

COVID-19 en la práctica neurológica: desafíos y oportunidades

Patricia Braga*

En la pandemia actual por el nuevo coronavirus, designado por la OMS como COVID-19, los médicos de los sistemas de emergencia intra y prehospitalaria, médicos del primer nivel de atención, aquellos que realizan práctica descentralizada con visita domiciliaria y en el otro extremo, los internistas e intensivistas, son los más afectados por la sobrecarga laboral, los desafíos diagnósticos y terapéuticos, y la exposición a riesgos que se comprenden aún parcialmente. El compromiso eminentemente respiratorio centra la atención de estos pacientes en la esfera neumológica y el manejo ventilatorio en los pacientes más graves.

En países que sufren un alto impacto de la pandemia, como Italia o Estados Unidos, los servicios clínicos y universitarios de neurología han debido modificar sus estrategias de trabajo, con integración a Unidades especializadas de atención en COVID⁽¹⁾ o reestructuración de sus servicios⁽²⁾⁽³⁾. En el presente informe intentamos resumir la evidencia disponible sobre el compromiso neurológico en la infección por el nuevo coronavirus COVID-19, y enmarcarla en la práctica clínica del neurólogo en nuestro país.

Para el especialista en neurología, actualmente los desafíos se pueden resumir en: 1. la identificación, comprensión y eventual tratamiento de síntomas y complicaciones neurológicas de la infección en sí; 2. el manejo adecuado de comorbilidades y otras complicaciones neurológicas asociadas en pacientes con COVID-19, y 3. mantener la continuidad en la asistencia de calidad en pacientes con diferentes enfermedades neurológicas crónicas en el contexto de un aislamiento comunitario. A continuación, delinearemos brevemente estos tres escenarios, dentro de las limitaciones del estado de conocimiento actual, limitado y cambiante.

1. Compromiso neurológico por COVID-19

El COVID-19 entra a la célula a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), mecanismo que comparte con su predecesor, el SARS-CoV. El patrón de distribución sistémica de estos receptores puede ser una guía para comprender los principales órganos blanco durante la enfermedad. En tanto que es debatida la presencia y distribución de receptores ACE-2 a nivel del sistema nervioso central humano, se reconoce el acceso directo de otros coronavirus por transmisión nerviosa retrógrada directamente desde terminales periféricas hacia el cerebro⁽¹⁾⁽⁴⁾. Más aún, se ha publicado la detección del virus en el tronco encefálico en autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19⁽⁵⁾, abriendo la puerta al planteo de un origen neurogénico de la insuficiencia respiratoria, sea primario o adicional, y en al menos algunos casos.

Un claro compromiso neurológico clínico ha sido descrito en un 36% de casos de infección sintomática ingresados para su asistencia hospitalaria en Wuhan, sitio considerado de origen de la pandemia⁽⁶⁾. Además del sesgo de selección de este estudio retrospectivo, y dadas las posibilidades de mutación del virus a medida que se extiende a otras regiones geográficas, no necesariamente esta prevalencia y características son extrapolables en forma universal. Por otra parte, es un valioso aporte cualitativo que abrió la investigación clínica en el área. Actualmente existen múltiples iniciativas, locales, regionales e internacionales, para mapear y caracterizar los pacientes con COVID-19 y diferentes presentaciones de la esfera neurológica.

a) Síntomas

El primer síntoma neurológico identificado, en forma similar a lo descrito para SARS-CoV, es la hiposmia, especialmente cuando se presenta en forma aislada, no asociada a signos de congestión nasal; ésta puede ser precoz, brusca e intensa⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Si bien revela un neurotropismo y una vía de acceso directa al SNC como ya había sido postulado, no se ha asociado a severidad clínica ni mortalidad. Otros síntomas descritos son: hipogeusia, cefaleas y mareos. Las mialgias asociadas a elevación de CPK mayor a 200 se vieron más frecuentemente en pacientes con valores más elevados de diferentes marcadores inflamatorios y de daño sistémico⁽⁶⁾, proporcionalmente a la

*Profesora Agregada de Neurología, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

severidad de la infección clínica y del cuadro respiratorio.

b) Complicaciones

- El aumento en la frecuencia de **ataque cerebrovascular (ACV)** en los pacientes COVID-19 positivos sintomáticos graves fue precozmente identificada⁽⁶⁾, aunque no haya aún estudios que aclaren si este riesgo aumentado es independiente del ya provisto por la coexistencia de factores de riesgo vasculares. La secuencia cronológica tampoco es clara, siendo que la severidad clínica de la infección puede verse agravada por el ACV y viceversa. Es de destacar que también se ha reportado la presentación con ACV de pacientes COVID-19 positivos para los cuales no se ha podido demostrar una etiopatogenia clásica del ACV, atribuyéndose empíricamente a hipercoagulabilidad por la infección viral en sí⁽¹⁾.
- Mao et al⁽⁶⁾ reportan en esta primera casuística retrospectiva un 14.8 % de casos con **depresión de conciencia**, pero se desconoce la correlación con ACV y con insuficiencia respiratoria, por lo que es difícil su interpretación; más recientemente han surgido reportes de casos con depresión de conciencia primariamente neurológica y evolución con posterior compromiso respiratorio, diagnosticándose luego la infección viral⁽¹⁾.
- Casos de **neuroinfección** directa por este nuevo coronavirus han sido también reportadas en forma aislada, bajo la forma de meningo-encefalitis⁽⁸⁾, presentándose como depresión de conciencia y/o crisis epilépticas. Las alteraciones descritas del LCR incluyen aumento en la presión de apertura, hiperproteorraquia leve, monocitosis e identificación viral por PCR. Los estudios de neuroimagen (resonancia magnética encefálica) disponibles evidencian alteraciones que son compartidas por otras encefalitis virales, con áreas de hiperintensidad en secuencias FLAIR y particular apetencia por el lóbulo temporal. Otro caso⁽⁹⁾, sin confirmación viral en el LCR, se presentó como una encefalitis necrótico-hemorrágica aguda.
- En cuanto a **complicaciones inmunomediadas post-infecciosas**, no hay evidencia hasta el momento de su incidencia ni de hallazgos clínicos distintivos. Se han reportado casos aislados de síndrome de Guillain-Barré⁽¹⁰⁾, probable encefalomielitis diseminada aguda⁽¹¹⁾, síndrome de Miller Fisher y de polineuritis craneal⁽¹²⁾.

2. Comorbilidad neurológica aguda en pacientes con COVID-19

Se ha relacionado la severidad de la enfermedad por COVID-19 y su mortalidad, entre otros, a factores de riesgo vascular, particularmente hipertensión arterial y diabetes mellitus. Estos pacientes, en forma independiente, están por lo tanto en riesgo de presentar, como comorbilidades de instalación aguda, ataques cerebrovasculares (ACV) tanto isquémicos como hemorrágicos. El manejo de un paciente que ingresa al servicio de emergencia por un ACV, y que pueda ser COVID-19 positivo, más allá de las medidas de aislamiento pertinentes en tanto se llega al diagnóstico correspondiente, no debiera diferir de los pacientes sin sospecha de COVID-19, realizándose los tratamientos de reperfusión según las indicaciones habituales⁽¹³⁾. Se reconoce, sin embargo, un probable impacto negativo de las medidas de distanciamiento en la rehabilitación, que deberá minimizarse en la medida de lo posible. Por otra parte, en un paciente sintomático con una infección grave, admitido en cuidados intensivos y con posibilidad o riesgo de sepsis y daño endotelial masivo como se ha descrito para los casos graves de COVID-19, no estaría indicada la trombólisis intravenosa ni la trombectomía.

En pacientes con patologías inmunomediadas, el estrés y la infección viral pueden desencadenar una agravación aguda, o brote, pudiendo generarse un conflicto en la toma de decisiones terapéuticas, que siempre será individualizada en el balance de riesgos y beneficios. Por ejemplo, en el caso de presentarse una recaída clínica en un paciente portador de esclerosis múltiple que es positivo para COVID-19, se recomienda evitar en la medida de lo posible el uso de corticoesteroides, aunque la infección curse asintomática⁽¹⁴⁾. En el otro extremo, un paciente con una crisis miasténica, o con una cuadriplejía por empuje de una polirradiculoneuropatía inmunitaria crónica, requerirá la aplicación de tratamientos máximos, dado el riesgo vital intrínseco a su condición neurológica; la aplicación de inmunoglobulina intravenosa y/o el recambio plasmático serían los tratamientos de elección, considerados más seguros en el contexto de la pandemia viral⁽¹⁵⁾.

Pacientes con infección severa por COVID-19 y requerimiento de cuidados intensivos, pueden presentar en la evolución una neuropatía o miopatía del paciente crítico; no hay datos aún para definir si éstas son más frecuentes o severas en presencia de esta infección viral⁽¹⁵⁾.

3. Seguimiento de pacientes neurológicos en contexto de pandemia

En grandes series de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por COVID-19⁽¹⁶⁾, la única condición neurológica preexistente asociada, fue la enfermedad cerebrovascular. Para la mayoría de las patologías neurológicas crónicas que requieren un seguimiento clínico periódico y tratamiento farmacológico crónico, como son la enfermedad de Parkinson⁽¹⁷⁾ y la epilepsia, por ejemplo, no se han descrito vínculos específicos con la infección por COVID-19 como predisponentes ni en calidad de agravantes, sea del pronóstico de la infección o del control de la patología de base. Las políticas de aislamiento comunitario tienen por lo tanto el mismo alcance y las mismas consecuencias que para la población general, con variaciones individuales en el impacto físico, anímico y también económico.

Un subgrupo especial lo constituyen los pacientes con patologías neurológicas inmunomediadas, que van desde la esclerosis múltiple⁽¹⁴⁾ a la miastenia gravis, pasando por algunas polineuropatías y miopatías, así como diferentes entidades nosológicas menos frecuentes que afectan al sistema nervioso central y/o periférico. Estos pacientes admiten ciertas consideraciones especiales, ya que las infecciones frecuentemente agravan su patología de fondo, y la mayoría están bajo tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores que podrían aumentar la severidad de una eventual infección por COVID-19. Sin embargo, no está demostrado que exista un mayor riesgo específico, por lo que no se aconseja la discontinuación genérica de los tratamientos⁽¹⁴⁾. Por otra parte, el mayor aislamiento forzado puede jugar en contra en la detección precoz de descompensaciones o complicaciones de la enfermedad o su tratamiento, y más aún en ambiente de estrés.

En general, los desafíos clínicos en este contexto de pandemia se centran en asegurar la continuidad del acceso a tratamientos, en reprogramar las pautas de seguimiento buscando mecanismos de escape para la identificación de eventuales complicaciones que requieran un cambio de tratamiento, y en la contribución a la contención psicoemocional del paciente y su entorno próximo. Los neurólogos, por nuestra formación y tipo de práctica profesional, estamos preparados para aportar en esta línea de acción, en medio de la incertidumbre⁽¹⁸⁾.

Los desafíos institucionales radican en mantener una prestación de calidad suficiente, y fundamentalmente segura, que equilibre los derechos de los pacientes a una atención oportuna de sus síntomas en tanto protege a los usuarios y al equipo de salud de una exposición evitable y una agravación de la pandemia.

La telemedicina ha surgido, así, como una herramienta invaluable para paliar las dificultades asistenciales en la consulta de seguimiento de pacientes crónicos. En nuestra experiencia, una relación médico-paciente previamente establecida, la disponibilidad de la historia clínica al momento de la consulta y un marco institucional para el contacto, son factores que facilitan la tarea, aumentando su eficiencia y generando una percepción favorable, de apoyo y seguridad, en el paciente.

Siendo una herramienta escasamente utilizada en nuestro medio, y en el marco de la nueva Ley de Telemedicina recientemente aprobada por el Parlamento, cabe plantear si podremos a futuro utilizar este aprendizaje como una oportunidad para mejorar la asistencia, nunca como sustituto de la evaluación médica presencial, pero sí como un complemento, especialmente para hacer llegar la atención especializada a todos los rincones del país, en forma más flexible y sostenida.

REFERENCIAS

1. **Talan J.** COVID-19: Neurologists in Italy to colleagues in US: Look for poorly-defined neurologic conditions in patients with the coronavirus. *Neurology Today* [Internet]. 2020. (Fecha de acceso: 4/21/2020). Disponible en: <https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>
2. **Waldman G, Mayeux R, Claassen J, Agarwal S, Willey J, Anderson E, et al.** Preparing a neurology department for SARS-CoV-2 (COVID-19): Early experiences at Columbia University Irving Medical Center and the New York Presbyterian Hospital in New York City. *Neurology* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253352>
3. **Majersik JJ, Reddy VK.** Acute neurology during the COVID-19 pandemic: Supporting the front line. *Neurology* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32284363>
4. **Toljan K.** Letter to the Editor Regarding the Viewpoint "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(8):1192-1194. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233443>
5. **Li Y, Bai W, Hashikawa T.** The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*.

2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32104915>
6. **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* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275288>
 7. **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al.** Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253535>
 8. **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* [Internet]. 2020;94:55–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
 9. **Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B.** COVID-19- associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI. *Radiology*. 2020. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187>
 10. **Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S.** Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020;19(5):383-4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
 11. **Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E.** COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis – A Case Report. *medRxiv*. 2020:1–7. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20068148v1.full.pdf+html>
 12. **Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al.** Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32303650>
 13. **Dafer R, Osteraas ND, Biller J.** Acute Stroke Care in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis>
 14. **Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarella O.** Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020. Disponible en: [10.1212/WNL.00000000000009507](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009507).
 15. **Guidon AC, Amato AA.** COVID-19 and neuromuscular disorders. [Internet]. *Neurology*. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32284362>
 16. **Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1–13. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
 17. **Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, et al.** Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson ' s Disease and Movement Disorders The COVID-19 Pandemic Is the PD Population Particularly Vulnerable During the COVID-19 Pandemic ? COVID-19 and Neurological. *Mov Disord*. 2020;1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32250460>
 18. **Shellhaas RA.** Neurologists and Covid-19: A note on courage in a time of uncertainty. *Neurology* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32238504>