



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Hemorragias intracraneales en pacientes críticos COVID-19: reporte de tres casos



Intracranial hemorrhages in critical COVID-19 patients: report of three cases

Sr. Editor:

Aunque los síntomas más comunes de la infección por SARV-CoV-2 son respiratorios, las manifestaciones neurológicas han sido descritas especialmente entre pacientes críticos e incluyen encefalopatía, convulsiones y enfermedad cerebrovascular^{1,2}.

Presentamos tres casos de hemorragias intracraneales en pacientes COVID-19 que ingresaron en nuestra unidad por neumonía grave para tratamiento con ventilación mecánica y sedación. Debido a la necesidad de intubación prolongada se les realizó una traqueotomía. Todos presentaron resultado positivo para el SARV-CoV-2 en la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en frotis nasofaríngeo y recibieron el mismo tratamiento según protocolo de la unidad con lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina, azitromicina y ceftriaxona durante cinco días, dexametasona 10 días y heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes si el dímero D era superior a 1.000 ng/mL. Al ingreso en la exploración todos mantenían buen nivel de conciencia con Glasgow de 15 sin datos de focalidad neurológica, ninguno tenía deterioro cognitivo previo.

El primer paciente era un varón de 65 años hipertenso y diabético. A los 10 días de evolución se suspendió la sedación por mejoría respiratoria y a nivel neurológico presentaba bajo nivel de conciencia con Glasgow de 5, se realizó un electroencefalograma (EEG) con resultado de encefalopatía severa y una tomografía axial computarizada (TAC) craneal que informaba de foco hemorrágico intraparenquimatoso frontal izquierdo de 7 mm con edema perilesional y otro foco milimétrico en convexidad derecha. En el momento del diagnóstico del sangrado cerebral destacaba en la analítica una trombopenia de 95.000/mcl y un dímero D de 1.600 ng/mL por lo que estaba en tratamiento con HBPM a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas que fue suspendida.

El segundo caso se trataba de un varón de 64 años con antecedentes de hipertensión y diabetes. A los 12 días de estancia se retiró sedación y se apreció alteración del nivel de conciencia con Glasgow de 6, se realizó EEG con datos de encefalopatía moderada y una TAC craneal en el que se observaron múltiples focos

de hemorragia intraparenquimatosos supratentoriales en ambos hemisferios. La analítica mostraba una trombopenia de 85.000 /mcl y un dímero D de 3.900 ng/mL por lo que recibía tratamiento con HBPM a dosis intermedias de 0,5 mg/kg cada 12 horas debido a la trombopenia. La HBPM fue suspendida hasta ver evolución y se consultó con neurocirugía que desestimó tratamiento quirúrgico.

Para completar estudio se les realizó una resonancia magnética nuclear en las que se observó un patrón radiológico bastante similar que consistía en afectación bilateral de sustancia blanca, predominantemente parieto-occipital (fig. 1A) y asociaba múltiples lesiones hemorrágicas, hemorragia subaracnoidea y microhemorragias subcorticales. En los dos pacientes la evolución fue favorable con tratamiento de soporte.

El último caso fue de un varón de 69 años que tras suspender sedación al día 13 de evolución, presentaba bajo nivel de conciencia y hemiplejía derecha. En EEG se objetivaba encefalopatía severa y en TAC craneal hipodensidad generalizada de sustancia blanca supratentorial, además de gran hematoma frontal izquierdo con desviación de línea media (fig. 1B). El neurocirujano le practicó una craniectomía urgente con evacuación del hematoma siendo el origen del sangrado las arteriolas corticales, el tejido cerebral era friable y de aspecto oscuro, por lo que se tomó biopsia intraoperatoria que mostraba signos de microangiopatía trombótica y lesión endotelial, sin evidencia de vasculitis o encefalitis necrotizante.

A nivel analítico destacaba un dímero D de 7.000 ng/mL con plaquetas en rango normal, por lo que estaba en tratamiento anticoagulante con HBPM. La evolución neurológica fue favorable pero con secuela fue dado de alta con hemiparesia derecha.

El accidente cerebrovascular puede ocurrir durante la fase aguda o días y semanas después de la resolución de la fase viral.

Varios mecanismos fisiopatológicos contribuyen al aumento de riesgo de ictus en estos pacientes. El coronavirus SARV-CoV-2 puede infectar las células endoteliales del sistema nervioso central, causando una respuesta inflamatoria en la vasculatura y un daño endotelial, que junto con la trombocitopenia presente en algunos pacientes críticos y el tratamiento anticoagulante puede contribuir a cuadros de microhemorragias o hemorragias cerebrales³⁻⁵.

Es fácil pasar por alto el accidente cerebrovascular en pacientes críticos que están sedados y relajados, recomendamos realizar prueba de imagen precoz si tras suspender sedación el paciente presenta alteración del nivel de conciencia o focalidad neurológica.

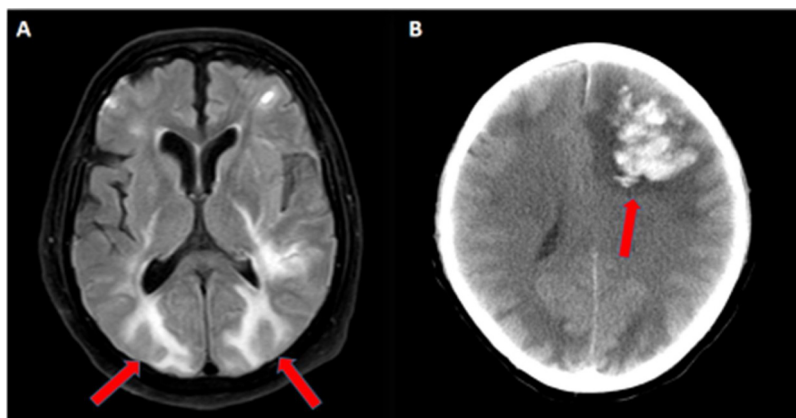


Figura 1. A) RMN secuencia FLAIR axial que muestra lesiones hiperintensas subcorticales bilaterales con edema vasogénico en lóbulos occipitoparietales (flechas rojas). B) TAC cráneo en el que se aprecia gran hematoma frontal izquierdo con desviación de línea media (flecha roja).

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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;77:1-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Carod-Artal J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70:311-22. <http://dx.doi.org/10.33588/rm.7009.2020179>.
- Berger J. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol*. 2020;26:143-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-020-00840-5>.
- Carroll E, Lewis A. Catastrophic intracranial hemorrhage in two critically ill patients with COVID-19. *Neurocrit Care*. 2020;26:1-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-020-00993-5>.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.

María Garvía López*, M^a del Pilar Tauler Redondo
y Juan José Tortajada Soler

Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General
Universitario de Albacete, Albacete, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marietagarvi@hotmail.com (M. Garvía López).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.005>

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Investigación durante la pandemia por SARS-CoV-2



Research during the SARS-CoV-2 pandemic

Sr. Editor:

La pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) ha tenido un impacto sin precedentes en la historia reciente de la medicina. A pesar de los avances, la rápida expansión del cuadro ha hecho que nos encontremos ante una total ausencia de evidencia científica en la que basar nuestras decisiones asistenciales. Por ello, la comunidad científica ha focalizado su atención en esta patología respondiendo con un número de trabajos sin parangón hasta el momento. Así, a 17 de julio de 2020 se encontraban registrados 2.654 estudios en clinicaltrials.gov relacionados con la COVID-19, 1.480 de ellos catalogados como ensayos clínicos (EECC). A nivel nacional, el Registro Español de Estudios Clínicos (REec) recoge 101 EECC (10 finalizados, 51 reclutando y 40 no iniciados).

Esta explosividad científica ha implicado también a los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm), cuyo funcionamiento ha tenido que adaptarse mediante reuniones no presenciales en las que dar una rápida respuesta a las solicitudes de los investigadores. Desde nuestro CEIm hemos logrado mantener todas las reuniones ordinarias, añadiendo 5 reuniones extraordinarias (3 de ellas de la Comisión Permanente). Entre los meses de marzo y junio hemos evaluado 75 estudios (43 relacionados con COVID-19), un número similar al promedio de los 3 años previos (73,3 estudios). A falta de 3 estudios pendientes de decisión definitiva, se han aprobado 38 estudios relacionados con COVID (95% de los evaluados), otro se ha cancelado por el promotor y el restante se ha considerado no evaluable al tratarse de un proyecto puramente asistencial. La mediana hasta emitir un dictamen definitivo en los estudios COVID-19 fue de 14 días naturales, frente a los 21 días de los años previos. Las características de los estudios y su comparación con los años previos y los datos del REec se presentan en la [tabla 1](#). Si nos fijamos en el carácter multicéntrico de los estudios del REec, los promovidos por la industria son mayoritariamente multicéntricos (88,5%), a diferencia de los promovidos por entidades públicas (39,7%) y por los propios investigadores (11,5%).

Es importante reseñar las dificultades en la valoración de los estudios durante esta etapa, ya que la ausencia de evidencia en la que basar nuestra asistencia sanitaria tenía su reflejo en la ausencia de una base científica que sustentase las prácticas a evaluar, un hecho especialmente relevante en los ensayos clínicos¹. No podemos olvidar que nuestro papel no es desarrollar la investigación sino velar porque esta se ajuste a los principios éticos fundamentales, sin permitir que el contexto modifique estos principios ni su relevancia².

Como hemos comentado, nuestro país ha sido muy prolífico en ensayos clínicos. Según datos del REec, hay 26 ensayos en los que se emplea como fármaco en investigación la cloroquina o sus derivados, 10 tocilizumab, 9 corticoides, 7 lopinavir-ritonavir, 6 sarilumab y 5 remdesivir. Sin entrar en el fondo de estos trabajos ni en sus diseños concretos, resulta poco probable que no exista un cierto grado de solapamiento entre algunos de ellos, con las consecuencias que esto conlleva en capacidad de reclutamiento y tiempo hasta completarlo, con el riesgo de que los trabajos carezcan de potencia suficiente para alcanzar conclusiones válidas. Este solapamiento lo hemos podido observar incluso en los estudios evaluados en nuestro comité, ante lo que se instó a los investigadores a unificar los ensayos, sin éxito. Cabe destacar que esta preocupación por la potencia de los estudios se ha producido más allá de nuestro entorno³. En Italia se ha tratado de combatir este fenómeno mediante la designación de un comité único nacional para evaluar todos los estudios que impliquen fármacos para el tratamiento de la COVID-19⁴. Otros autores abogan por la revisión continua de los mismos, finalizando precozmente aquellos sin visos de aportar información relevante o fusionando aquellos de características similares¹. En otras ocasiones se ha recurrido a internacionalizar los trabajos, dada la evolución asincrónica de la pandemia.

Desde nuestro punto de vista, la contundencia con la que nos ha golpeado la COVID-19 únicamente podrá contrarrestarse con una evidencia científica igualmente sólida y contundente, quedando los estudios de baja potencia o calidad relegados únicamente a aportar más sombras que luces en esta batalla. Únicamente desde la concertación de los esfuerzos seremos capaces de alcanzar este objetivo.