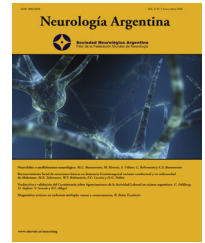




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Exploración neurofisiológica en pacientes con sospecha de polineuropatía asociada a una infección por SARS-CoV-2[☆]



Jorge de Francisco Moure^{a,*}, Irene Torres Ramón^b, Berenice Abreu Rodríguez^a,
Sonia Navarrete Navarro^a y Carmen Almárcegui Lafita^a

^a Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de septiembre de 2022

Aceptado el 2 de septiembre de 2024

On-line el 29 de octubre de 2024

Palabras clave:

SARS-CoV-2

COVID-19

Polineuropatía

Síndrome COVID-19 persistente

R E S U M E N

Introducción: Los síntomas neurológicos son frecuentes en pacientes con COVID-19, publicándose casos de síndrome de Guillain-Barré y de síntomas sensitivos en el síndrome de COVID-19 persistente.

Objetivo: Estudiar la posible implicación del sistema nervioso periférico en la fisiopatología de estos síntomas sensitivos.

Pacientes y métodos: Presentamos 23 pacientes estudiados mediante un estudio de conducción nerviosa motora y sensitiva y de la onda F. En caso de sospecha de una patología de fibra fina se añadió un estudio de la respuesta simpático-cutánea (RSS).

Resultados: En 8 pacientes se observaron alteraciones en el estudio neurofisiológico (ENF): en 2 casos un retraso en la latencia mínima de la onda F, en 3 una disminución de su persistencia, en 2 una ausencia de RSS y en 1 una disminución en la amplitud de los potenciales de acción sensitivos.

Los pacientes con alteraciones en el ENF tuvieron un retraso entre la infección y la aparición de los síntomas neurológicos (mediana: 16 días). Cuatro tuvieron un curso autolimitado y 3 desarrollaron un síndrome de COVID-19 persistente.

En los pacientes con un ENF normal los síntomas sensitivos se iniciaron al mismo tiempo que los síntomas infecciosos. Todos desarrollaron un síndrome de COVID-19 persistente.

Conclusión: En los pacientes con un ENF patológico existe un retraso en el tiempo entre la infección por SARS-CoV-2 y los síntomas neurológicos, desarrollando con frecuencia

[☆] Partes de este trabajo han sido aceptadas para su comunicación en la II Reunión Virtual On-Line de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, y otra parte se ha enviado a la LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, estando pendiente de aprobación en el momento actual.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 38792jfm@gmail.com (J. de Francisco Moure).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2024.09.002>

1853-0028/© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

síntomas autolimitados. Los pacientes con un ENF normal inician la clínica neurológica al mismo tiempo que la infecciosa, y todos evolucionan a un síndrome de COVID-19 persistente.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Neurophysiological examination in patients with suspected polyneuropathy associated to a SARS-CoV-2 infection

A B S T R A C T

Keywords:

COVID-19
Polyneuropathy
SARS-CoV-2
Long COVID-19

Introduction: Neurological symptoms are common in patients suffering a SARS-CoV-2 infection. Guillain-Barré syndrome cases were described previously. In patients with long COVID-19, sensory symptoms are also frequent.

Patients and method: We presented 23 patients studied with a motor and sensory nerve conduction studies and F-wave. If a small fiber pathology was suspected, a sympathetic-cutaneous response was performed.

Results: In 8 patients alterations were observed in the neurophysiological study (NPS): 2 patients had a delay in the minimum latency of the F-wave, 3 patients a decrease in its persistence, 2 patients an absence of RSS and 1 patient a decrease in the amplitude of the sensory action potentials.

Patients with alterations in the NPS had a delay between SARS-CoV-2 infection and the appearance of neurological symptoms (median 17 days). Four of these patients had a self-limiting course and three others developed a long COVID-19 syndrome.

In contrast, in patients with normal NPS, sensory symptoms began at the same time as COVID-19 symptoms. All of these patients developed a long COVID-19 syndrome.

Conclusion: Among the patients studied we find two profiles, in those with a pathological NPS there is a time delay between SARS-CoV-2 infection and neurological symptoms, often developing self-limiting symptoms. On the other hand, patients with a normal NPS start the neurological symptoms at the same time as the respiratory infection one and all of them develop a long COVID-19 syndrome.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

Durante la reciente pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) se han descrito múltiples complicaciones y comorbilidades, destacando la afectación neurológica tanto central como periférica. Ya desde el comienzo de la pandemia se describieron casos de síndrome de Guillain-Barré asociados a formas graves de COVID-19^{1,2}. Al igual que sucede con otras infecciones víricas, se ha propuesto un mecanismo postinfeccioso debido a un mecanismo de mimetismo molecular^{3,4}. Posteriormente se han conocido casos asociados a formas leves e incluso asintomáticas de COVID-19⁵⁻⁷.

Tras el estallido inicial de esta pandemia se ha visto que una proporción no desdeñable de pacientes continúan teniendo síntomas una vez superada la fase aguda. Estos síntomas duraderos han dado lugar a lo que se conoce como síndrome post-COVID o COVID-19 persistente. Aunque la prevalencia exacta de este síndrome se desconoce, en las diferentes series publicadas se habla de que más del 50% de las

personas que sufrieron una infección por SARS-CoV-2 desarrollaron este síndrome. Los síntomas más frecuentes son fatiga/astenia, disnea, síndrome ansioso-depresivo, cefalea y alteración de la memoria⁸. Los síntomas sensitivos se han descrito con frecuencia, y en la serie publicada por Salmon-Ceron et al.⁹ estos síntomas llegan a afectar al 55% de los pacientes. La fisiopatología de estos síntomas sensitivos es desconocida.

En el presente artículo queremos presentar nuestra experiencia en el estudio neurofisiológico (ENF) de pacientes ambulatorios que tras haber sufrido una infección por SARS-CoV-2 fueron derivados para el estudio de una posible polineuropatía.

Pacientes y método

Se estudiaron de manera prospectiva 23 pacientes derivados desde atención primaria al servicio de Neurofisiología Clínica que, tras pasar una infección por SARS-CoV-2, sintomática o asintomática, presentaban una sintomatología compatible

con una polineuropatía. No se analizaron aquellos pacientes estudiados por otras sospechas diagnósticas, tales como radiculopatías, síndrome del túnel del carpo o miopatías.

A todos ellos se les realizó una exploración neurológica completa y se les realizó un estudio neurofisiológico acorde a los síntomas de los pacientes y los signos encontrados en la exploración. Los ENF incluyeron en todos los casos estudios de conducción nerviosa, tanto motora como sensitiva, y respuestas tardías (ondas F). Los nervios explorados fueron al menos el mediano y el cubital en las extremidades superiores, y el nervio peroneal (en sus ramas motora y sensitiva), el tibial posterior y el sural en las extremidades inferiores. En el caso de sospechar una afectación de fibra fina (dolor neuropático y/o dishidrosis), el estudio se amplió para descartar una afectación de las fibras finas amielínicas mediante el estudio de la respuesta simpático-cutánea (RSS) obtenida estimulando el nervio mediano en la muñeca y registrando en la palma de la mano contralateral. Los valores de los estudios de conducción nerviosa se compararon con los valores de normalidad establecidos en nuestro laboratorio. En el caso de la RSS únicamente se valoró su presencia o su ausencia.

Los datos tanto de los pacientes como de los ENF se recogieron en un libro de Excel® (Microsoft Office® v.15.0.4867.1003). Con ese mismo programa se realizaron los análisis estadísticos (medias, medianas y desviaciones estándar).

Resultados

Se estudiaron 23 pacientes (17 mujeres y 6 hombres), con una edad media de 49 años (rango 33-72 años). De estos 23 pacientes, únicamente 6 precisaron ingreso hospitalario por una neumonía grave secundaria a la infección por SARS-CoV-2; el resto de pacientes tuvieron una infección leve que se manejó de forma ambulatoria.

Los pacientes fueron remitidos por síntomas compatibles con una afectación del sistema nervioso periférico (SNP). Veintuno de ellos aquejaban parestesias, detectándose en todos ellos una alteración de la sensibilidad táctil, con preservación del resto de modalidades sensitivas. Tres pacientes asociaron una hipo o arreflexia. Los otros dos pacientes presentaban como síntoma principal un dolor de características neuropáticas, asociado con alteraciones en la sudoración. Ningún paciente presentaba un déficit motor.

Ninguno de los pacientes presentaba entre sus antecedentes ninguna causa potencial que explicase una polineuropatía, tales como diabetes mellitus, hipotiroidismo u otras.

En cuanto al ENF, se observaron alteraciones en 8 de ellos. En 2 pacientes se observó un retraso de la latencia mínima de la onda F, en 3 una disminución de su persistencia, en otros 2 una alteración de la respuesta simpático-cutánea y en 1, una disminución en la amplitud de los potenciales de acción sensitivos (tabla 1). En los otros 15 pacientes la exploración fue normal.

De los 8 pacientes que presentaron alteraciones en el ENF, 5 fueron mujeres. Ninguno de ellos precisó ingreso hospitalario. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas neurológicos hasta la realización del ENF fue de 154 días (mediana: 80 días). Todos los pacientes que tuvieron una alteración en los reflejos durante la exploración clínica mostraron altera-

Tabla 1 – Alteraciones encontradas en el estudio neurofisiológico

Retraso en la latencia mínima de la onda F	2 (25%)
Disminución en la persistencia de la onda F	3 (37%)
Ausencia de RSS	2 (25%)
Disminución en la amplitud de los PAS	1 (12%)

PAS: potenciales de acción sensitivos; RSS: respuesta simpático-cutánea.

ciones en el ENF. El tiempo medio desde que se infectaron por el SARS-CoV-2 hasta que desarrollaron los síntomas fue de 16,4 días (desviación estándar: 11,6), con una mediana de 17 días. En cuanto a la evolución, 3 pacientes desarrollaron un síndrome de COVID-19 persistente, otros 4 tuvieron una forma autolimitada cursando como un síndrome de Guillain-Barré paucisintomático y, finalmente, otro tuvo un curso remitente-recurrente, con tendencia a la progresión, que precisó tratamiento con corticoides por la sospecha de una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) (tabla 2).

De los 16 pacientes que tuvieron un estudio ENF normal, 12 fueron mujeres. Seis de estos pacientes precisaron ingreso hospitalario por desarrollar una neumonía grave por SARS-CoV-2. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas neurológicos hasta la realización del ENF fue de 227 días (mediana: 333 días). El promedio de tiempo desde que se infectaron por el SARS-CoV-2 hasta que desarrollaron los síntomas fue de 13 días (desviación estándar: 21,1), con una mediana de 0 días. Todos estos pacientes desarrollaron un síndrome de COVID-19 persistente (tabla 2).

Si se analizan los pacientes con síndrome de COVID-19 persistente, en aquellos que tuvieron alteraciones en el ENF la exploración se realizó a los 224 días del inicio de los síntomas (mediana: 276 días), mientras que en los que tuvieron un estudio normal la prueba se realizó a los 227 días (mediana: 200 días).

Discusión

Los síntomas neurológicos que podrían indicar una disfunción del SNP son relativamente frecuentes en pacientes que han sufrido una infección por SARS-CoV-2.

En nuestro estudio analizamos 23 pacientes con síntomas compatibles con una polineuropatía tras sufrir una infección por SARS-CoV-2. Ninguno de estos pacientes presentaba entre sus antecedentes patologías que pudiesen explicar la existencia de una polineuropatía. De ellos, en 8 pudimos observar alteraciones en el ENF. Dichas alteraciones fueron leves e incluso inespecíficas (alteraciones de las ondas F o de la RSS). Sin embargo, en el contexto clínico adecuado, estas alteraciones pueden tener su valor patológico. Así, 2 pacientes tuvieron un aumento de la latencia mínima de la onda F, 3 una disminución de su persistencia, 2 más una ausencia de respuesta simpático-cutánea y, finalmente, otro paciente tuvo una caída en la amplitud de los potenciales de acción sensitivos.

De estos pacientes, 3 desarrollaron un síndrome de COVID-19 persistente, 4 tuvieron un curso agudo y autolimitado, probablemente una forma paucisintomática de síndrome de

Tabla 2 – Comparación entre los pacientes con ENF normal y patológico

	ENF normal	ENF patológico
Número de pacientes (%)	15 (55%)	8 (45%)
Tiempo desde la infección hasta la aparición de los síntomas (mediana, en días)	0	17
Tiempo hasta la realización del ENF (media/mediana)	218/187 días	154/80 días
Neumonía grave	6	0
Evolución		
Curso autolimitado (%)	0 (0%)	4 (50%)
Síndrome COVID-19 persistente	15 (100%)	3 (37%)
Otros	0 (0%)	1 PDIC (13%)

ENF: estudio neurofisiológico; PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Guillain-Barré, al igual que se ha descrito previamente⁵⁻⁷. Un último paciente desarrolló una forma remitente-recurrente, con tendencia a la progresión, por lo que con la sospecha de una PDIC se trató con corticoides orales. En este último paciente cabe reseñar que hasta el momento se han descrito reagudizaciones de una PDIC en pacientes ya diagnosticados¹⁰, pero en nuestro caso la COVID-19 sería el desencadenante de la enfermedad.

Si bien el número de pacientes no es lo suficientemente importante como para realizar comparaciones estadísticas, sí podemos observar algunas diferencias entre los pacientes con un ENF normal y aquellos en los que dicho estudio es patológico. En primer lugar, los pacientes con alteraciones en el ENF mostraron un retraso (mediana: 17 días) desde la infección por SARS-CoV-2 frente a los pacientes con una exploración normal (mediana: 0 días), apoyando un mecanismo fisiopatológico postinfeccioso de la afectación del SNP³. En todos los pacientes en los que, además de los síntomas sensitivos subjetivos, se observaron alteraciones en los reflejos durante la exploración clínica, el ENF fue patológico, demostrando una afectación de las fibras gruesas mielinizadas.

Por otra parte, los pacientes con un síndrome de COVID-19 persistente tuvieron en su mayor parte un ENF normal, por lo que, aparentemente, los síntomas neurológicos sensitivos que presentan no tienen su origen en el SNP. Es cierto que los ENF se realizaron con una demora importante y no podemos descartar que sí pueda existir una alteración inicial en el SNP que desencadene un mecanismo de sensibilización central que sea el que perpetúe la sintomatología, tal y como ocurre en otros síndromes dolorosos^{11,12}. Sin embargo, el tiempo de demora hasta la realización del ENF fue similar (mediana de 276 días frente a 227 días) en los pacientes que desarrollaron este síndrome frente a los que no.

Dentro del grupo de pacientes con síndrome de COVID-19 persistente destacan los 6 casos de pacientes que precisaron hospitalización durante la infección aguda por SARS-CoV-2, pues en ninguno de ellos se pudieron objetivar alteraciones en el ENF que indicasen una alteración en el SNP. La normalidad de este estudio descartaría una polineuropatía del enfermo crítico, una polineuropatía disímmune o una polineuropatía tóxica secundaria a los tratamientos prescritos durante el ingreso como la causa de sus síntomas.

Finalmente, nuestro trabajo cuenta con una serie de limitaciones. En primer lugar, el escaso número de pacientes, que no permite realizar un estudio comparativo adecuado entre pacientes con alteraciones en el ENF con aquellos en los que

éste es normal. Por otra parte, la mayor parte de estos pacientes fueron evaluados y seguidos por su médico de atención primaria, por lo que en la mayoría de ellos no se han realizados otros estudios etiológicos, tales como un análisis de líquido cefalorraquídeo o la determinación de anticuerpos antigangliósidos que permitan un diagnóstico más preciso. Por este mismo motivo, estos pacientes tienen síntomas neurológicos leves y quizá, con otros pacientes más afectos, los hallazgos podrían variar. Finalmente, no podemos descartar que los hallazgos objetivados en los ENF estuviesen presentes antes de la infección, pues estas alteraciones se pueden encontrar en personas sanas. Sin embargo, hasta pasar la infección, estos pacientes no tenían síntomas sensitivos. Por ello, aunque los hallazgos de los ENF sean leves y poco específicos, en el contexto de estos pacientes con síntomas también leves podrían tener utilidad como marcador de una disfunción neurológica.

Como conclusión, queremos destacar que, en pacientes con síntomas sensitivos compatibles con una polineuropatía, desde el punto de vista neurofisiológico observamos dos perfiles de pacientes. Por un lado, aquellos que presentan alteraciones en el ENF tienen más probabilidades de desarrollar unos síntomas autolimitados, probablemente un síndrome de Guillain-Barré paucisintomático. En estos pacientes los síntomas sensitivos podrían ser debidos a una disfunción del SNP. Por otra parte, los pacientes con un estudio normal más frecuentemente padecen una cronificación de sus síntomas en el contexto de un síndrome de COVID-19 persistente en el que no parece existir una alteración del SNP.

Financiación

Para la realización del trabajo no se ha contado con ningún tipo de financiación.

Consideraciones éticas

Los datos de los pacientes están debidamente anonimizados y se han obtenido dentro de la práctica clínica habitual.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19:383–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5).
2. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: An up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268:1133–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
3. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: New infection, old complication? *J Neurol.* 2020;267:1877–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09849-6>.
4. Shoraka S, Ferreira MLB, Mohebbi SR, Ghaemi A. SARS-CoV-2 infection and Guillain-Barré syndrome: A review on potential pathogenic mechanisms. *Front Immunol.* 2021;12:674922, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.674922>.
5. De Francisco Moure J, Torres Ramón I, Almárcegui Lafita C. Acute polyneuropathy in an outpatient context during the SARS-CoV-2 pandemic: A brief case serie report. *SN Compr Clin Med.* 2021;3:1–3, <http://dx.doi.org/10.1007/s42399-021-00855-x>.
6. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with minimal symptoms of COVID-19 infection. *Muscle Nerve.* 2020;62:E54–7, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26992>.
7. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:204–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jns.12382>.
8. Carod Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: Epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol.* 2021;72:384, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>.
9. Salmon-Ceron D, Slama D, de Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect.* 2021;82:e1–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>.
10. Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, Fangerau T, Kassubek J, Althaus K, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;418:117106, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117106>.
11. Siracusa R, Paola RDi, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3891, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22083891>.
12. Silva CEA, Guimarães RM, Cunha TM. Sensory neuron-associated macrophages as novel modulators of neuropathic pain. *PAIN Reports.* 2021;6:e873, <http://dx.doi.org/10.1097/pr9.0000000000000873>.