



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.



Caso clínico

Hipótesis neuroinvasiva en un caso de *delirium* atípico en paciente con neumonía por COVID-19

Ana Izquierdo Zarazaga*, Eduardo Delgado Parada, Maite Santamaría Núñez, Alberto López Cruz, María Pardo Corral y Álvaro Ximénez-Carrillo Rico

Psicología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2020

Aceptado el 16 de octubre de 2020

Palabras clave:

Delirium
COVID-19
Neuropsiquiátrico
Neurotropismo
Psiquiatría de enlace

Keywords:

Delirium
COVID-19
Neuropsychiatric
Neurotropism
Psychiatric liaison

R E S U M E N

Objetivo: El *delirium* es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente en pacientes con afectación grave por COVID-19. Presentamos un caso atípico, desde el punto de vista clínico y fenomenológico, y reflexionamos sobre los mecanismos etiológicos implicados.

Caso clínico: Varón de 55 años, médico en activo, ingresado en la unidad de hospitalización convencional, y estable clínicamente tras un ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por neumonía por COVID-19 grave. Presenta un *delirium* atípico, con alteraciones mnésicas y de lenguaje muy significativas, que se miden psicométricamente, mientras mantiene un buen nivel atencional y de alerta. El resto de las pruebas complementarias realizadas son normales o poco concluyentes.

Resultados: La evolución durante el ingreso es buena y la recuperación completa al mes del alta hospitalaria.

Conclusiones: La presentación atípica y la evolución clínica de este cuadro de *delirium* permiten plantear el papel neuroinvasivo directo de la COVID-19, en este caso.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Neuroinvasive hypothesis in a case of atypical *delirium* in a patient with pneumonia caused by COVID-19

A B S T R A C T

Objective: *Delirium* is the most frequent neuropsychiatric complication in patients with a severe condition caused by COVID-19. We present an atypical case from a clinical and phenomenological point of view, and we reflect on the involved etiological mechanisms.

Clinical case: 55-year-old male, active physician, first admitted into the conventional hospitalization unit and is clinically stable after being admitted into the Intensive Care Unit for pneumonia caused by severe COVID-19. He presents an atypical *delirium* with very significant memory and language disorders, which are measured psychometrically, while maintaining a good attention and alertness level. The rest of the complementary tests carried out are normal or not very conclusive.

Results: The evolution during his admission is good and the recovery complete after one month of being discharged from the hospital.

Conclusions: The atypical presentation and clinical evolution of this framework of delirium allow us to raise the question of the direct neuroinvasive role of COVID-19 in this case.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.izquierdo.zarazaga@gmail.com (A. Izquierdo Zarazaga).

Introducción

Aunque los síntomas más frecuentes de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) son sistémicos y respiratorios, también se han descrito complicaciones neurológicas¹, al igual que con el SARS². Se han encontrado propiedades neurótropas de este nuevo coronavirus en humanos, cuyo papel etiológico está aún por esclarecer³. En cuanto a su potencial neuroinvasivo, se postula que alcanza el sistema nervioso central (SNC), vía hemática y vía transneuronal, a través del bulbo olfatorio⁴. En el daño neurológico pueden contribuir otros mecanismos como el hipóxico, tóxico o el vascular, en el marco de la respuesta inflamatoria sistémica y el estado protrombótico, que se dan en los casos graves de COVID-19⁵.

Los pacientes con COVID-19 que con más frecuencia desarrollan síntomas neuropsiquiátricos son aquellos con una afectación respiratoria previa grave¹. Dentro de estas manifestaciones, la más frecuente es el síndrome confusional agudo, o *delirium* (28%)⁶.

Describimos a continuación, el caso de un paciente ingresado por neumonía COVID-19 severa, que presenta un cuadro de *delirium* que destaca por su atipicidad fenomenológica y su evolución clínica.

Descripción del caso clínico

Se trata de un varón de 55 años, médico en activo, que presenta en un momento de estabilidad clínica de un ingreso prolongado por una neumonía por coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), cambios cognitivos y conductuales significativos.

En cuanto a la situación premórbida del paciente, sólo destacar la existencia de un temblor esencial, sin tratamiento farmacológico, ni interferencia funcional. En relación con hábitos tóxicos, subrayar el consumo de alcohol sin criterios de tolerancia ni dependencia en los dos últimos años, una cantidad en torno a las 10 unidades de bebida estándar (UBE), al día, como máximo.

El paciente ingresa directamente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde permanece 15 días. Allí precisa de ventilación mecánica invasiva y sedoanalgesia, utilizándose fentanilo, midazolam y dexmedetomidina. Recibe además, tratamiento específico con tocilizumab (tres dosis), hidroxicloroquina (12 días), lopinavir/ritonavir (14 días) y levofloxacin (15 días), sin utilizarse corticoterapia durante el proceso.

En la planta de hospitalización convencional, se encuentra afebril, hemodinámicamente estable y eupneico con oxigenoterapia a bajo flujo. Inicia un cuadro subagudo de cambios a nivel cognitivo y conductual, por lo que se solicita valoración por psiquiatría y neurología. Durante nuestra intervención no se produce ningún cambio relevante analítico ni clínico. La única complicación adicional al síndrome confusional es la pérdida de funcionalidad en contexto de la polineuropatía del paciente crítico e inmovilización prolongada, consiguiéndose una recuperación completa con tratamiento rehabilitador durante el ingreso y al alta.

Psicopatológicamente resulta llamativa la desorientación temporoespacial que se contrapone con un adecuado nivel de alerta y una buena atención sostenida. La fluencia verbal está alterada, el discurso es totalmente fabulado y tiene dificultades para elaborar un relato cronológico consistente. Presenta nula introspección, afecto plano e insomnio mixto con reducción significativa de horas de sueño. En los períodos de vigilia realiza prescripciones a los pacientes de su alrededor y recomendaciones médicas al personal sanitario. Le exploración neurológica es anodina, a excepción del temblor esencial. A nivel cognitivo, se aprecian marcadas dificultades en el lenguaje y en la memoria, en contraposición con un buen nivel atencional. Se decide realizar una evaluación neuropsicológica dirigida utilizando el test de aprendizaje verbal (TAVEC)⁷, dado que es un instrumento exigente que cuantifica más específicamente

las áreas que impresionan alteradas. En el pretest, se observa una curva de aprendizaje plana, a pesar de las repeticiones y un aumento de las intrusiones y perseveraciones a medida que avanza en la prueba. No utiliza ninguna estrategia de categorización, ni de recuperación, ni muestra efectos de primacía y de recencia.

Ante la sospecha inicial de un posible daño cerebral derivado del estado proinflamatorio y/o protrombótico, en contexto de la COVID-19, se opta por antipsicóticos con un perfil cardiovascular seguro, combinando aripiprazol (10 mg al día) y quetiapina (100 mg al día).

Se realizan también pruebas complementarias de neuroimagen, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN), informadas como normales. También se realiza un electroencefalograma (EEG), en cuyo informe se recogen las siguientes conclusiones: «encefalopatía grado leve y actividad irritativa temporal izquierda, hallazgos que no justificaban la clínica». Se realizaron también estudios serológicos (virus de inmunodeficiencia humana [VIH] y cribado treponémico de sífilis), pruebas de función tiroidea y complejo vitamínico B, que resultaron normales. Con estos hallazgos y la evolución clínica que describimos a continuación, se descartó la realización de punción lumbar, dado el balance riesgo/beneficio y la complejidad de la técnica en un paciente con infección por SARS-CoV-2.

Durante los dos primeros días no se observa mejoría clínica a ningún nivel. Una vez descartada la hipótesis vascular, se decide un cambio a risperidona, utilizando al inicio un máximo de 6 mg al día. Los dos días posteriores mejoran la orientación y las alteraciones conductuales, con un mejor patrón de sueño. Mantiene las fabulaciones, la amnesia lacunar y una escasa conciencia del proceso. Finalmente, y de modo repentino, a los nueve días alcanza *insight* y realiza una crítica completa de lo sucedido (fig. 1). La dosis de risperidona se va reduciendo progresivamente hasta que se produce la mejoría descrita, procediéndose a su retirada completa en nueve días.

Al mes se realiza una valoración ambulatoria del paciente, quien describe importantes lagunas mnémicas durante gran parte del ingreso y ensoñaciones de temática diversa que contrastan con el contenido de lo fabulado durante la hospitalización. Describe imágenes eidéticas parásitas egodistónicas sobre las que elabora una narrativa que no es congruente con las alteraciones conductuales observadas (prescripciones de fármacos y órdenes de tratamiento), ni con la ausencia de reacciones afectivas objetivadas durante la hospitalización. A nivel cognitivo, se realiza una revaloración neuropsicológica donde se objetiva una mejoría importante del rendimiento, adquiriendo puntuaciones en la media o por encima en algunos dominios y utilizando estrategias de codificación semántica que previamente no estaban presentes (tabla 1).

Discusión del caso clínico

El *delirium* fenomenológicamente se caracteriza por una desproporcionada alteración de la atención sostenida, que determina la afectación del resto de dominios cognitivos⁸. La referencia diagnóstica estándar actual son los criterios de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM-5)⁹. Se consideran como nucleares, tanto una alteración en el nivel como en el contenido de la conciencia, medido a través de la atención. En nuestro caso, resulta llamativa la ausencia de alteración atencional y de conciencia, en contraste con la significativa afectación de orientación, memoria y lenguaje. No obstante, en la actualidad se consideran como *delirium* también los casos en los que no pueda demostrarse inatención mediante pruebas psicométricas, o a través de una entrevista, si se corrobora que la alteración es consecuencia de una afección médica, intoxicación o abstinencia por una sustancia¹⁰.



Figura 1. Evolución clínica neuropsiquiátrica de un caso de delirium atípico en contexto de neumonía por SARS-CoV-2.

Tabla 1
Puntuaciones obtenidas en el test de aprendizaje verbal (TAVEC)⁷

	Pretest	Postest (al mes)
Aprendizaje con un solo ensayo	$z = -2$	$z = +1$
Aprendizaje con el total de ensayos	$z = -4$	$z = 0$
Perseveraciones	$z = -1$	$z = 0$
Utilización de estrategias semánticas	$z = -2$	$z = +2$
Utilización de estrategias seriales	$z = -1$	$z = 0$

z: puntuación típica.

El *delirium* se considera un barómetro de severidad de afectación por COVID-19 y se demanda su inclusión en los protocolos de diagnóstico¹¹. Los pacientes que precisan ingreso en UCI tienen un mayor riesgo de *delirium* y se pone en relación con varios factores recogidos por Kotfis et al. en su revisión¹²: posibilidad de invasión directa del sistema nervioso central (SNC), mecanismo indirecto inducido por mediadores inflamatorios y un estado protrombótico, la utilización de sedantes, el tiempo prolongado de ventilación mecánica, la inmovilización y factores ambientales particulares, inherentes a una situación de cuarentena.

Existe un consenso sobre un modelo causal multifactorial de *delirium*, a través de una compleja interrelación inversa entre factores predisponentes y la exposición simultánea o secuencial a factores precipitantes. En nuestro caso, la presencia de *delirium* no es esperable, incluso considerando los precipitantes inherentes a un ingreso en la UCI y los factores inherentes a una situación de cuarentena. El paciente está en una situación de estabilidad clínica mantenida y no tiene marcadores previos de vulnerabilidad (el consumo previo de alcohol no es de suficiente entidad, por la severidad y por el momento del ingreso en el que se encuentra el paciente). Las dificultades para la implementación completa de las medidas no farmacológicas para la prevención y tratamiento de *delirium*¹³ en el contexto de cuarentena, a destacar la imposibilidad para el acompañamiento familiar o las dificultades para la comunicación con los equipos de protección individual, han condicionado la incidencia y evolución del *delirium* en los pacientes ingresados más vulnerables, sobre todo en aquellos con deterioro cognitivo o sin habilidades para la comunicación telemática, que no es nuestro caso¹¹.

En colaboración con el Servicio de Neurología, se descarta el daño vascular directo u otra lesión ocupante de espacio, con una neuroimagen tipo RMN. Se realiza un estudio EEG en el que se registra una actividad irritativa leve, que no concuerda clínicamente, a su criterio, con el cuadro descrito, argumentando que el paciente no presenta crisis agudas ni estado poscrítico, y que no hay alteraciones psicomotoras ni del nivel de alerta. Afectaciones

electroencefalográficas similares se describen en otros casos publicados de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentaron algún tipo de encefalopatía^{3,14,15}. En nuestro caso, tampoco hay alteraciones metabólicas y el estudio serológico es normal. Habría también que considerar el papel de la hipoxemia mantenida a la que se exponen los pacientes con COVID-19, que podría generar una alteración de la fisiología cortical leve, sin resultar evidente en la neuroimagen o en el EEG, aunque no explicaría la atipicidad fenomenológica del cuadro.

En cuanto a los fármacos específicos para la COVID-19, la hidroxicloroquina es, tanto por su vida media como por los conocidos efectos a nivel de SNC¹⁶, la que podría relacionarse más con el *delirium* descrito, aunque la fenomenología del cuadro y la ausencia de vulnerabilidad del paciente reduciría su contribución específica.

Un daño cerebral funcional multicausal con expresión clínica en forma de *delirium* puede explicarse por el sumatorio de los precipitantes señalados. No obstante, planteamos la hipótesis de daño directo por SARS-CoV-2, aun sin la evidencia del neurodiagnóstico y descartando retrospectivamente la presencia de anosmia. Nuestros argumentos son los siguientes: el conocido neurotropismo del virus y su capacidad neuroinvasiva, el carácter inesperado del *delirium* atendiendo al modelo de diátesis-estrés, la presentación atípica en lo fenomenológico con asimetría en la severidad de los dominios afectados, la evolución durante el ingreso y la recuperación completa sin secuelas tres semanas más tarde. Los cuadros de *delirium* descritos en un marco de ingreso similar (ventilación mecánica en UCI) con los precipitantes conocidos¹², pero con otras etiologías, no se presentan con estas particularidades.

En definitiva, la descripción de este estado confuso-onírico, atípico en el contexto de la COVID-19, saca a relucir el desconocimiento etiopatogénico de esta pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, haciéndose necesaria una mayor investigación centrada en los distintos mecanismos de acción de este nuevo virus en el SNC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mao L, Wang M, Shengcai C, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. SSRN Electronic Journal. 2020.
- Cheng SKW, Tsang JSK, Ku KH, Wong CW, Ng YK. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. Br J Psychiatry. 2004;184(04):359–60.

3. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413.
4. 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;11:995–8.
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.
6. Ezpeleta D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. 2020;44.
7. Benedet MJ, Alejandre MA. TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal Española-Complutense. 1998.
8. Sepulveda E, Franco J, Trzepacz P, Gaviria AM, Meagher DJ, Palma J, et al. Delirium diagnosis defined by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: diagnostic accuracy study. *BMC Psychiatry.* 2016;167:16.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
10. European Delirium Association & American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine.* 2014;12:1–4.
11. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing.* 2020;49:497–8.
12. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care.* 2020;24(176).
13. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016.
14. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3).
15. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–8.
16. Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C, et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacol.* 2018;26(5): 1141–9.