

ORIGINAL

Tratamiento inmunosupresor en pulsos en esclerosis múltiple durante el desescalado de la epidemia por SARS-CoV-2. Algoritmo de seguridad



G. Valero-López^{a,b}, E. Carreón-Guarnizo^{a,b,c}, R. Hernández-Clares^{a,b,c},
F. Iniesta-Martínez^{b,c}, J. Jiménez-Veiga^{a,b,c}, A. Moreno-Docon^d, M.A. Iborra-Bendicho^d,
E. Aznar-Robles^{a,b}, M.F. Hellín-Gil^{a,b}, A. Morales-Ortiz^a y J.E. Meca-Lallana^{a,b,c,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España

^b CSUR Esclerosis Múltiple y Unidad de Neuroinmunología Clínica, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España

^c Cátedra de Neuroinmunología Clínica y Esclerosis Múltiple, UCAM, Universidad Católica San Antonio, Murcia, España

^d Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 14 de mayo de 2020; aceptado el 1 de junio de 2020

Accesible en línea el 8 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2;
Esclerosis múltiple;
COVID-19;
Inmunosupresores;
Tratamientos;
PCR

Resumen

Introducción: La pandemia por SARS-CoV-2 está condicionando los abordajes diagnósticos, terapéuticos y asistenciales establecidos en esclerosis múltiple (EM). Durante las fases inicial y pico de la epidemia, los fármacos modificadores del curso de la EM caracterizados por ser inmunosupresores administrados en pulsos (TIP), vieron pospuesta su administración debido a la incertidumbre sobre su influencia en la infección, principalmente en contagiados/contagiosos asintomáticos/presintomáticos. El objetivo de este trabajo es presentar un algoritmo basado en criterios de seguridad que permita reanudar los TIP durante la fase de desescalado.

Métodos: Se elabora un algoritmo, cuya estructura se sustenta en la experiencia clínica en EM de los autores y en una revisión bibliográfica del conocimiento acumulado, que facilita la detección de contagiosos asintomáticos, presintomáticos o con síntomas leves de SARS-CoV-2, con el objetivo de evitar la administración de TIP y contagios por contacto prolongado en hospital de día (HdD).

Resultados: Algoritmo con doble filtro clínico-microbiológico consistente en la aplicación telemática de un listado de comprobación de síntomas y después realización de PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo, a las 48 y 24 h antes del TIP programado respectivamente.

Conclusión: Considerando el balance beneficio-riesgo, la aplicación del algoritmo resultaría ventajosa pese a que no se conoce la proporción real de asintomáticos/presintomáticos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmecal@gmail.com (J.E. Meca-Lallana).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.001>

0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
Multiple sclerosis;
COVID-19;
Immunosuppressants;
PCR

contagiosos. La realización sistemática de PCR, como test con mayor sensibilidad en la fase presintomática de la infección, en combinación con un sistema de detección precoz de síntomas, reduciría contagios y favorecería la identificación de pacientes con riesgo antes de su exposición a TIP.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pulse immunosuppressive therapy for multiple sclerosis during the SARS-CoV-2 lockdown de-escalation plan: Safety algorithm

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic is changing approaches to diagnosis, treatment, and care provision in multiple sclerosis (MS). During both the initial and peak phases of the epidemic, the administration of disease-modifying drugs, typically immunosuppressants administered in pulses, was suspended due to the uncertainty about their impact on SARS-CoV-2 infection, mainly in contagious asymptomatic/presymptomatic patients. The purpose of this study is to present a safety algorithm enabling patients to resume pulse immunosuppressive therapy (PIT) during the easing of lockdown measures.

Methods: We developed a safety algorithm based on our clinical experience with MS and the available published evidence; the algorithm assists in the detection of contagious asymptomatic/presymptomatic cases and of patients with mild symptoms of SARS-CoV-2 infection with a view to withdrawing PIT in these patients and preventing new infections at day hospitals.

Results: We developed a clinical/microbiological screening algorithm consisting of a symptom checklist, applied during a teleconsultation 48 hours before the scheduled session of PIT, and PCR testing for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal exudate 24 hours before the procedure.

Conclusion: The application of our safety algorithm presents a favourable risk-benefit ratio despite the fact that the actual proportion of asymptomatic and presymptomatic individuals is unknown. Systematic PCR testing, which provides the highest sensitivity for detecting presymptomatic cases, combined with early detection of symptoms of SARS-CoV-2 infection may reduce infections and improve detection of high-risk patients before they receive PIT.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La pandemia mundial por SARS-CoV-2, iniciada al comienzo de 2020, está suponiendo un desafío para los sistemas de salud. Todos los niveles asistenciales se han visto afectados, desde los servicios de urgencia y cuidados intensivos hasta la actividad asistencial hospitalaria y ambulatoria. Esta situación ha precipitado una reestructuración de la asistencia médica y un cambio en la relación directa con los pacientes.

Las unidades de esclerosis múltiple (EM) no han quedado al margen de esta necesidad de reorganización y la telemedicina se ha erigido como una estrategia muy útil para disminuir las consultas presenciales y el riesgo de contagio. No obstante, numerosas prestaciones de las unidades de EM precisan de la asistencia presencial de los pacientes, como la administración de tratamientos inmunosupresores en pulsos (TIP) vía parenteral (y oral), principalmente en Hospital de Día (HdD) (tabla 1). Utilizar estos fármacos manteniendo unos criterios de seguridad adecuados, supone un verdadero reto y pone a prueba la capacidad de adaptación de nuestro sistema.

En la actualidad, la ausencia de evidencia científica, hace que debamos considerar a los pacientes inmunosuprimidos como de riesgo en caso de contraer la infección por SARS-CoV-2¹. No obstante, la experiencia previa con otros coronavirus como el SARS-CoV, el MERS y los escasos datos disponibles de pacientes inmunosuprimidos infectados por SARS-CoV-2 no indican, por el momento, un curso más grave en caso de infección². En cualquier caso, esta situación plantea un dilema sobre el balance riesgo-beneficio de los TIP.

El manejo de TIP durante las fases de inicio y pico de la pandemia se ha visto condicionado por la falta de conocimiento sobre la prevalencia de portadores asintomáticos/pre-sintomáticos con capacidad para contagiar (contagiosos) y la limitación en el acceso a test diagnósticos en esta población. En la parte positiva, el cumplimiento del confinamiento de los pacientes con EM en general (como el resto de la población) y de los considerados inmunosuprimidos en particular, al considerarse como población de riesgo, puede haber reducido el número de contagios, situación que podría cambiar durante la fase de desescalado.

Tabla 1 Tratamientos inmunosupresores administrados en pulsos (TIP) en esclerosis múltiple

TIP	Indicación	Vía de administración	Tiempo (h)
Metilprednisolona	Brote	Parenteral	2,5
Natalizumab	EMR	Parenteral	3
Ocrelizumab	EMR, EMPP	Parenteral	5
Alemtuzumab	EMR	Parenteral	8
Cladribina ^a	EMR	Oral	—

EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMR: esclerosis múltiple recurrente; TIP: tratamiento inmunosupresor administrado en pulsos.

^a Aunque su vía de administración es oral y no precisa de HdD, se incluye dentro del algoritmo, al administrarse en pulsos.

Durante estas fases, con el objetivo de minimizar el riesgo de contagio por la estancia en el medio hospitalario, ante la incertidumbre sobre las consecuencias de una infección por SARS-CoV-2 en pacientes que reciben TIP y siguiendo las recomendaciones de diferentes grupos de expertos, la estrategia utilizada en muchas unidades de EM ha consistido en posponer el inicio y la administración de dosis programadas de TIP, en espera de la resolución de la epidemia³⁻⁵.

Considerando que se ha iniciado el proceso de desescalado, y que en la actualidad, en base a la experiencia existente, no se vislumbra un fin de la epidemia a corto plazo, la estrategia de retrasar la administración de TIP de forma indefinida no es aceptable por el elevado riesgo de reactivación de la EM⁶⁻⁸ y se hace necesario un cambio en el manejo.

Para ello, hemos desarrollado un algoritmo, fundamentado en criterios de seguridad, cuyo objetivo principal es la detección de contagiados asintomáticos o pre-sintomáticos y de contagiados sintomáticos leves por SARS-CoV-2 antes de la administración de la dosis programada de TIP.

Objetivos

1. Evitar administrar TIP a un paciente contagiado/*contagioso asintomático (con infección activa) o pre-sintomático (en periodo de incubación)* no identificado.
2. Reducir el riesgo de contagio de los pacientes con TIP administrado en HdD por contacto prolongado con un contagiado/*contagioso asintomático/pre-sintomático* no identificado.
3. Evitar las 2 situaciones previas en un paciente con síntomas leves sugestivos de infección activa por SARS-CoV-2.

Material y método

La elaboración de este algoritmo se ha sustentado en la experiencia clínica de los autores en el manejo y en el tratamiento de la EM, en los conocimientos adquiridos durante la pandemia por SARS-CoV-2 y en una revisión bibliográfica del conocimiento acumulado durante la epidemia en relación a cada tema.

Se muestra a continuación un análisis del razonamiento que nos ha llevado a plantear cada uno de los objetivos y su consecución a través de un algoritmo.

Objetivo 1: Evitar administrar TIP a un paciente *contagiado/contagioso asintomático (con infección activa) o pre-sintomático (en periodo de incubación)* no identificado.

- No se dispone de información clínica, experimental ni evidencia sobre si los TIP pueden facilitar o agravar el curso de la infección por SARS-CoV-2, o si por el contrario, no tienen ninguna influencia. Por ejemplo, en algunos estudios, pacientes contagiados e inmunosuprimidos por trasplante de órganos no han presentado una infección más grave que la población normal, pero los resultados son controvertidos⁹. En la actualidad hay en marcha varios registros para acumular experiencia y generar conocimiento en este sentido.
- Un abordaje empírico de la situación, basado en la experiencia clínica con otras patologías, haría recomendable evitar la administración de TIP a pacientes en estado de contagiado asintomático/pre-sintomático¹⁰.

Objetivo 2: Reducir el riesgo de contagio de los pacientes con TIP administrado en HdD por contacto prolongado con un *contagiado/contagioso asintomático/pre-sintomático* no identificado.

- Aunque no se conoce la prevalencia portadores asintomáticos/pre-sintomáticos con capacidad para contagiar, se han comunicado casos de contagio en fase presintomática/incubación de la infección¹¹⁻¹³. La experiencia derivada de los casos publicados parece indicar que, en los casos leves, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera^{14,15}.
- La indicación de reducir el número de visitas y el tiempo de estancia en el medio hospitalario para reducir el riesgo de contagio por SARS-CoV-2^{16,17} no es aplicable a los pacientes que precisan administrarse TIP en HdD. Los pacientes se pueden beneficiar, sin embargo, de medidas de distanciamiento físico y ajuste de horario.
- Considerando la elevada duración necesaria para la administración de algunos TIP, se plantea como objetivo reducir el riesgo de contagio a personas susceptibles (otros pacientes y personal sanitario) por parte de los pacientes en estado de «contagiado asintomático/pre-sintomático», evitando su presencia en el HdD.

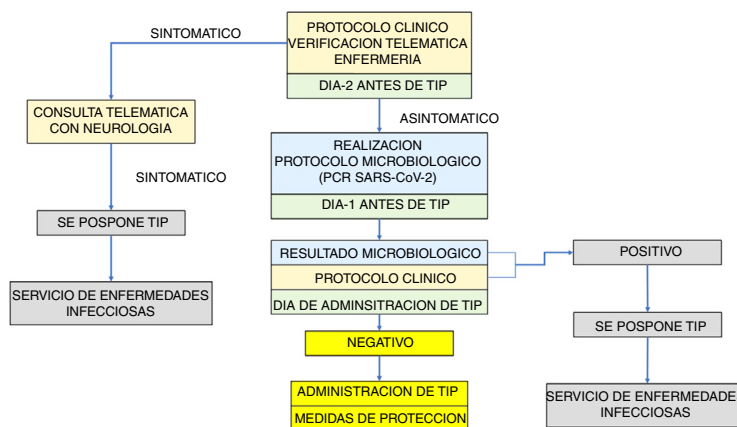


Figura 1 Algoritmo para en tratamiento con TIP en EM durante el desescalado. TIP: Tratamiento inmunosupresor administrado en pulsos.

Objetivo 3: Evitar las 2 situaciones previas en un paciente con síntomas leves sugestivos de infección activa por SARS-CoV-2.

- En la práctica clínica, antes de la epidemia, los pacientes con infecciones víricas banales, aun con síntomas leves (febrícula, cefalea, ...), veían retrasada la administración de TIP. Los razonamientos previos son aplicables, con mayor justificación, a un paciente con síntomas leves, que debe evitar acudir al HdD hasta que se descarte una infección por SARS-CoV-2.

Resultados

El algoritmo elaborado para la consecución de los objetivos se estructura en la aplicación de un doble filtro, primero clínico y después microbiológico (fig. 1).

Protocolo clínico

Verificación telemática (telefónica/correo electrónico), en todos los pacientes que tienen programada la administración de TIP, de la ausencia de síntomas compatibles con infección por SARS-CoV-2 mediante la aplicación de una lista de comprobación de síntomas. Siendo las unidades de Enfermería las responsables de la administración de TIP y dada su elevada implicación en las unidades de EM, probablemente son las más cualificadas para realizar esta verificación. La aplicación del protocolo clínico se realizará en 2 momentos: 48 h antes y el día de administración del TIP (fig. 1).

Lista de comprobación de síntomas:

- ¿Tiene o ha tenido alguno de los siguientes síntomas en las últimas dos semanas?:
 - Dolor de garganta
 - Tos persistente
 - Diarrea
 - Anosmia
- ¿Ha tenido contacto con alguna persona con infección por COVID-19 confirmada en el último mes?

- ¿Algún miembro de su familia tiene fiebre o algún síntoma de infección?

Resultado tras la aplicación del protocolo clínico:

- Paciente sintomático/sospecha de infección activa: Tras confirmación médica, se pospone TIP. Valoración por el Servicio de Enfermedades Infecciosas
- Paciente asintomático: Pasa a protocolo microbiológico

Protocolo microbiológico

- 1.º *El día anterior* a la administración de TIP (24 h antes):
 - Realización de PCR en exudado nasofaríngeo para SARS-CoV-2
- 2.º *El día programado* para la administración de TIP: Verificación del resultado microbiológico:
 - Resultado negativo: Pasa a sala de tratamiento con medidas de protección (mascarilla quirúrgica y desinfección de manos con solución hidro-alcohólica)
 - Resultado positivo: Se pospone TIP. Valoración por el servicio de enfermedades infecciosas

Discusión

Nuestro protocolo propone un doble filtro con una primera parte clínica telemática cuyo objetivo es actuar como «triaje» en los pacientes que vayan a recibir TIP con el fin de identificar aquellos sintomáticos leves. Esto permite canalizar los pacientes hacia los circuitos establecidos para el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y evitar citas o tratamientos en pacientes potencialmente contagiosos¹⁸.

Se desconoce la sensibilidad y la especificidad exacta de la PCR SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos y en la fase pre-sintomática de la infección, pero diferentes estudios parecen indicar que es la prueba de mayor rentabilidad diagnóstica en este estadio¹⁹ (tabla 2). Un estudio indica que la realización conjunta de PCR y disponer de un estudio serológico IgM-SARS-CoV-2 simultáneo incrementa significativamente la sensibilidad (hasta el 98,6%) durante fases

Tabla 2 Interpretación de los test diagnósticos en cada fase de la infección por SARS-CoV-2

PCR	Ag	IgM	IgG	Interpretación
+	—	—	—	Fase presintomática
+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (1-7 días)
+/-	—	+	+/-	2ª fase (8-14 días)
+/-	—	++	++	3ª fase (> 15 días)
—	—	+/-	++	Infección pasada

Ag: prueba de detección de antígenos virales; IgG: prueba de detección de anticuerpos IgG; IgM: prueba de detección de anticuerpos IgM; PCR: detección de ARN del virus mediante "Reacción en Cadena de la Polimerasa".

Fuente. Reproducido y modificado de: Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2¹⁹.

muy tempranas en pacientes sintomáticos y en pacientes asintomáticos²⁰.

En nuestro medio es habitual disponer al menos de dos test diagnósticos, la PCR y los test rápidos de anticuerpos²¹. Estos últimos ofrecen la posibilidad de detectar infección activa de varios días de evolución, sobre todo a partir del 7.º día, por lo que no resultaría útil para detectar los casos asintomáticos o en fase pre-sintomática. Disponer de técnicas serológicas rutinarias que permitan discriminar entre IgM e IgG, permitiría realizar una aproximación diagnóstica más exacta a la fase de la infección. Se desconoce el grado de inmunidad y la duración que confiere padecer la infección.

La pandemia mundial por SARS-CoV-2 está generando situaciones inéditas y que suponen un reto asistencial en las unidades de EM. Al inicio y durante el pico de la pandemia resulto inevitable el retraso en el inicio y administración de las dosis de TIP programadas dado el contexto epidemiológico de alta transmisión, con una proporción desconocida de asintomáticos/pre-sintomáticos contagiosos (a día de hoy en estudio), y en el que existía una limitación en el acceso a los test diagnósticos. El manejo clínico de esta situación resultó muy complejo debido a que la mayor parte de estos tratamientos no pueden ver interrumpida su administración por un elevado riesgo de reactivación de la EM, con aparición de brotes e incremento del grado de discapacidad. De hecho, con el propósito de posponer dosis o espaciar su administración, se han utilizado marcadores biológicos no validados en EM²².

En estas circunstancias, la suspensión indefinida de la administración de TIP no es una opción razonable, teniendo en cuenta que no se vislumbra un fin de la epidemia a corto plazo. Además, una vez que el pico de la pandemia parece superado, se han iniciado medidas de desescalado del confinamiento en la población general. Si este proceso de desescalado no se ajusta a las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias, el riesgo de contagio se verá incrementado. En este contexto nuestro algoritmo pretende aumentar la seguridad en la administración de TIP, lo que permitiría reducir el riesgo en pacientes con infección asintomática o en fase pre-sintomática y que estos pudieran transmitirla a otros pacientes, también inmunosuprimidos.

Actualmente no existen recomendaciones concretas establecida por guías clínicas o por las autoridades sanitarias para este tipo de pacientes, por lo que proponemos

este algoritmo de seguridad para su aplicación en la práctica clínica.

Nuestra propuesta no está exenta de limitaciones. Por el momento se limita a la realización de PCR, la cual proporciona una información puntual y solo útil en el momento previo a la administración de TIP. Muchos de los TIP generan una inmunosupresión mantenida en el tiempo durante el que existe susceptibilidad de contagio, por tanto, para que la aplicación de este algoritmo alcance una verdadera utilidad, debe ir acompañado de medidas de educación de los pacientes que garanticen el mantenimiento de las normas de protección (distanciamiento social, higiene, utilización de mascarillas ...) mientras se permanezca en el contexto de la epidemia. También desconocemos la utilidad en práctica clínica de testear a poblaciones en riesgo mediante este procedimiento.

Este algoritmo puede aumentar el conocimiento sobre la prevalencia y características de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con EM inmunocomprometidos. Se pretende realizar reevaluaciones de su utilidad y modificaciones en función de la evolución de la pandemia, así como comunicar los resultados de su aplicación.

Conclusión

La finalidad de este algoritmo de seguridad es la de ayudar a mantener la utilización de las opciones terapéuticas más adecuadas de forma individualizada. Teniendo en cuenta el balance beneficio-riesgo, la aplicación de este algoritmo resultaría ventajosa pese a que no se conoce la proporción real de asintomáticos/presintomáticos contagiosos. La realización sistemática de PCR, como test con mayor sensibilidad en la fase presintomática de la infección, en combinación con un sistema de detección precoz de síntomas, reduciría contagios y favorecería la identificación de pacientes con riesgo antes de su exposición a TIP.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la realización del estudio.

Bibliografía

1. Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus COVID-19. Aportaciones: Inmunodepresión. Ministerio de Sanidad. [consultado 17 Abr 2020] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf.

2. D'Ántiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.25756>.
3. Giovannoni G, Hawkesa C, Lechner-Scott J, Levyc M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;39:102073, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102073>.
4. Costa-Frossard I, Moreno-Torres V, Meca-Lallana JM. García-Domínguez Documento EMCAM (Esclerosis Múltiple Comunidad Autónoma de Madrid) para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple durante la pandemia de SARS-CoV-2. *Rev Neurol.* 2020;70:329–40, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7009.2020155>.
5. Brownlee W, Bourdett D, Bradley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder During the COVID-19 Pandemic. *Neurology.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009507>.
6. Gueguen A, Roux P, Deschamps R, Moulignier A, Bensa C, Savatovsky J, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2014;85:1038–40.
7. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, Ravnborg M, Otu-urai A, Sellebjerg F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol.* 2014;261:1170–7.
8. Barry B, Erwin AA, Stevens J, Tornatore C. Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther.* 2019;8:241–50.
9. Recomendaciones de tratamiento oncológico en pacientes con tumores testiculares en momentos de epidemia por COVID19. Presidente del Grupo Germinal, en nombre de los miembros de la Junta Directiva del Grupo Germinal. Valencia, 1 Abr 2020.
10. Grupo de investigación español en cáncer de mama (GEICAM). Documento GEICAM sobre el manejo del paciente con cáncer de mama en la situación de pandemia de COVID-19 en España. [consultado 2 Abr 2020] Disponible en: https://seom.org/images/GEICAM.Recomendaciones_COVID_19_Cancer_de_Mama.pdf.
11. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *NEJM.* 2020;382:970–1.
12. Song JY, Yun JG, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. Covid-19 in South Korea - Challenges of Subclinical Manifestations. *NEJM.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2001801>.
13. Callaway E, Cyranoski D. China coronavirus: Six questions scientists are asking. *Nature.* 2020;577:605–7.
14. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
16. EMA. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. Version 1.(20/03/2020).
17. Propuesta de medidas y cuestiones a considerar para la fase de transición de la pandemia por SARS-CoV-2 en España. Informe técnico de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). [consultado 10 Abr 2020] Disponible en: <https://www.sempsph.com/images/Informe%20SEMPSPH.%20Propuesta%20de%20medidas%20y%20aspectos%20a%20considerar%20en%20la%20fase%20de%20transición.pdf>.
18. Bonavita S, Tedeschi G, Atreja A, Lavorgna L. Digital triage for people with multiple sclerosis in the age of COVID-19 pandemic. *Neurol Sci.* 2020;41:1007–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04391-9>.
19. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. Instituto de Salud Carlos III. Colaboración de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Ministerio de Sanidad. [consultado 22 Abr 2020] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf.
20. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa310>, pii: ciaa310.
21. Guía para la utilización de test rápidos de anticuerpos para COVID-19. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. [consultado 7 Abr 2020] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Guia_test_diagnosticos_serologicos_20200407.pdf.
22. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol.* 2011;68:1412–20.