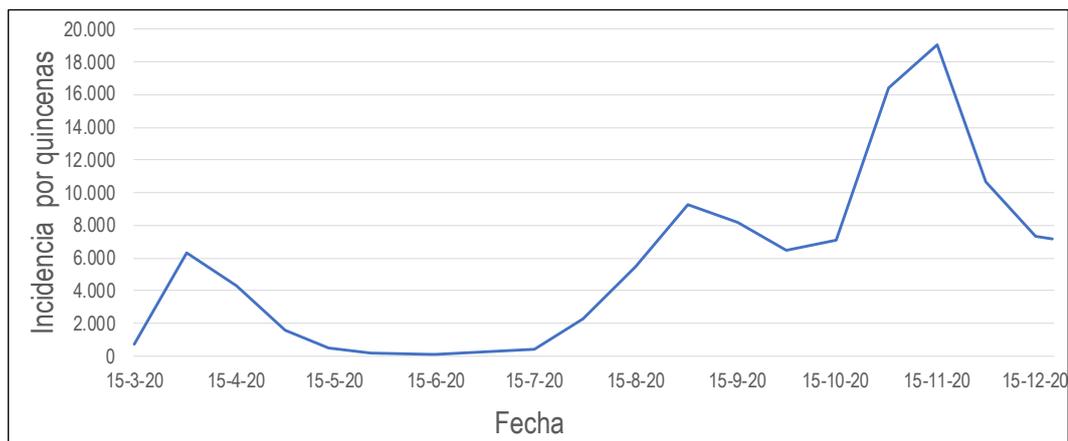


Figura 5. Incidencia por quincenas de COVID-19 en la población general de Euskadi durante los meses marzo-diciembre 2020.

La edad media de los pacientes neurológicos con COVID-19 fue de $61,7 \pm 20,1$ (14,3 - 96,9) años y el 61,7% fueron mujeres.

La incidencia de la COVID-19 en los enfermos neurológicos fue del 4,77%, algo menor que en la población general (5,34%) (**Tabla 5**). No había diferencias notables en la incidencia por género en los enfermos neurológicos y la población general.

Tabla 5. Incidencia de la COVID-19 durante el año 2020 en el total de enfermos neurológicos y en la población general de Euskadi por categorías de edad y género.

Edad	Enfermos neurológicos				Población general		
	Total	Total %	Mujeres %	Hombres %	Total %	Mujeres %	Hombres %
0 - 9	0	0	0	0	3,46	3,54	3,39
10 - 19	42	5,87	7,54	3,77	5,73	5,76	5,7
20 - 29	76	6,19	7,04	4,62	7,24	7,75	6,74
30 - 39	111	5,01	5,39	4,28	5,45	6,05	4,85
40 - 49	168	4,37	4,57	4,04	5,28	5,74	4,82
50 - 59	211	4,87	4,91	4,82	5,49	5,82	5,14
60 - 69	185	3,83	3,93	3,73	4,32	4,12	4,53
70 - 79	254	4,05	4,22	3,83	3,9	3,53	4,35
80 - 89	284	5,95	6,16	5,58	5,68	5,66	5,7
>90	37	7,72	6,79	9,68	11,37	11,67	10,48
Total	1368	4,77	5,04	4,39	5,34	5,56	5,11

La incidencia por categorías de edad no mostraba grandes diferencias salvo en la de las personas mayores de 90 años, en las que era notablemente menor en los pacientes neurológicos (7,72%) que en la población general (11,4%) (**Figura 6**).

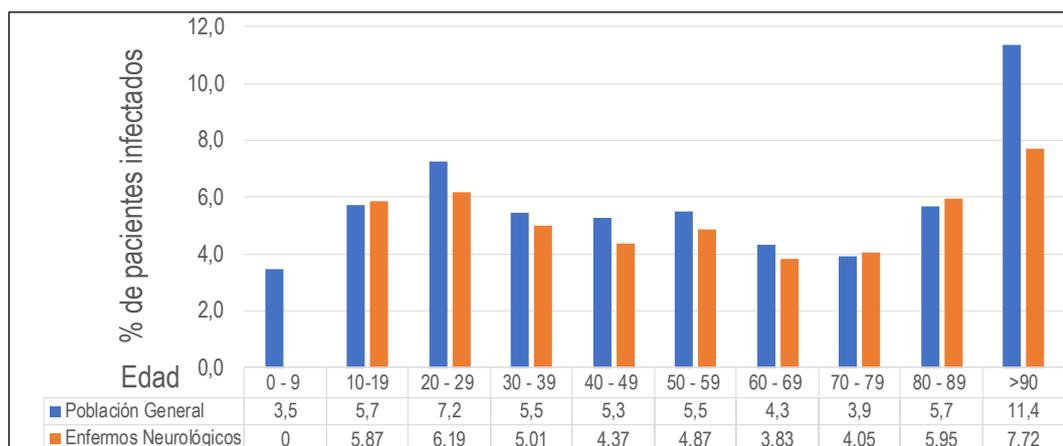


Figura 6. Distribución porcentual de la COVID-19 durante el año 2020 en la población general y en el total de enfermos neurológicos por categorías de edad.

Las agrupaciones diagnósticas más frecuentes acumularon la mayor incidencia de COVID-19. En aquellas con más de 20 infectados la incidencia osciló alrededor del 5%, desde el 3,40% en la categoría de “Trastornos del movimiento” al 5,99% en aquellos con “Demencia” (**Tabla 6**).

Tabla 6. Distribución del total de enfermos neurológicos con COVID-19 durante el año 2020 por agrupación diagnóstica y género.

Diagnóstico	Total		Hombres	Mujeres
	n	%	%	%
Sin Diagnóstico	280	4,22	3,73	4,57
Cefalea	195	5,28	3,56	5,87
Demencia	159	5,99	6,49	5,71
P. vascular cerebral	156	4,44	3,9	5,13
Síntomas	96	4,63	4,68	4,58
Patología no neurológica	66	5,04	4,71	5,24
Trastornos del movimiento	62	3,40	3,54	3,26
Patología SNP	59	5,22	5,82	4,65
Epilepsia	57	5,12	4,76	5,51
Estudio	53	4,74	4,21	5,1
Otras enfermedades	26	7,47	3,2	9,87
Alteración de la marcha	20	3,6	4,98	2,82
Esclerosis múltiple	20	3,46	4,35	3,05
Piernas inquietas	18	8,57	7,94	8,84

Patología articular columna	12	6	5,94	6,06
Quejas inespecíficas	11	3,45	4,62	2,65
Tumor	10	3,56	2,97	3,89
Patología iatrógena, metabólica, carencial	9	6,82	1,56	11,76
Síncope	8	2,77	3,28	2,4
Amnesia global transitoria	7	5,3	6,82	4,55
Traumatismos	6	7,89	6,82	9,38
Patología hereditaria o congénita	5	7,04	9,09	5,26
Disautonomía	5	5,75	0	7,46
Vértigo	4	5,63	4,55	6,12
Infección	3	4,55	3,03	6,06
Perdida de consciencia	3	8,33	6,67	9,52
Incidentaloma	2	2,74	0	5
Neuropatía II	1	1,52	3,57	0
Vasculitis	1	3,45	25	0
Total	1.368	4,77	4,39	5,04

4.1.3. Mortalidad en los pacientes neurológicos con COVID-19

El número de pacientes neurológicos con el diagnóstico de COVID-19 que fallecieron en los 10 últimos meses del año 2020 fue de 139, de los cuáles en 111 casos la defunción estaba razonablemente relacionada con la COVID-19. Para el cálculo de la letalidad se han considerado únicamente estas 111 defunciones.

Los fallecimientos muestran una distribución bimodal con picos en los meses de marzo-abril (36,9%) y noviembre-diciembre (33,3%) (**Figura 7**).

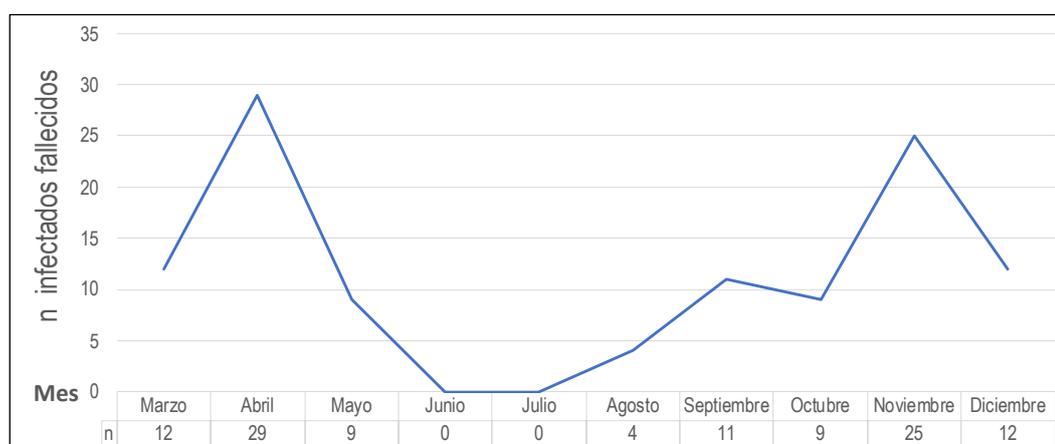


Figura 7. Distribución por meses de los fallecimientos relacionados con la COVID-19 en el total de enfermos neurológicos durante los meses marzo-diciembre 2020.

La edad de los pacientes fallecidos con relación a la COVID-19 presentó una media de $79,6 \pm 9,64$ (41,8 – 92,7) años. El 82,9% de los fallecidos era mayor de 70 años.

Aunque la incidencia de la COVID-19 fue superior en las mujeres (5,04%) que en los hombres (4,39%) (**Tabla 5**), la mortalidad era algo superior en los hombres (53,2%) que en las mujeres (46,8%), sobre todo en la categoría de edad con mayor mortalidad, entre los 80 y 89 años (**Tabla 7**).

Tabla 7. Distribución de los fallecimientos relacionados con la COVID-19 en el total de pacientes neurológicos durante los meses marzo-diciembre 2020 por categorías de edad y género.

Edad	Total		Mujeres	Hombres
	n	%	%	%
40 - 49	1	0,9	100	0
50 - 59	3	2,7	33,3	66,7
60 - 69	15	13,5	53,3	46,7
70 - 79	31	27,9	48,4	51,6
80 - 89	52	46,8	38,5	61,5
>90	9	8,1	77,8	22,2
Total	111	100	46,8	53,2

En comparación con la población general, la letalidad (porcentaje de pacientes fallecidos por la COVID-19) era muy superior en los enfermos neurológicos en todas las categorías de edad (**Tabla 8**).

Tabla 8. Letalidad de la COVID-19 en el total de los pacientes neurológicos y en la población general por categorías de edad.

Edad	Enfermos neurológicos %	Población general %
40 - 49	0,60	0,14
50 - 59	1,79	0,32
60 - 69	8,93	1,81
70 - 79	18,45	6,86
80 - 89	30,95	17,61
>90	5,36	26,05

La letalidad en el total de los 1.368 pacientes infectados fue del 8,11% (**Tabla 9**) y en el conjunto de la población fue de 2,56% (24). La agrupación diagnóstica con mayor letalidad fue “Patología vascular cerebral” (14,1%), seguida de “Sin diagnóstico” (13,2%) y “Demencia” (11,3%).

Tabla 9. Letalidad de la COVID-19 en el total de pacientes neurológicos por agrupación diagnóstica y género.

Diagnóstico	Hombres %	Mujeres %	Total pacientes %
Sin Diagnóstico	14,29	12,57	13,21
Cefalea	5,88	1,24	2,05
Demencia	17,74	7,22	11,32
P. vascular cerebral	21,05	7,50	14,1
Síntomas	11,63	5,66	8,33
Patología no neurológica	0	0	0
Trastornos del movimiento	9,38	10	9,68
Patología SNP	3,13	3,70	3,39
Epilepsia	0	6,90	3,51
Estudio	10,53	0	3,77
Otras enfermedades	25	0	3,85
Alteración de la marcha	10	0	5
Esclerosis múltiple	0	8,33	5
Piernas inquietas	0	0	0
Patología articular columna	16,67	0	8,33
Quejas inespecíficas	0	0	0
Tumor	0	0	0
Patología iatrógena, metabólica, carencial	0	37,5	33,33
Síncope	25	25	25
Amnesia global transitoria	0	0	0
Traumatismos	0	0	0
Patología hereditaria o congénita	0	0	0
Disautonomía	0	0	0
Vértigo	0	0	0
Infección	0	0	0
Perdida de consciencia	0	0	0
Incidentaloma	0	0	0
Neuropatía II	0	0	0
Vasculitis	0	0	0
Total	11,26	6,16	8,11

4.2. DEMENCIA

Un total de 2.653 pacientes estaban incluidos en la categoría diagnóstica “Demencia”, lo que representa el 9,24% del total.

La mayoría de los pacientes (84,9%) habían sido atendidos por última vez por el Servicio de Neurología en consultas extrahospitalarias, el resto mayoritariamente en consultas intrahospitalarias.

El 64% de los pacientes con demencia eran mujeres y la edad media del total de pacientes fue de $79,3 \pm 8,59$ años, algo superior en las mujeres ($84,8 \pm 5,8$) que en los hombres ($82,7 \pm 6,5$). El 88,3% de los pacientes tenía más de 70 años (**Tabla 10**).

Tabla 10. Distribución de los pacientes con demencia atendidos durante los años 2019 y 2020 por categorías de edad y género.

Edad	Total		Hombres	Mujeres
	n	%	%	%
20 - 29	3	0,1	0,08	0,04
30 - 39	4	0,2	0,11	0,04
40 - 49	15	0,6	0,15	0,41
50 - 59	64	2,4	1,17	1,24
60 - 69	224	8,4	4,15	4,3
70 - 79	950	35,8	13,61	22,2
80 - 89	1250	47,1	15,23	31,89
>90	143	5,4	1,51	3,88
Total	2.653	100	36	64

4.2.1. Mortalidad en los pacientes con demencia

Durante el año 2020 existe constancia del fallecimiento de 229 personas (197 de ellas durante los meses de marzo a diciembre), una cifra muy superior a la encontrada en el año 2019, cuando murieron con este diagnóstico 87 personas (84 durante los meses de marzo a diciembre).

En el año 2020 la edad media al fallecimiento ($84,1 \pm 6,1$) fue discretamente menor que en el año 2019 ($85 \pm 6,97$). En la **Figura 8** se representa la distribución de

pacientes con demencia fallecidos durante los meses de marzo a diciembre de los años 2019 y 2020 por categorías de edad. La distribución por género fue semejante (el porcentaje de mujeres fue del 50,6% en 2019, frente al 50,7% en 2020).

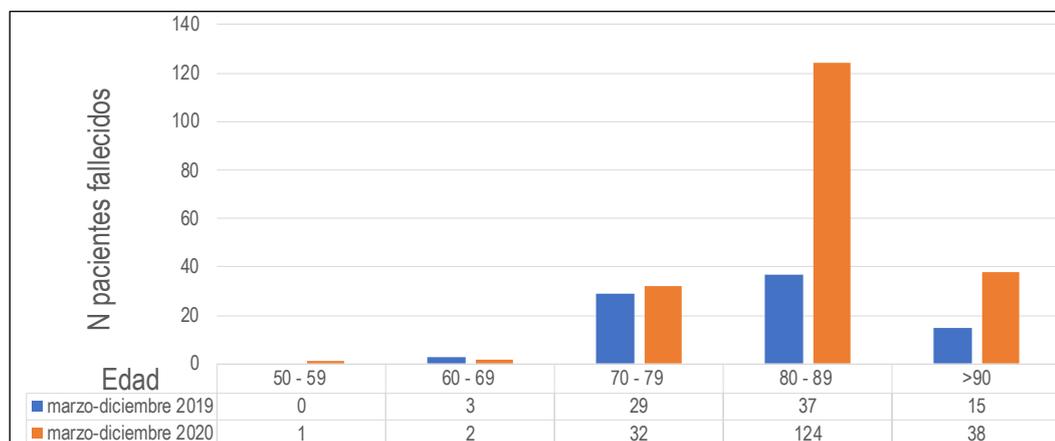


Figura 8. Distribución de los pacientes con demencia fallecidos durante los meses marzo-diciembre de 2019 y 2020 por categorías de edad.

La distribución temporal de los fallecimientos no mostraba grandes diferencias entre ambos años excepto por un pico en noviembre de 2020 (**Figura 9**).



Figura 9. Distribución por meses de los fallecimientos de los pacientes con demencia durante los años 2019 y 2020.

4.2.2. Pacientes con demencia y COVID-19

Del total de pacientes con demencia, 159 (5,65%) tuvieron una prueba diagnóstica de COVID-19 positiva. Las características de los pacientes según tuvieran la confirmación diagnóstica o no se detallan en la **Tabla 11**. La edad media de los infectados ($79,6 \pm 8,9$) era muy similar a la de los no infectados ($79,25 \pm 2$). Tampoco había diferencias importantes en cuanto a género (61% de mujeres infectadas, frente a 64,2% de mujeres no infectadas).

Tabla 11. Distribución de los pacientes con demencia con prueba de COVID-19 positiva o no durante los años 2019 y 2020 por categorías de edad y género.

Edad	COVID-19 negativos				COVID-19 positivos				
	Total	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres
	n	%	%	%	n	%	%	%	%
20 - 29	3	0,1	33,3	66,7	0	0	0	0	0
30 - 39	4	0,2	25	75	0	0	0	0	0
40 - 49	15	0,6	73,3	26,7	0	0	0	0	0
50 - 59	54	2,2	57,4	42,6	10	6,3	20	80	
60 - 69	213	8,5	49,3	50,7	11	6,9	81,8	18,2	
70 - 79	904	36,2	62,1	37,9	46	28,9	60,9	39,1	
80 - 89	1168	46,8	67,8	32,2	82	51,6	65,9	34,1	
>90	133	5,3	74,4	25,6	10	6,3	40	60	
Total	2494	100	64,2	35,8	159	100	61	39	

4.2.3. Mortalidad en los pacientes con demencia y COVID-19

La mortalidad de los pacientes infectados fue superior a la de los no infectados. De los 159 infectados fallecieron 26 (16,4%) y de los 2.494 no infectados fallecieron 171 (6,86%). En 8 casos la mortalidad no guardaba una relación temporal con la COVID-19. La letalidad de la infección fue del 11,3% (**Tabla 9**).

La edad media al fallecimiento fue de $83,4 \pm 8,49$ años en los infectados frente a $85,1 \pm 5,80$ años en los no infectados y el 50% fueron mujeres en los infectados frente al 53,2% en los no infectados.

La distribución temporal de la mortalidad refleja un incremento de los fallecimientos en los pacientes con demencia COVID-19 positivos en noviembre (**Figura 10**).

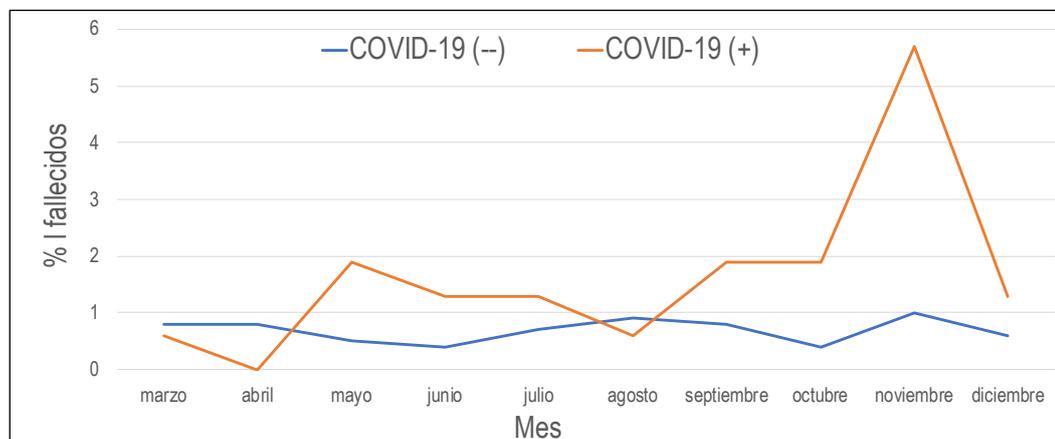


Figura 10. Distribución porcentual de los fallecimientos de pacientes con demencia según tengan una prueba de COVID-19 positiva o no durante los meses marzo-diciembre 2020.

4.3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En la información obtenida de Osabide Global se identificaron 581 pacientes con EM. Se atendió por última vez a estos pacientes en las consultas intrahospitalarias en el 96,5% de los casos.

El 68,2% de los pacientes atendidos eran mujeres. Esta diferencia entre géneros se mantiene en todas las categorías de edad (**Figura 11**). La edad media era de $45,5 \pm 12,9$ (13,9 - 89,2) años, sin diferencias relevantes entre hombres ($46,1 \pm 12,7$) y mujeres ($44 \pm 12,9$).

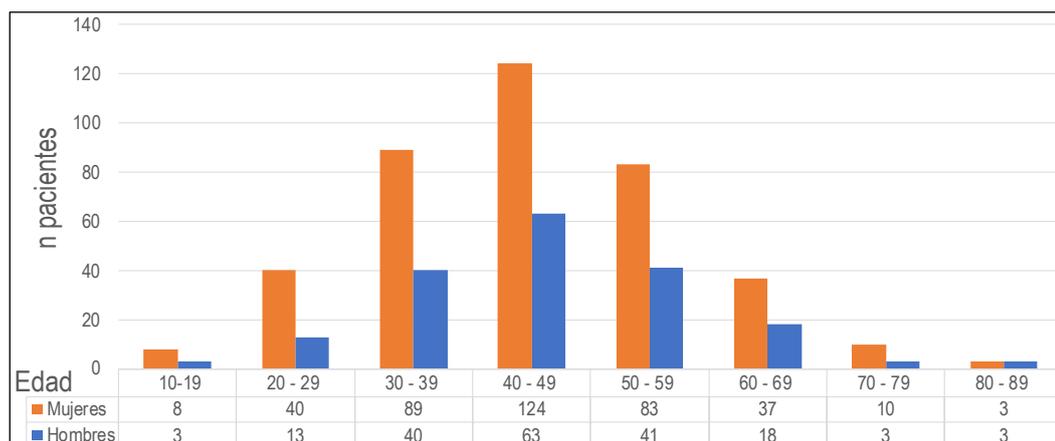


Figura 11. Distribución de los pacientes con EM atendidos durante 2019 y 2020 por categorías de edad y género.

La discapacidad categorizada según la escala EDSS y edad se detalla en la **Figura 12** y puede comprobarse el incremento paulatino de la discapacidad relacionada con la edad. La mayoría de los pacientes (71,1%) no presentaban discapacidad funcional (EDSS 0-3,0), en el 7,5% era leve (EDSS 3,5-4,5), en el 10,7 % era severa (EDSS 5,0-6,5) y en el 10,7% era grave (EDSS \geq 7).

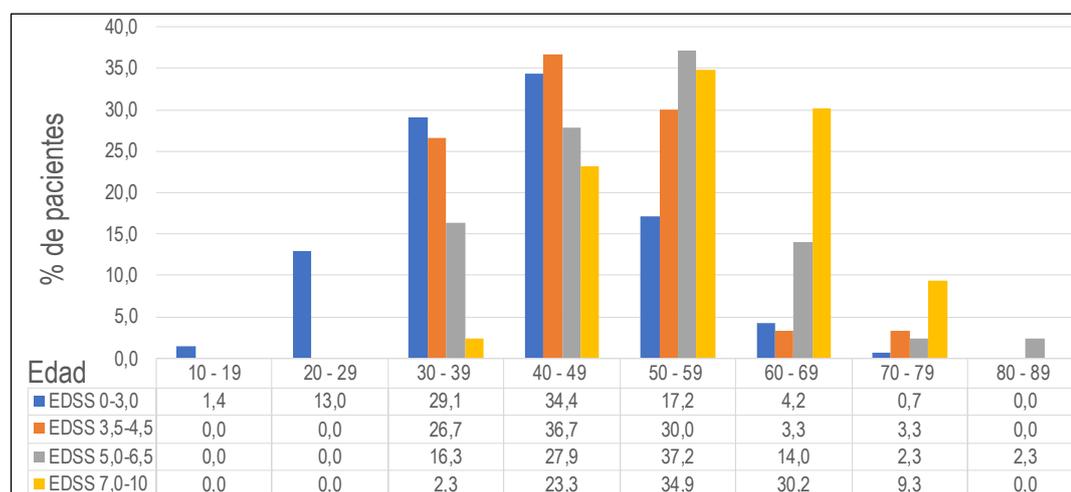


Figura 12. Distribución porcentual de los pacientes con EM atendidos durante 2019 y 2020 por EDSS y edad.

El 46,6% de los pacientes realizaban tratamiento modificador de la enfermedad, el 30,9% con inmunosupresores (teriflunomide, fingolimod, ocrelizumab, rituximab, alemtuzumab, cladribina, o azatioprina, dimetilfumarato, fingolimod) y el 15,7% con inmunomoduladores (acetato de glatirámico e interferón beta). El 53,4% no realizaba ningún tratamiento.

Únicamente 2 pacientes fallecieron, ambas con COVID-19, pero con una patología de base terminal (ver más adelante).

4.3.1. Pacientes con EM y COVID-19

Un total de 34 pacientes (5,9% del total) tuvieron una prueba diagnóstica de COVID-19 positiva durante el año 2020. La edad media de las personas infectadas fue de $50,2 \pm 12,7$ (27,4 - 74,3) años y el 67,6% fueron mujeres.

De estos ingresaron 6, 4 eran mujeres y 2 hombres. La edad media era de $63,9 \pm 10,2$ (48,2 - 74,26) años. Uno de los pacientes presentaba una discapacidad leve (EDSS 3,5-4,5), 3 una discapacidad moderada (EDSS 5,0-6,5) y 2 una discapacidad grave (EDSS $\geq 7,0$). Solamente uno de estos 6 pacientes se encontraba en tratamiento inmunosupresor, los otros 5 no realizaban ningún tratamiento.

28 pacientes con COVID-19 no ingresaron por ser asintomáticos o paucisintomáticos. La edad media de estos pacientes era de $47,3 \pm 11,2$ (27,4 - 70,1) años y el 67,9% eran mujeres. La discapacidad era mínima o ninguna (EDSS 0-3,0) en 21 (75%) pacientes, leve (EDSS 3,5-4,5) en 3, moderada (EDSS 5,0-6,5) en 3 y grave en uno (EDSS $\geq 7,0$). Se encontraban en tratamiento inmunosupresor 11 pacientes (39,3%), en tratamiento inmunomodulador un paciente (3,6%) y no realizaban ningún tratamiento 16 pacientes (57,1%).

Una de las personas fallecidas tenía 58 años y una discapacidad moderada (EDSS de 5,5). Se detectó la COVID-19 al ingresar para recibir cuidados paliativos por un cáncer terminal. La otra persona fallecida tenía 48 años y una discapacidad grave (EDSS de 7,0). Falleció tras 15 días de ingreso por un proceso infeccioso y en la última PCR que se le realizó, el día de su fallecimiento, el resultado fue positivo para COVID-19.

4.4. PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL

4.4.1. Total de pacientes con patología vascular cerebral

Durante los años 2019 y 2020 se atendieron 3.510 pacientes incluidos en el epígrafe “Patología vascular cerebral”. En el 80,9% de los casos la última atención neurológica se prestó en consultas extrahospitalarias.

El 55,6% de las personas eran mujeres. La edad media en la última revisión fue de 69,7±13,5 años, siendo esta edad superior en las mujeres (79,5±10,1) que en los hombres (76,8±10,9). La distribución por edades y género muestra un incremento de la prevalencia de la patología vascular cerebral según se incrementa la edad (**Tabla 12**).

Tabla 12. Distribución de los pacientes con patología vascular cerebral atendidos durante 2019 y 2020 por categorías de edad y género.

Edad	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
10 - 19	7	0,4	3	0,2	10	0,3
20 - 29	9	0,5	7	0,4	16	0,5
30 - 39	31	1,6	35	2,2	66	1,9
40 - 49	119	6,1	86	5,5	205	5,8
50 - 59	343	17,6	173	11,1	516	14,7
60 - 69	487	25	293	18,8	780	22,2
70 - 79	588	30,1	428	27,5	1.016	28,9
80 - 89	341	17,5	476	30,5	817	23,3
>90	26	1,3	58	3,7	84	2,4
Total	1.951	100	1.559	100	3.510	100

4.4.1.1. Mortalidad en los pacientes con patología vascular cerebral

Durante el año 2019 fallecieron 95 personas con este diagnóstico frente a las 172 que lo hicieron durante el 2020. Si comparamos los fallecidos únicamente en los meses de marzo a diciembre de ambos años el número de fallecimientos fue de 85 en 2019 y de 151 en 2020.

La edad media al fallecimiento fue levemente superior en el año 2019 ($80,5\pm 8,92$) que en el 2020 ($79,5\pm 10,4$). La distribución por género era similar (mujeres 43,2% y 43,0%, en 2019 y 2020 respectivamente). La distribución por categorías de edad y año de fallecimiento queda representada en la **Figura 13**.

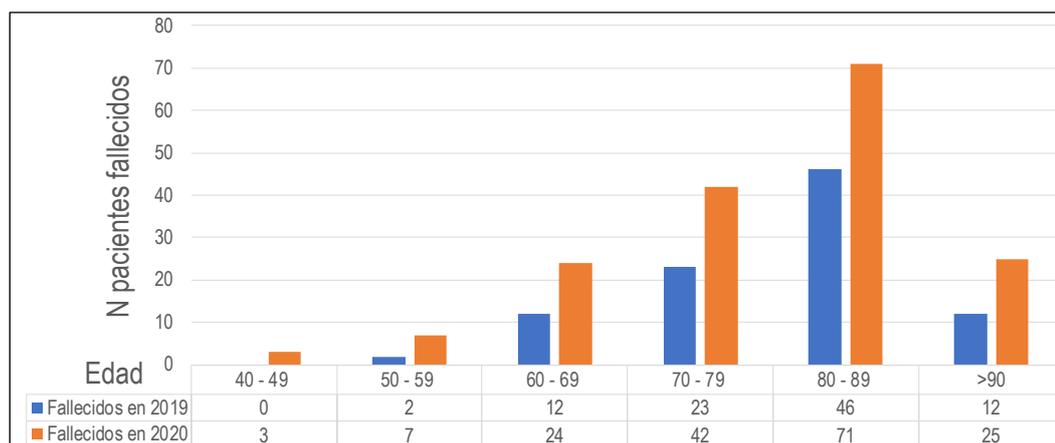


Figura 13. Número de fallecimientos de pacientes con patología vascular cerebral atendidos durante 2019 y 2020 por categorías de edad y año de fallecimiento.

En la observación de la mortalidad por meses en 2019 y 2020 se evidencia un incremento de la mortalidad a principios del año 2020, en los meses del inicio de la pandemia (**Figura 14**).

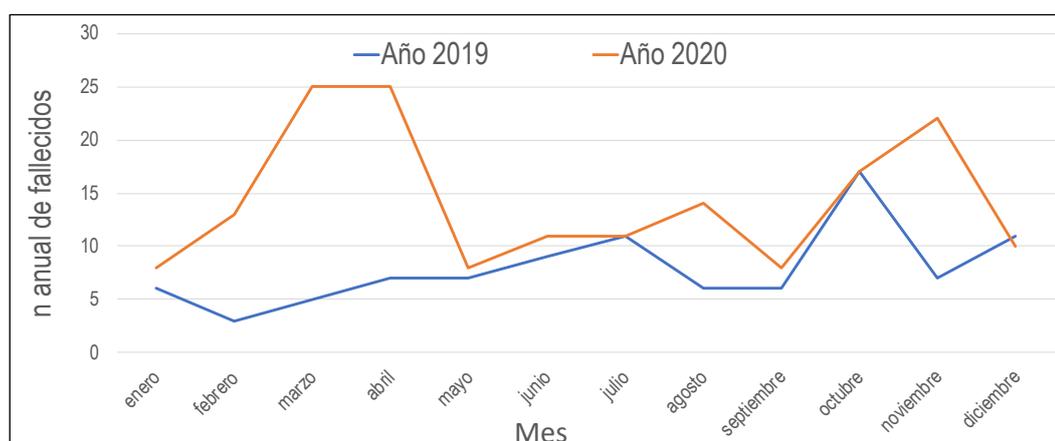


Figura 14. Distribución mensual de los fallecimientos de los pacientes con patología vascular cerebral durante los años 2019 y 2020.

4.4.1.2. Pacientes con patología vascular cerebral y COVID-19

156 (4,4%) de los pacientes incluidos en este epígrafe tuvieron una prueba diagnóstica de COVID-19 positiva. La edad media en la última atención de los infectados fue de $72,3 \pm 14,1$ años y la de los no infectados de $69,6 \pm 13,5$ años. Esta diferencia era debida a que el 51,6% de todos los infectados tenía entre 80 y 89 años (**Figura 15**). El porcentaje de mujeres entre los pacientes infectados (51,3%) era superior al de los pacientes no infectados (41,1%).

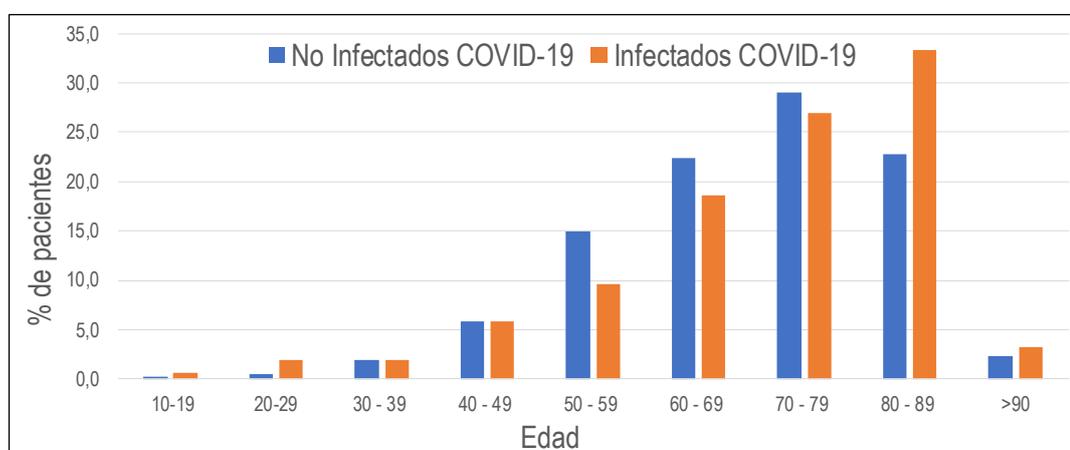


Figura 15. Distribución porcentual de los pacientes con patología vascular cerebral atendidos durante 2019 y 2020 según hayan tenido una prueba de COVID-19 positiva o no y por categorías de edad.

4.4.1.3. Mortalidad en los pacientes con patología vascular cerebral y COVID-19

Del total de 156 pacientes infectados fallecieron 24 (15,4%), aunque solo en 22 se estableció una relación temporal con la infección. En los 3.354 pacientes no infectados murieron 127 (3,8%). En el grupo de infectados el 25% de las personas fallecidas fueron mujeres, mientras que en los no infectados el porcentaje de mujeres fallecidas fue del 44,1%. La letalidad de la COVID-19 en los pacientes con patología vascular cerebral infectados fue del 14,1%, la más elevada de entre todas las agrupaciones diagnósticas (**Tabla 9**).

Los fallecimientos de pacientes con patología vascular cerebral y COVID-19 se agrupan al principio de la pandemia y al final del año, periodos de máxima incidencia de la infección (**Figura 16**).

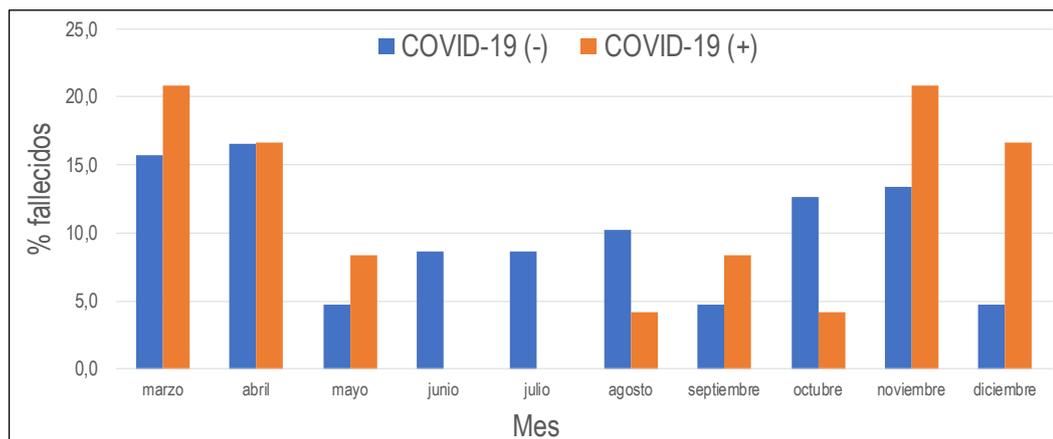


Figura 16. Distribución porcentual de los fallecimientos de pacientes con patología vascular cerebral según hayan sido positivos o no al diagnóstico de COVID-19 durante los meses marzo-diciembre 2020.

4.4.2. Pacientes ingresados por ictus isquémico

El número de pacientes ingresados por un ictus isquémico sumó 472 pacientes en el año 2019 y 471 en el año 2020, con una distribución por género muy semejante (hombres 60,4% en 2019 y 61,2% en 2020). La edad media de los pacientes fue de $71,2 \pm 13,6$ años en 2019 y de $70,8 \pm 12,9$ en 2020. En 2020 el 80,8% de los ictus isquémicos se produjeron en personas con edad superior a 60 años, frente al 79,2% en 2019 (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de los pacientes ingresados por ictus isquémico por categorías de edad y año de ingreso.

Edad	Año 2019		Año 2020	
	n	%	n	%
20 - 29	1	0,2	2	0,4
30 - 39	8	1,7	5	1,1
40 - 49	29	6,1	19	4
50 - 59	60	12,7	64	13,6
60 - 69	103	21,8	117	24,8
70 - 79	124	26,3	132	28
80 - 89	122	25,8	117	24,8
>90	25	5,3	15	3,2
Total	472	100	471	100

4.4.2.1. Mortalidad en los pacientes ingresados por ictus isquémico

Es destacable la diferencia de mortalidad en los pacientes ingresados por ictus isquémico en el año 2019 (17,8%) frente al año 2020 (7,9%). Además, la edad media al fallecimiento de los pacientes ingresados en 2019 era de $81,5 \pm 8,9$ años, superior a la de los fallecidos en 2020 que fue de $77,8 \pm 1,6$ años. En la distribución porcentual del total de fallecidos se comprueba una sobremortalidad durante el año 2020 en las categorías de edad entre 50 y 69 años (**Tabla 14**).

Tabla 14. Distribución de los fallecimientos de pacientes ingresados por ictus isquémico durante los años 2019 y 2020 por categorías de edad.

Edad	2019		2020	
	n	%	n	%
50 - 59	1	1,2	3	8,1
60 - 69	10	11,9	8	21,6
70 - 79	23	27,4	8	21,6
80 - 89	35	41,7	12	32,4
>90	15	17,9	6	16,2
Total	84	100	37	100

La distribución temporal de la mortalidad a lo largo de ambos años muestra mayores fluctuaciones durante el año 2020 (**Figura 17**).



Figura 17. Distribución mensual de la mortalidad en pacientes ingresados por ictus isquémico durante los años 2019 y 2020.

4.4.2.2. Pacientes ingresados por ictus isquémico tratados con procedimientos recanalizadores

A fin de evaluar posibles cambios en la atención médica durante la pandemia hemos analizado los pacientes con ictus isquémico sometidos a procedimientos recanalizadores (trombólisis intravenosa y/o trombectomía mecánica).

Del año 2019 sólo se disponen de datos de los meses de mayo a noviembre. En este periodo un total de 57 (media de 8 al mes) pacientes fueron sometidos a un procedimiento de recanalización en la fase aguda del ictus, frente a 157 (media de 13 al mes) en todo el año 2020.

La edad media fue de $71 \pm 13,3$ años en 2019, frente a $74 \pm 12,7$ en 2020, sin diferencias reseñables en las diferentes categorías de edad. Con respecto a la distribución por género, durante el año 2019 se recanalizaron una mayor proporción de hombres (61,4%) que en 2020 (53,2%).

La discapacidad de los pacientes previa al ingreso evaluada mediante la ERM durante los años 2019 y 2020 fue semejante. No presentaban ninguna discapacidad (ERM 0) el 77,2% de los pacientes en 2019 y el 76,4% en 2020. La severidad clínica de los ictus al ingreso medida mediante la escala NIHSS fue diferente en ambos años, siendo ligeramente más grave en 2020 (media de NIHSS $11,1 \pm 8,02$ en el año 2019, frente a $12,6 \pm 6,78$ en 2020).

Al alta, la proporción de pacientes con ERM 0 era del 49,1% en 2019 y del 29,2% en 2020. En 2019 un paciente falleció (ERM 6), frente a 11 pacientes en 2020.

4.4.2.3. Pacientes ingresados por ictus isquémico con COVID-19 durante el ingreso

De los 471 que ingresaron por ictus isquémico durante el año 2020, se confirmó el diagnóstico de COVID-19 durante el ingreso en 14 (2,97%) pacientes. De estos, 6 (42,9%) eran hombres y 8 (57,1%) mujeres, con una edad media de $71,7 \pm 15,1$ (36 - 87) años. Es llamativo que 3 (21,43%) de estos 14 casos tenían una edad menor de 60 años (**Tabla 15**).

Tabla 15. Distribución por categorías de edad de los pacientes ingresados en el año 2020 por ictus isquémico y con COVID-19 durante el ingreso.

Edad	n	%
30-39	1	7,14
50-59	2	14,29
60-69	3	21,43
70-79	3	21,43
80-89	5	35,71
Total	14	100

En estos 14 pacientes el factor de riesgo vascular (FRV) más prevalente fue la HTA (78,6%), seguido de la dislipemia (50%) y el tabaquismo (35,7%). Existía el antecedente de un ictus previo en 2 personas (14,3%).

Antes del ingreso la inmensa mayoría de los pacientes (13 del total de 14) no tenían ninguna discapacidad (ERm 0). El paciente restante presentaba una discapacidad leve sin impacto en su modo de vida (ERm 1). El pronóstico funcional al alta fue muy favorable (ERm 0) en 7 (50%) pacientes, 2 pacientes (14,3%) presentaron una discapacidad moderada (ERm 3), otros 2 presentaron una discapacidad moderadamente severa (ERm 4), un paciente presentó una discapacidad severa (ERm 5) y 2 (14,3%) pacientes fallecieron (ERm 6).

Una de las fallecidas era una mujer de 36 años, fumadora, consumidora de anticonceptivos orales y sin discapacidad previa al ingreso (ERm 0). Fue hallada en el suelo de su domicilio con afasia global y hemiplejía derecha. A su ingreso, se le realizó un TAC cerebral que mostraba un infarto establecido de la arteria cerebral media izquierda con una desviación leve de la línea media y un TAC torácico que demostraba la presencia de neumonía bilateral y datos sugestivos de tromboembolismo pulmonar. Se confirmó la presencia de COVID-19 mediante PCR. La paciente evolucionó con un deterioro neurológico progresivo y falleció 72h después del ingreso. Este caso ha sido objeto de publicación por el Servicio de Neurología del HU Cruces (4).

La otra paciente fallecida tenía 87 años y presentaba HTA como único antecedente de interés. No tenía discapacidad previa al ingreso (ERm 0). Acudió a Urgencias por un ictus isquémico y falleció en otro centro una semana más tarde.

5. DISCUSIÓN

La pandemia por COVID-19 planteó un reto médico desconocido desde la ya casi olvidada pandemia de la gripe de 1918. La enfermedad y el virus causante eran nuevos en los seres humanos, se propagaba de manera muy rápida y llegaba a provocar la muerte de los infectados. Se hizo necesario acumular de manera rápida toda la información disponible para conocer mejor esta enfermedad e identificar qué colectivos eran más vulnerables, para lo que se crearon registros en diferentes hospitales y países. Desde el inicio se planteó que el SARS-CoV-2 podía tener repercusiones neurológicas, bien porque pudiera causar manifestaciones neurológicas en la fase aguda de la infección o bien porque se pudieran producir manifestaciones neurológicas tardías una vez superada la fase aguda. La pérdida del olfato hizo suponer un especial neurotropismo de este virus y el trastorno de la coagulación que se produce en la fase aguda de la infección planteó su potencial impacto en el riesgo de ictus. En la actualidad, las posibles complicaciones neurológicas del SARS-CoV-2 son objeto de investigación y debate (15, 21, 25), pero no se abordan en este trabajo.

El objetivo de este trabajo es valorar el impacto que la COVID-19 puede tener en los enfermos neurológicos en términos de incidencia y pronóstico.

La incidencia de COVID-19 durante el año 2020 en el conjunto de los pacientes neurológicos fue algo menor (4,77%) que en la población general (5,34%). No había diferencias relevantes con relación a la edad, salvo en las personas mayores de 90 años, en las que la incidencia de la infección era menor en los enfermos neurológicos (7,72%) que en la población general (11,4%).

Desde el inicio de la pandemia la mortalidad en la población de enfermos neurológicos fue superior a la de la población general (24), sobre todo en la categoría de edad entre 80 y 89 años. Este hecho puede relacionarse con el marcado incremento

de la letalidad de la COVID-19 en los enfermos neurológicos (8,1%) con respecto a la población general (2,59%) en todas las categorías de edad, llegando a ser hasta 3 veces superior entre los 70 y 79 años de edad. Aunque la incidencia de COVID-19 en los enfermos neurológicos fue superior en las mujeres (5,04%) que en los hombres (4,39%), el 53,2% de los fallecidos fueron hombres frente al 46,8% de mujeres. Estos datos reflejan una especial predisposición a un mal pronóstico de COVID-19 de los enfermos neurológicos en este trabajo, especialmente en los hombres.

Además, durante los 10 meses de pandemia del año 2020 fallecieron 253 personas más que en el mismo periodo del año 2019. Esta cifra es muy superior a los 139 fallecidos con COVID-19, lo cual podría sugerir una sobremortalidad por casos de COVID-19 no diagnosticados. Esta hipótesis ya ha sido planteada en la población general (26).

Al analizar las distintas enfermedades neurológicas se han encontrado algunas diferencias en cuanto a letalidad, siendo la más elevada en los pacientes con patología vascular cerebral (14,1%). Este mal pronóstico de la infección se puede relacionar con los FRV ya conocidos (10).

La evidencia a día de hoy demuestra que las personas con demencia no sólo presentan un riesgo particularmente elevado de infección, sino que además presentan un peor pronóstico una vez infectados (27).

En la experiencia de la OSI-EEC la incidencia de COVID-19 en los pacientes con demencia fue de 5,99%, la más alta en relación con el resto de las agrupaciones diagnósticas. La letalidad también fue muy elevada, dado que fallecieron 18 personas de las 159 infectadas (11,3%). Nuestros hallazgos se asemejan a los de otras experiencias analizadas recientemente (28).

Se han planteado múltiples razones por las cuales el riesgo de COVID-19 aumenta en los pacientes con demencia. En primer lugar, presentan una mayor dificultad para cumplir con las medidas de protección, tales como el uso de mascarilla y el distanciamiento físico. Asimismo, gran parte de las personas ingresadas en residencias presentan demencia, lo cual dificulta el distanciamiento físico por dos razones: por un lado, la necesidad de cuidados permanentes y, por otro lado, las alteraciones conductuales derivadas de la enfermedad (agravadas por la disminución

de las visitas y la limitación de las interacciones con otros residentes durante la pandemia). Esto explica el marcado aumento de la incidencia de la COVID-19 en residencias con respecto a la población general (27).

Aunque las comorbilidades comúnmente presentes en pacientes con demencia (HTA, obesidad, DM y cardiopatías) son también factores de riesgo de COVID-19 grave, parece que existen mecanismos patogénicos específicos de la demencia que pueden empeorar el pronóstico de la COVID-19. Un estudio de una cohorte del Biobanco del Reino Unido mostró que la probabilidad de hospitalización por COVID-19 se duplicaba en pacientes homocigotos para el alelo APOE-ε4, dando lugar a una amplificación de la respuesta inflamatoria a la COVID-19 al aumentar la permeabilidad vascular y contribuir a la producción de citoquinas (27).

La EM es una enfermedad neuroinflamatoria y neurodegenerativa que ocurre en personas jóvenes y que es potencialmente discapacitante. Muchos de estos pacientes suelen estar en tratamiento con fármacos que modifican la inmunidad o la deprimen. Al inicio de la pandemia se pensó que estos pacientes podrían ser más susceptibles a la infección, bien por las alteraciones del sistema inmunológico causantes de la enfermedad o bien por los tratamientos que reciben (29). También se pensó que el pronóstico de la COVID-19 podía ser más grave.

En los pacientes con EM atendidos en el HU Cruces la incidencia de COVID-19 fue semejante a la del conjunto de la población general. En los pacientes incluidos en este estudio el pronóstico fue favorable, dado que 28 (82,4%) de ellos no precisaron ingreso. Los 6 pacientes que ingresaron eran de mayor edad y presentaban una mayor discapacidad, aunque sólo fallecieron 2 (en dudosa relación con la COVID-19). Es destacable que el tratamiento con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores no tuvo ningún efecto perjudicial en la evolución de la infección. Estos resultados están en sintonía con los de otras series, en las que en más del 75% de los pacientes con EM la COVID-19 fue leve y no precisó ingreso, independientemente del tratamiento que estaban realizando (30, 31).

En muchos casos de COVID-19 también tienen lugar alteraciones de la coagulación que pueden derivar en complicaciones tromboembólicas. Existen múltiples mecanismos patogénicos que parecen estar implicados en esta disregulación, fundamentalmente la coagulación intravascular diseminada (CID), la tormenta de citoquinas y la hiperactivación del sistema renina-angiotensina (SRA). Al igual que en la CID, en la COVID-19 se produce un marcado aumento de dímeros-D y productos de degradación de la fibrina, aunque las hemorragias graves no son tan frecuentes como los fenómenos trombóticos, lo cual sugiere que la coagulopatía presente en la COVID-19 es distinta a la CID. Por otro lado, la trombocitopenia presente en enfermos graves de COVID-19 no es tan marcada como en la CID. La tormenta de citoquinas que se produce en la COVID-19 se asocia al distrés respiratorio agudo y fallo multiorgánico. En pacientes hospitalizados por COVID-19 es característico el aumento de múltiples marcadores de inflamación, algunos de los cuales podrían estar relacionadas con los fenómenos trombóticos que se producen en la COVID-19. En la COVID-19 también se produce una hiperactivación del SRA. En el SRA la renina transforma el angiotensinógeno en angiotensina I, que a su vez es transformada en angiotensina II por la ECA, produciendo efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y protrombóticos. La ECA2 es una proteína transmembrana que se localiza en diferentes zonas del organismo, siendo particularmente elevada en pulmones, corazón y vasos sanguíneos, y que tiene como función degradar la angiotensina II. El SARS-CoV-2 utiliza la ECA2 como puerta de entrada, lo cual podría dar lugar a su regulación a la baja, favoreciendo el efecto proinflamatorio y protrombótico de la angiotensina II (32).

El efecto protrombótico del SARS-CoV-2 hacía prever un incremento de la incidencia de ictus isquémico en los pacientes infectados. Sin embargo, durante la pandemia se ha producido un descenso del número de pacientes ingresados por ictus isquémico en el norte de España, lo cual se ha propuesto que ha podido haber sido el resultado del temor por acudir al hospital de parte de la población. En la experiencia del HU Cruces la incidencia de ingresos por ictus isquémico no se ha modificado durante la pandemia, ni las características de los pacientes en términos de edad y género. Tampoco se ha incrementado la mortalidad de estos pacientes, sino al contrario.

Es destacable el escaso número de pacientes con ictus isquémico y COVID-19 ingresados en el Servicio de Neurología: 14 (un 3% del total de 471). Este resultado está en sintonía con las experiencias de otros centros. En la primera descripción de las complicaciones neurológicas en los infectados por SARS-CoV-2 ingresados en 3 hospitales de Wuhan (China), 5 de 214 (5,7%) pacientes sufrieron un ictus (33). En un registro hospitalario español, de 841 pacientes ingresados con COVID-19 presentaron un ictus el 1,7 % (34) y en un reciente metaanálisis se estimó que la incidencia de ictus en la COVID-19 era de un 2,5% (1%-6,1%) (12).

Se ha planteado también que la atención sanitaria durante la pandemia ha podido verse modificada y provocar un empeoramiento del pronóstico de los pacientes: retraso de los tiempos puerta-aguja, disminución de las tasas de éxito en los tratamientos endovasculares, etc. En el HU Cruces no se han producido cambios importantes en cuanto a incidencia y pronóstico de los pacientes sometidos a tratamientos de recanalización. Estos resultados favorables son contradictorios con los de otros hospitales, algunos próximos (35-38).

Los pacientes con patología vascular cerebral son los que más FRV asocian y estos se relacionan con un mal pronóstico de la COVID-19. A pesar de que estos pacientes presentaron una incidencia de COVID-19 del 4,4%, menor a la de otras enfermedades neurológicas como la demencia (5,99%), la letalidad de la infección fue la más elevada (14,1%), superior en casi 3 puntos porcentuales a la de la demencia. Este hecho apoya la asociación entre los FRV y el mal pronóstico de la COVID-19.

Este trabajo adolece de algunas limitaciones y debilidades, siendo la principal la calidad de la información analizada, ya que no se dispone de información sobre los pacientes atendidos en Urgencias ni en interconsultas, ni tampoco de los pacientes con complicaciones neurológicas que fueron atendidos por otras especialidades y no estaban a cargo del Servicio de Neurología. Por otro lado, la información suministrada presenta una notable imprecisión en la codificación de los diagnósticos. Por ejemplo, en 6.640 (23,1%) pacientes no existía ninguna anotación del diagnóstico y en aproximadamente otro 20% el diagnóstico era inespecífico (“Trastorno de la marcha”, “Estudio”, etc.).

El número de pacientes analizados es muy elevado (28.704), lo que da valor al estudio ya que minimiza algunos sesgos. Por el contrario, el número de infectados es reducido (159 casos), inferior a 20 casos en más de la mitad de las agrupaciones diagnósticas.

6. CONCLUSIONES

La principal conclusión de este trabajo es la demostración de un notable aumento de la letalidad por la COVID-19 en los enfermos neurológicos, sobre todo en aquellos con patología vascular cerebral, a pesar de que la incidencia, salvo en los pacientes con demencia, no es superior a la de la población general.

En el conjunto de pacientes neurológicos la evolución temporal de la pandemia en términos de incidencia ha sido similar a la de la población general.

Los enfermos con EM no tienen ni mayor riesgo de COVID-19 ni un peor pronóstico, independientemente de que estén con tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor.

La incidencia de los ingresos por ictus isquémico no se ha visto modificada con relación a la pandemia, ni se ha deteriorado el pronóstico. La atención sanitaria de estos pacientes tampoco se ha visto afectada.

Sin duda son necesarios más estudios para avanzar en el conocimiento de la COVID-19 con relación a las enfermedades neurológicas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. University JH. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. 2021.
2. Honigsbaum M. Spanish influenza redux: revisiting the mother of all pandemics. *The Lancet*. 2018;391(10139):2492-5.
3. Dale RC, Church AJ, Surtees RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 2004;127(Pt 1):21-33.
4. Gonzalez-Pinto T, Luna-Rodriguez A, Moreno-Estebanez A, Agirre-Beitia G, Rodriguez-Antiguedad A, Ruiz-Lopez M. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):e35-e6.
5. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66.
6. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60.
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
9. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3731.
10. Cheng S, Zhao Y, Wang F, Chen Y, Kaminga AC, Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e24971.
11. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):669-70.
12. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):138.
13. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12.
14. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-20.
15. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):636-44.

16. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020;417:117085.
17. Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386.
18. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Group ftGAC-P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5.
19. Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1448-9.
20. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol.* 2020;11:640.
21. Xiong W, Kwan P, Zhou D, Del Felice A, Duncan JS, Sander JW. Acute and late neurological complications of COVID19: the quest for evidence. *Brain.* 2020;143(12):e99.
22. Ferini-Strambi L, Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *J Neurol.* 2021;268(2):409-19.
23. Open Data Euskadi
https://opendata.euskadi.eus/contenidos/ds_informes_estudios/covid_19_2020/pendata/1220/29/situacion-epidemiologica.xlsx
24. EUSTAT
https://www.eustat.eus/estadisticas/tema_28/opt_0/tipo_1/ti_defunciones/temas.html
25. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19.
26. Ramiro FD. Impacto del COVID-19 en los Indicadores Demográficos de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Estadística-Comunidad de Madrid. 2020.
27. Numbers K, Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):69-70.
28. Hariyanto TI, Putri C, Arisa J, Situmeang RFV, Kurniawan A. Dementia and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;93:104299.
29. Sanitarias CdCdAyE. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 - Actualización; 26 de marzo 2020 (versión 2). Información científica-Técnica Ministerio de Sanidad. 2020.
30. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1079-88.
31. Sormani MP. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2020;19(6):481-2.
32. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578-89.
33. 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.* 2020;77(6):683-90.
34. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, Garcia-Garcia J, et al. Neurologic manifestations in

- hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060-e70.
35. Tejada Meza H, Lambea Gil A, Sancho Saldana A, Martinez-Zabaleta M, Garmendia Lopetegui E, Lopez-Cancio Martinez E, et al. Impact of COVID-19 outbreak in reperfusion therapies of acute ischaemic stroke in northwest Spain. *Eur J Neurol*. 2020;27(12):2491-8.
 36. SEN vascular y Covid.pdf.
 37. Tejada Meza H, Lambea Gil A, Saldana AS, Martinez-Zabaleta M, Juez PR, Martinez EL, et al. Impact of COVID-19 outbreak on ischemic stroke admissions and in-hospital mortality in North-West Spain. *Int J Stroke*. 2020;15(7):755-62.
 38. Perry RJ, Smith CJ, Roffe C, Simister R, Narayanamoorthi S, Marigold R, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(3):242-8.