

Signos y Síntomas Neurológicos en Pacientes con Infección por SARS-CoV-2

La presente revisión sistemática no permitió detectar características particulares para las manifestaciones neurológicas, en pacientes con COVID-19. Se requieren más estudios clínicos, diagnósticos y epidemiológicos para caracterizar las manifestaciones neurológicas, en pacientes con infección por SARS-CoV2.



Fuente: European Journal of Neurology 1-15

Título original: A Systematic Review of Neurological Manifestations of SARS-CoV-2 Infection: the Devil is Hidden in the Details

Autores: Sellner T y colaboradores

Institución: University of Tartu, Tartu, Estonia

Introducción

La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome* [SARS]-CoV-2) se asocia con manifestaciones clínicas muy diversas, desde la infección asintomática hasta la neumonía viral grave, con insuficiencia respiratoria, potencialmente fatal. En términos neurobiológicos, es esperable que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19 por su sigla en inglés) se asocie con manifestaciones neurológicas y, de hecho, se han referido pacientes con signos y síntomas neurológicos y con virus detectable en líquido cefalorraquídeo (LCR) durante la epidemia por SARS-CoV-1 de 2003. SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 comparten secuencias genéticas, pero SARS-CoV-2 tiene 10 a 20 veces más afinidad por el receptor en las células del organismo, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA) 2. El receptor funcional de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, es decir la ECA2, no sólo se expresa en pulmones, sino también en el sistema nervioso central (neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células del sistema olfatorio). En modelos murinos se confirmó la capacidad de infección del sistema nervioso central (SNC) por SARS-CoV-1. En uno de los primeros trabajos de COVID-19 de Wuhan, China, más de la tercera parte de los pacientes internados presentaron alguna manifestación neurológica o síntomas más específicos, como pérdida del gusto y del olfato, miopatías y accidente cerebrovascular (ACV). También se refirieron síntomas inespecíficos, entre ellos cefaleas, trastornos del estado de conciencia, mareos y convulsiones. Sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones podría vincularse con las complicaciones

sistémicas de COVID-19, incluidos el estado de inflamación y de hipercoagulabilidad. En este escenario, el objetivo del presente estudio fue identificar casos de COVID-19 con manifestaciones neurológicas, mediante la revisión de la bibliografía correspondiente, realizada por miembros del Panel de Enfermedades Infecciosas de la *European Academy of Neurology* (EAN).

Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA). Los artículos publicados entre enero y abril de 2020 se identificaron mediante búsquedas en MEDLINE, EMBASE, Google Scholar; MedRxiv y la ChinaXiv. Se incluyeron trabajos realizados con pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, COVID-19 grave y manifestaciones neurológicas. Se tuvieron en cuenta el diseño, el tamaño de la muestra y el abordaje diagnóstico, incluidos los estudios por imagen y el análisis de LCR. El riesgo de sesgo se determinó con la escala de Newcastle-Ottawa.

Resultados

Se identificaron 27 artículos para la síntesis cualitativa de la capacidad de invasión del SNC por el virus o de las complicaciones neurológicas de COVID-19; ninguno fue apto para la síntesis cuantitativa (metanálisis). Se refirieron 7 casos de síndrome de Guillain-Barré/síndrome de Miller-Fisher/neuropatía craneal, 9 pacientes con hallazgos compatibles con meningitis o encefalitis y 5 enfermos con otras anormalidades neurológicas, además de los pacientes con trastornos del olfato y gustativas, analizadas en 5 estudios de observación. Sin embargo, el porcentaje de pacientes en quienes se realizó estudio de LCR para la detección de SARS-CoV-2 por prueba de reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa (RT-PCR por su sigla en inglés) fue insignificante, al igual que el porcentaje de enfermos sometidos a estudios por imagen (resonancia magnética) para la evaluación de compromiso parenquimatoso.

Entre 221 pacientes internados por COVID-19, 11 (5%) presentaron ACV agudo isquémico, un paciente (0.5%) tuvo trombosis de seno venoso cerebral y un enfermo (0.5%) tuvo hemorragia cerebral. Sólo cuatro investigaciones se consideraron de alta calidad.

Conclusión

Para la presente revisión sistemática se identificó un número limitado de estudios, con sesgo de comunicación importante. La calidad y el diseño de los estudios y el tamaño de las muestras no permiten establecer conclusiones firmes acerca de la invasión neurológica directa de SARS-CoV-2. Sin embargo, se encontraron síntomas inespecíficos, habitualmente presentes en las infecciones virales, entre ellos trastornos del gusto y el olfato y compromiso de nervios periféricos, mediado por mecanismos inmunológicos.

En epidemias previas por coronavirus (SARS-CoV-1 y coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente [MERS por su sigla en inglés]) se refirió compromiso del SNC; incluso así se dispone de muy pocos trabajos que avalen la capacidad invasiva de los coronavirus en el SNC. Los casos identificados de síndrome de Guillain-Barré probablemente hayan sido trastornos parainfecciosos, es decir síndromes que

aparecen durante el síndrome viral o poco después del mismo. También es posible que el daño cerebral hipóxico se asocie con deterioro neurológico en un subgrupo de enfermos; la información en conjunto pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios de buen diseño para establecer conclusiones definitivas.

Sólo se identificaron dos pacientes con detección de SARS-CoV-2 por PCR en LCR, entre los 27 enfermos con síntomas neurológicos; por el momento, se desconoce la sensibilidad de este estudio para establecer el diagnóstico de infección neurológica por SARS-CoV-2 o reacción inmunitaria parainfecciosa.

En los estudios futuros se deberá evaluar la posible relación entre la aparición de los síntomas respiratorios y las manifestaciones neurológicas, y considerar todos los posibles diagnósticos diferenciales. Se deberá determinar si el compromiso neurológico obedece a invasión del SVN o a daño mediado por mecanismos inmunológicos; para ello se deberán realizar estudios de LCR para detectar SARS-CoV-2 y anticuerpos IgG o IgM contra el virus, de modo de conocer la posible reacción inmunitaria humoral intratecal.

La lista de diagnósticos diferenciales para la meningitis, la encefalitis y la mielitis es extensa; en cualquier caso es necesario el estudio de LCR y la resonancia magnética con gadolinio. Para los trastornos de nervios periféricos deberán realizarse estudios de conducción nerviosa, electromiografía, y serología para la detección de autoanticuerpos específicos, en el contexto de neuropatías agudas no inflamatorias y miopatías. Los autores proponen una nueva revisión de la literatura luego de 3 a 6 meses para poder establecer conclusiones más precisas.