

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SARS-CoV-2 y su papel potencial en la patogénesis del Síndrome de Guillain-Barré

GUZMÁN-CASTELLANOS JESÚS FERNANDO¹TAMAYO-ESCORCIA EMILIO ANTONIO¹MÉNDEZ-CRUZ NATALIA¹MARTÍNEZ-MEDINA SALVADOR²**RESUMEN**

La reciente pandemia causada por el nuevo coronavirus ha generado una gran incertidumbre en el ámbito médico. Aunque la mayoría de los pacientes experimenta la infección por el virus SARS-CoV-2 a través del sistema respiratorio, un porcentaje significativo también presenta manifestaciones neurológicas entre las cuales se han descrito cefalea, inatención, parestesias y anosmia. Por otra parte, se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar Síndrome de Guillain-Barré (SGB), siendo este una polirradiculoneuropatía, con una presentación post infecciosa común en personas infectadas por el mencionado virus. Aunque desde principios de 2020 se han informado casos que vinculan estas dos enfermedades, la patogénesis aún es motivo de controversia. Las teorías más aceptadas incluyen la activación del sistema del complemento, la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias, el mimetismo molecular, la generación de radicales libres a través de las vías de estrés oxidativo, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la reacción posvacunal. Además, se ha planteado que el SGB podría ser una manifestación más del síndrome post COVID-19. Esta revisión narrativa de la literatura tiene como objetivo presentar las principales teorías fisiopatológicas de esta relación causal hasta la fecha.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, mimetismo molecular, SARS-CoV-2, síndrome de Guillain-Barré

ABSTRACT

The recent pandemic caused by the novel coronavirus has generated significant uncertainty in the medical field. Although the majority of patients experience infection with the SARS-CoV-2 virus through the respiratory system, a significant percentage also present with nonspecific neurological manifestations such as headache, inattention, paresthesia, and anosmia. An increased risk of developing Guillain-Barré Syndrome (GBS), an acute polyradiculoneuropathy with typical post infectious presentation, has been observed in individuals infected by the aforementioned virus. Despite cases linking these two diseases being reported since early 2020, the pathogenesis remains a subject of controversy. The most accepted theories include complement system activation, excessive release of proinflammatory cytokines, molecular mimicry, generation of free radicals through oxidative stress pathways, dysfunction of the blood-brain barrier, and post-vaccination reaction. Additionally, it has been suggested that GBS could be another manifestation of the post-COVID-19 syndrome. This narrative literature review aims to present the primary pathophysiological theories of this causal relationship to date.

KEY WORDS: COVID-19, Guillain-Barre syndrome, molecular mimicry, SARS-CoV-2

¹ Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Campus Guadalajara

² Residente de Neurología Clínica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

CORRESPONDENCIA:

Jesús Fernando Guzmán Castellanos
j.fernando_guzman@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Panorama general

El descubrimiento del nuevo integrante de la familia *Coronaviridae*, el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) causante de COVID-19, sacudió el mundo entero. Su rápida propagación mediante el contacto persona-persona o con superficies contaminadas supuso un verdadero reto en la adaptación progresiva de las naciones. Se calcula que tan solo en Estados Unidos de América se ha tenido un gasto en salud en relación a la pandemia de más de 163.4 billones de dólares (1). Esta cifra representa exclusivamente el impacto en el ámbito económico de la crisis mundial que conllevó la pandemia por este agente, pero muchas otras áreas de la vida del ser humano se vieron desafiadas drásticamente. En una atmósfera de incertidumbre científica que generó el estudio de un agente patógeno tan novedoso, muchos de los reportes de casos de manifestaciones inusuales del COVID-19 se basaban solamente en supuestos teóricos. En estos últimos se destacan las manifestaciones neurológicas, que ocupan solo un pequeño porcentaje de todo el espectro tan heterogéneo de la enfermedad. Las quejas referidas por los pacientes consistían en síntomas inespecíficos como cefalea, mareos, anosmia, entre otros (2,3). Con la aplicación de las vacunas de las diferentes farmacéuticas también se estipulaban reacciones adversas inusuales como el Síndrome de Guillain-Barré (SGB), parálisis facial periférica e incluso hemorragia intracraneal (4,5). Desde marzo de 2020 se reportaron más de 31 casos de SGB por SARS-CoV-2; suceso revolucionario que llevó a investigadores a intentar encontrar explicaciones objetivas, sin embargo, estas asociaciones trajeron controversia y siguen sin contar con un sustento científico sólido (6).

A la fecha, no se ha dilucidado por completo si el virus en cuestión puede detonar una reacción inmunológica que cause el SGB (7), por ello, esta revisión narrativa de la literatura tiene el objetivo de plasmar las principales teorías fisiopatológicas de esta relación causal descritas hasta el momento.

Epidemiología y evolución natural de la enfermedad

Los nuevos casos de neumonía de origen desconocido ocurrieron en la provincia de Wuhan, China en noviembre del año 2019. Al principio se relacionó con una intoxicación alimenticia de origen animal, pero semanas después se confirmó el primer caso de COVID-19 causado por el virus SARS-CoV-2 (8). Desde los primeros meses del 2020, este microorganismo se diseminó a todo el mundo y hasta marzo de ese mismo año la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia. Al día en que este texto fue escrito, este agente ha causado más de 750 millones de contagios confirmados en el mundo de los cuáles han muerto más de 7 millones de personas por esa causa. En México las cifras también son muy impactantes: ha ocasionado más de 8 millones de contagios confirmados y más de 330 mil muertes (9). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de mortalidad asociada a esta patología al inicio de la pandemia se estimaba en un 3.4% (1) (siendo el sexo masculino hasta el 54% de las muertes) (10). Con la aplicación de más de 13 billones de vacunas a escala mundial actualmente se tiene un porcentaje mucho menor que varía de acuerdo a la localización y los factores sociodemográficos que se estudien (9). A la fecha, se estipula que alrededor del 45% de la población mundial ha estado contagiada por el virus de SARS-CoV-2 al menos una vez en su vida (11).

Todos los grupos de edad están en riesgo de infectarse y expresar la enfermedad. Sin embargo, no en todos ellos las manifestaciones y secuelas son igual de graves (9). Algunos factores de riesgo para la infección sintomática y severa incluyen la edad mayor a los 65 años, vivir en hacinamiento o en centros asistenciales, no estar vacunado, vivir con enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes tipo 2, los trastornos neurocognitivos y vivir con obesidad, entre otros (11).

La mayoría de los casos de COVID-19 se manifiestan a través del sistema respiratorio, pero hasta el 90% de las personas infectadas reportaron al menos un síntoma neurológico incluyendo la cefalea, inatención, parestesias y mareos como los más comunes (2,3), lo que denota que el agente también es neurotrópico (3). Los síntomas suelen tener una resolución en un tiempo menor a un mes, pero en aproximadamente el 80% de los casos pueden persistir semanas después de la

infección. Para este caso no existe un término estandarizado, sin embargo para fines de esta revisión lo nombraremos como síndrome post COVID-19 (12). Se han identificado hasta 55 manifestaciones diferentes en este síndrome, pero las 5 más comunes incluyen la fatiga (58%), cefalea (44%), inatención (27%), alopecia (25%) y disnea (24%). No obstante, cierto porcentaje de la constelación de estos signos y síntomas está ocupado por la afección al Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico (12).

El 04 de marzo de 2020 se reportó por primera vez un caso de encefalitis viral por SARS-CoV-2 en un hospital de Beijing (2). Desde entonces, científicos de todo el mundo se plantearon teorías patogénicas respecto al tropismo neurológico del microorganismo. Llamó la atención que ciertas manifestaciones neurológicas de los pacientes con síndrome post COVID-19 se reportaban como neuropatías periféricas, describiéndose entre ellas el SGB (13). Esta patología es la neuropatía periférica inmunomediada más frecuente en el adulto y se considera la polirradiculoneuropatía postinfecciosa prototípica (1,13). La incidencia estimada del SGB a nivel mundial está entre 1.1/100,000 y 1.8/100,000 personas por año e incrementa con la edad (14,15). Por su parte, basado en datos serológicos, la incidencia del SGB en pacientes con COVID-19 es de 1 por cada 62,500 personas (7).

Desde agosto del año 2020 varios reportes de casos han descrito una asociación clínica entre la infección por SARS-CoV-2 y el SGB (6). Una revisión sistemática encontró que el SGB no se observa frecuentemente como una forma de presentación del COVID-19, pero la frecuencia relativa y la incidencia en pacientes con esta enfermedad es mayor que en personas que no están o no estuvieron infectadas por el virus, llegando a tener hasta 13 veces más riesgo (16). A la fecha, esta asociación ha sido sujeto de controversia durante los últimos años y se continúa investigando si el nuevo integrante de la familia *Coronaviridae* un nuevo integrante de los microorganismos descritos como desencadenantes del SGB (13).

Mecanismos patogénicos de la infección por SARS-CoV-2 y su rol en el síndrome de Guillain-Barré

SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario de cadena positiva, envuelto, que causa infección en diversas

especies animales. Se ha descrito la relación de este microorganismo con los otros integrantes de la misma familia que fueron responsables de las epidemias del 2003 y 2012 respectivamente (17,18). Este agente codifica un conjunto de proteínas estructurales, no estructurales y accesorias indispensables para su replicación y la evasión de la inmunidad (17). Se transmite de persona a persona mediante gotas de secreciones respiratorias, incluso mediante el contacto directo. La transmisión a través de gotículas respiratorias se produce cuando una persona habla, estornuda o tose, permitiendo la liberación del virus a través de las secreciones respiratorias (19). Las primeras células que son infectadas por el SARS-CoV-2 son las células multilicadas localizadas en la nasofaringe y tráquea al igual que las células sustentaculares de la mucosa olfatoria nasal (17). A nivel pulmonar la célula diana para el virus son los neumocitos tipo II y los progenitores de los neumocitos tipo I (20). La infección de las células del huésped se inicia mediante la unión de la proteína "spike" a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 que actúa como receptor en las células del hospedador. El receptor ECA 2 se expresa en una amplia variedad de células, incluidos los pulmones, riñón, vasos sanguíneos y sistema nervioso (20).

Para ingresar a las células del huésped, el SARS-CoV-2 utiliza dos vías principales, en la primera utiliza como receptor a la ECA 2 y la serina proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2) ubicadas en la superficie celular de las células del hospedador. La proteína S1 se une al dominio catalítico del receptor ECA2 huésped (20,21). La subunidad S2 facilita la fusión de la membrana del huésped con la del virus, permitiendo la liberación del genoma del virus dentro de la célula del huésped (17). El genoma se traduce en varias clases de proteínas para posteriormente, comenzar a replicarse en cadenas de ARN de sentido positivo. Por último, las vesículas que contienen el virus se fusionan con la membrana plasmática del huésped y se liberan los viriones recién formados (22,23).

La respuesta del huésped se inicia con la presentación de los péptidos virales mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH I) que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos. La presentación de los antígenos estimula una respuesta humoral y celular. Los linfocitos B comienzan a producir anticuerpos, principalmente IgM e IgG (22). Por otro lado, los linfocitos T comienzan a

secretar citocinas que estimulan la respuesta inflamatoria característica de la infección por SARS-CoV-2. Se ha demostrado que los pacientes con COVID-19 tienen niveles altos en plasma de distintas citocinas proinflamatorias, incluidas, la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), IL-1 α , IL-1 β , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor estimulante de colonias de granulocitos - monocitos, IFN- γ , TNF α y factor de crecimiento endotelio vascular. Además, la infección viral inicia un ciclo de disfunción celular mediada por estrés oxidativo que conduce a daño celular con la subsecuente apoptosis celular. Estos mecanismos antes mencionados originan eventos que causan disfunción endotelial permitiendo la extravasación de más células inflamatorias al espacio alveolar (24). La tormenta de citocinas desencadenada por la infección de SARS-CoV 2 se refiere a la respuesta inmunitaria excesiva, caracterizada por niveles elevados de proteína C reactiva, IL-6 y ferritina, así como linfopenia y falla multiorgánica. La presencia de neumonía, necesidad de ventilación mecánica, fiebre, PCR >100 mg/L y ferritina >1000 ng/mL son criterios clínicos que ayudan a definir la presencia de un exceso de respuesta inflamatoria desencadenado por la liberación masiva de citocinas (25). En un estudio realizado se determinó como hiperinflamación por SARS-CoV 2 como aquellos pacientes con PCR y ferritina sérica mayor a 150 mg/L y 1,500 ng/mL respectivamente (26). La infección viral y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona desencadenan la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) (24). El aumento de ERO desencadenado por la infección, facilita distintos procesos del ciclo de replicación vírica como el ingreso a las células, replicación y supervivencia del virus (27).

Aspectos fisiopatológicos del Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain Barré es una causa común de parálisis flácida caracterizada por debilidad simétrica de las extremidades en conjunto con hiporreflexia o arreflexia (28). Es una enfermedad del sistema nervioso periférico de inicio agudo, de mecanismo inmunomediado. El síndrome de Guillain Barré se puede clasificar de acuerdo a su fenotipo clínico o bien de acuerdo a su variante electrofisiológica. Dentro de los fenotipos clínicos se encuentran aquellas en las que la debilidad es el elemento prominente (clásica

generalizada sensitivo motora, paraparética, parálisis facial bilateral mas parestesias, Faringo-cervico-braquial, debilidad bulbar aguda) o bien aquellas en las que la debilidad no es el elemento prominente (sensitiva pura, Disautonomía aguda, Síndrome de Miller Fisher completo e incompleto, Encefalitis de Bickerstaff y sobreposición de SGB con Miller Fisher). Simultáneamente, se puede hacer una división de acuerdo al resultado de los estudios de conducción nerviosa en las formas AIDP (desmielinizante aguda), AMAN (axonal motora pura) y AMSAN (axonal motora y sensitiva) (28-30).

Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas de un proceso infeccioso tres semanas antes del inicio de las manifestaciones polirradiculoneuropáticas. El agente infeccioso identificado con mayor frecuencia como antecedente infeccioso es *Campylobacter jejuni* (en un 75% de los pacientes). Sin embargo, existen otros agentes infecciosos relacionados, tales como, Citomegalovirus, Virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (31).

Los gangliósidos tienen una distribución en los nervios periféricos y la unión neuromuscular que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica (31,32). Los anticuerpos anti-gangliósidos pueden dañar la integridad de la barrera hematoencefálica, originando un aumento de la permeabilidad y el ingreso de células inflamatorias y otras sustancias que perpetúan el proceso patogénico (33). Por otra parte, se produce la activación del complemento y quimiotaxis de otras células inmunitarias, que perpetúan el proceso inflamatorio. Como resultado, se produce un daño que puede ir dirigido ya sea a la mielina o bien a los axones de las raíces y nervios periféricos (32). La activación del complemento en la superficie de las células de Schwann desencadenado por la respuesta inflamatoria, conduce a la degeneración de la mielina y al reclutamiento de macrófagos (34). En estudios de autopsia se ha demostrado que los individuos con AIDP contienen C3d y complejo de ataque a membrana (MAC) en la superficie de las células de Schwann. lo que sugiere que el sistema del complemento está involucrado en la patología del SGB (35).

Las infecciones son el desencadenante más común del síndrome de Guillain Barré. Las infecciones del tracto respiratorio superior y gastrointestinales son las más frecuentes asociadas al síndrome de Guillain barré. C.

jeuni podría generar un mimetismo molecular entre los antígenos de lipo-oligosacáridos (LOS) en la superficie de la membrana y los antígenos gangliósidos encontrados en la mielina o axolema neuronal. La respuesta inmunitaria contra la infección por *C. jeuni* desencadena la producción de anticuerpos que reconocen tanto moléculas bacterianas (LOS) como gangliósidos axonales (1,36). Los anticuerpos que se desarrollan contra los antígenos gangliósidos atacan distintas partes del sistema nervioso periférico (37).

Otro desencadenante conocido incluye la vacuna contra el virus de la influenza A (H1N1) con un riesgo estimado de 1 en cada 100,000 (28). Una explicación a este mecanismo es que el receptor para H1N1 (la hemaglutinina H1) es un ácido siálico similar a las estructuras presentes en los gangliósidos (32). En la actualidad, se está investigando si el coronavirus pudiera añadirse a esta variada lista de desencadenantes, sin embargo, aún no existen resultados concluyentes.

Impacto del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso y su relación con el síndrome de Guillain Barré

La barrera hematoencefálica (BHE) proporciona un ambiente esencial para mantener la homeostasis del SNC. Las células endoteliales que la componen expresan receptores involucrados en la invasión por SARS-CoV-2, tales como ECA2 y TMPRSS2 (38). El neuro tropismo de los coronavirus es bien conocido ya que tiene la capacidad de invadir el SNC y puede entrar por medio de las terminaciones nerviosas olfatorias o de la BHE a causa del daño de las células que la componen (1,3). La infección viral se asocia a complicaciones neurológicas mediadas inmunológicamente, dentro de las cuales destaca el Síndrome de Guillain Barré (39). Como se mencionó con anterioridad, este síndrome representa un trastorno neurológico con asociación a un estado post infeccioso (13).

Posterior a la infección, el virus causa una respuesta inmunitaria exacerbada que lleva a un estado proinflamatorio, que origina a su vez la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica y un aumento de factores proinflamatorios incluyendo a las especies reactivas de oxígeno que conducen a daño neuronal. Las citocinas proinflamatorias liberadas por los leucocitos, incluido el TNF, produce un daño a los oligodendrocitos y neuronas (1,3). En una cohorte prospectiva que estudió a 53 pacientes con infección por COVID-19 moderado-severo se determinó que la enfermedad

severa (con daño neuronal) se relaciona con niveles elevados de sNFL (Cadena Ligera de Neurofilamentos), que es una proteína del citoesqueleto expresada en axones mielinizados (40). Actualmente, sus valores séricos se usan para medir y monitorizar la lesión del sistema nervioso central en distintas condiciones neurodegenerativas, pero, por el difícil acceso clínico en nuestro país, no hay estudios concluyentes para usarse de rutina en el abordaje diagnóstico (40).

En la fase proinflamatoria de la infección, los péptidos derivados de la degradación de la proteína Spike pueden activar a los linfocitos T contra autoantígenos, causando la expansión de linfocitos T autorreactivos (41). En un estudio prospectivo realizado en 33 sujetos con COVID-19 se encontró que el 45.4% de ellos tenía reactividad con al menos un autoanticuerpo, mismo que se asociaba a mayores complicaciones de la enfermedad. La tabla 1 expone los autoanticuerpos que resultaron reactivos y su respectivo porcentaje (42).

| Nº total de pacientes estudiados | Nº total de pacientes con al menos un autoanticuerpo reactivo (%) |
|------------------------------------|---|
| 33 | 15 (45.4%) |
| Anticuerpo | Nº de pacientes reactivos (%) |
| Anticuerpos antinucleares | 11 (33.3%) |
| Anticuerpo anticardioplipina | 8 (24.2%) |
| Anticuerpo anti-B2-glicoproteína I | 3 (9.1%) |

Tabla 1. Marcadores serológicos autoinmunitarios expresados en pacientes con COVID-19. *Adaptada de Pascolini et al.*

Por otro lado, un estudio realizado por Lucchese y Flöel (2020) realizaron un análisis de secuenciación de 41 proteínas humanas asociadas con neuropatías inmunomediadas agudas y crónicas. En este se demostró que el virus de SARS-CoV-2 comparte dos hexapéptidos con las Proteínas de Choque Térmico (HSP, por sus siglas en inglés), 90 y 60, los cuales apuntan a un posible mecanismo patogénico de neuropatía posterior a la infección viral en cuestión. Se ha encontrado que los autoanticuerpos contra HSP están elevados en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con síndrome de Guillain Barré (43).

Durante la pandemia de COVID-19 se relacionó a las vacunas de vectores de adenovirus (AstraZeneca y Janssen) con un riesgo aumentado de SGB, sin

embargo, no se encontró la misma relación con las vacunas de ARNm (Pfizer BioNTech y Moderna) (1).

Características clínicas y abordaje diagnóstico

Las manifestaciones neurológicas en COVID-19 pueden ser consideradas un efecto directo del virus en el sistema nervioso, post-infecciosas inmunomediadas y/o complicaciones debido a efectos sistémicos. Entre estas está la encefalitis (inflamación del parénquima cerebral), hallazgos como pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, anormalidades en el electroencefalograma o anormalidades en los estudios de imagen. Los síntomas de encefalitis asociada a COVID-19 incluyen irritabilidad, confusión, alteración del estado mental y se pueden presentar en un periodo de 17 días después del inicio de los síntomas respiratorios de COVID-19 (44,45). Una enfermedad post-infecciosa común es el SGB. Aunque la frecuencia del SGB asociado a COVID-19 es desconocida con exactitud, se han reportado casos diagnosticados en dos semanas tras el inicio de síntomas de COVID-19 (44).

La primera descripción de casos de pacientes infectados por Covid-19 se dio a conocer el 2 de enero de 2020 a través de un estudio una muestra de 41 sujetos de estudio (confirmados con una prueba PCR positiva); todos los pacientes se presentaron con neumonía y los síntomas más comunes incluyeron fiebre (98%), tos (76%), mialgia o fatiga (44%) y disnea (55%) (45). Además, estos también manifestaron resultados de laboratorio como leucopenia, linfopenia, eosinopenia, niveles elevados de AST, concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva (PCR), amiloide A y dímero-D. Entre los hallazgos en los estudios de imagen se reportaron infiltrados y opacidades en vidrio despulido pulmonares bilaterales en la tomografía computarizada (TC) (46,47). Se describen como casos severos, según Zhang et. al. (2020), aquellos pacientes con frecuencia respiratoria igual o mayor a 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en reposo igual o menor a 93% y un PaO₂/FiO₂ igual o menor a 300 mm Hg (47).

Además de las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente, se han reportado, aunque en menor porcentaje, alteraciones gastrointestinales como diarrea (48), olfatorias y del gusto (reportadas por pacientes hospitalizados desde antes de su ingreso), cutáneas como rash eritematoso, urticaria, lesiones variceliformes y orales asociadas a reactivación del virus del herpes

simple tipo 1 (VHS-1) (48). Otros síntomas menos comunes incluyen la tos con esputo, cefalea, hemoptisis, anorexia, odinofagia, dolor retroesternal y escalofrío (50).

Las complicaciones más comunes, observadas en casos severos, son el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), arritmias y shock. En un estudio retrospectivo de serie de casos se definió que el tiempo promedio de desarrollo de SDRA a partir del primer síntoma reportado por el paciente es de 8 días (51).

A partir del año 2020 se comenzaron a reportar síntomas neurológicos (52). Los primeros fueron al menos una (o ambas) alteración olfatoria y del gusto como se mencionó anteriormente; que en algunos casos se solaparon con síntomas inespecíficos como fatiga, tos y fiebre. En la mayoría de los casos se presentaron después de la aparición de los últimos síntomas, e incluso en ciertos pacientes se reportaron persistencia de estos (53). En un estudio realizado en 2020, el 36.4% de los pacientes reportaron síntomas neurológicos, la mayoría del Sistema Nervioso Central (mareo y cefalea), seguido por lesión del músculo esquelético y del sistema nervioso periférico. Estos se presentaron con más frecuencia en los casos severos y ocurrieron en el curso temprano de la enfermedad, además de que los pacientes con manifestaciones en el Sistema Nervioso Central tenían niveles más bajos de linfocitos y plaquetas y niveles más elevados de BUN que los positivos a COVID-19 sin síntomas neurológicos (54). Otros síntomas incluyen la parálisis facial, síndrome de afectación de nervios del cráneo para el control de musculatura bulbar, oftalmoplejía, alteraciones sensitivas y disautonomía (siendo la más frecuente las alteraciones en la presión arterial) (45,55).

El SGB es una polirradiculoneuropatía la cual es la principal causa de parálisis flácida a nivel global (56). En el caso del virus SARS-CoV-2, los reportes mencionan que el rango de tiempo puede variar entre 7 y 19 días después del síntoma inicial (54).

Los pacientes pueden presentar diversos síntomas que difieren de la sintomatología clásica (pero se denominan variantes de este debido a que comparten marcadores serológicos) que pueden incluir (aunque no se limitan a ello) debilidad localizada faríngea-cervical-braquial y paresia facial bilateral con parestesia (56). El síntoma más típico y frecuente es la debilidad progresiva bilateral, que suele ser ascendente y usualmente empieza en la parte distal de las extremidades inferiores.

Un número pequeño de pacientes se presenta con paraplejía, y otros casos reportan debilidad facial, oculomotora y bulbar debido al involucramiento de los nervios craneales como en el caso de una de las variantes conocida como el Síndrome de Miller Fisher. Otras manifestaciones pueden incluir signos sensitivos, ataxia, disfunción autonómica y dolor muscular o radicular. Este último es menos frecuente y su tiempo de aparición es variable, pues puede preceder a la debilidad o aparecer como síntoma durante la fase aguda y persistir hasta un año después (56,57). La tabla 2 expone los signos y síntomas principales relacionados con esta enfermedad (55).

| Alteración en los reflejos osteotendinosos (n=293) | |
|---|--------------------------------------|
| Signo/síntoma | Nº de pacientes que lo presentan (%) |
| Hiporreflexia/arreflexia generalizada | 260 (88.73%) |
| Hiporreflexia/arreflexia de extremidades inferiores | 24 (8.19%) |
| Hiporreflexia/arreflexia de extremidades superiores | 2 (0.68%) |
| Normorreflexia | 6 (2.04%) |
| Debilidad muscular (n=323) | |
| Signo/síntoma | Nº de pacientes que lo presentan (%) |
| Debilidad generalizada | 218 (67.49%) |
| Debilidad de extremidades inferiores | 49 (15.17%) |
| Sin debilidad en extremidades | 26 (8.04%) |
| Alteración de los nervios craneales (n=436) | |
| Signo/síntoma | Nº de pacientes que lo presentan (%) |
| Parálisis facial | 154 (35.32%) |
| Alteración de nervios bulbares | 73 (16.74%) |
| Oftalmoplejía | 52 (11.92%) |
| Alteraciones sensitivas (n=436) | |
| Signo/síntoma | Nº de pacientes que lo presentan (%) |
| Hipoestesia | 181 (41.51%) |
| Parestesia | 116 (26.6%) |
| Disestesia | 14 (3.21%) |
| Alteración en la propiocepción | 12 (2.75%) |
| Alteraciones autonómicas (n=436) | |
| Signo/síntoma | Nº de pacientes que lo presentan (%) |
| Hipotensión | 30 (6.88%) |
| Arritmias | 24 (5.5%) |

Tabla 2. Signos y/o síntomas relacionados con el Síndrome de Guillain-Barré.

Adaptada de *Pimentel et al.*

Los reflejos osteotendinosos pueden no alterarse al inicio de la enfermedad, especialmente en los casos menos severos donde la debilidad sea leve. Sin embargo, durante el transcurso de la enfermedad, usualmente se desarrolla una disminución o ausencia total de los mismos en las extremidades afectadas, y en un menor porcentaje de los casos se ha reportado hiperreflexia. La

progresión de la debilidad muscular se observa durante las primeras cuatro semanas, pero la mayoría de los pacientes alcanza el nadir a las 2 semanas posterior al síntoma inicial o hasta 6 semanas después en menor proporción. Aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes desarrollan falla respiratoria y requieren soporte ventilatorio (56,58).

Hay distintas variantes clínicas del SGB. Aproximadamente el 15% de pacientes se presenta con hemiplejía (sin alteraciones sensitivas) y usualmente se observan en variantes como neuropatía axonal motora aguda y polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda. El síndrome de Miller Fisher es una variante clínica que típicamente se manifiesta con la triada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, siendo la oftalmoplejía la más representativa (56,59).

El diagnóstico clínico del síndrome de Guillain Barré en pacientes con infección por el virus de SARS-CoV-2 es un reto. Los estudios de laboratorio pueden ser de utilidad para determinar el grado del estado inflamatorio y la correlación de éste con la clínica de los pacientes. En un estudio realizado por Hirzel y Grandgirard (2022), se determinó que los pacientes que presentaron datos clínicos de SGB tenían parámetros de laboratorio consistentes con un estado de hiperinflamación y daño nervioso (44). Por ejemplo, se observó que los pacientes con enfermedad severa por COVID-19 tenían valores séricos más elevados de NfL (una proteína del citoesqueleto axonal) la cual se relacionaba con lesión axonal. A su vez el aumento de esta proteína se relacionó con valores elevados de anticuerpos IgG contra la proteína Spike del SARS-CoV-2. En el mismo estudio se observó que los pacientes con enfermedad grave mantenían niveles elevados de IL-6, IL-8, IL-1 y TNF (44).

En un estudio realizado a pacientes con SGB post COVID-19 se encontró que el marcador inflamatorio alterado casi siempre era la proteína C reactiva (PCR). Por otro lado, menos del 2% de los pacientes presentaba anticuerpos anti-gangliósidos positivos, lo cual dificulta aún más el diagnóstico. Al evaluar el líquido cefalorraquídeo de los pacientes, se concluyó que la alteración principal era la disociación albumino-citológica (55).

A la fecha, no se han encontrado estudios de laboratorio lo suficientemente sensibles o específicos para detectar los casos de SGB por SARS-CoV-2. Dado a que tampoco se cuenta con algún signo o síntoma patognomónico de esta asociación, los estudios paraclínicos solo

complementan cada diagnóstico por separado. Se requiere de más investigaciones para aconsejar la realización de alguna prueba específica en los pacientes que se presenten con sospecha de la patología en cuestión (17,29,38).

CONCLUSIONES

El COVID-19 puede expresarse en diversos sistemas corporales simultáneamente. Aunque el sistema respiratorio es el más frecuentemente afectado, los síntomas sistémicos inespecíficos, como la fatiga y la disnea, también son comunes en el síndrome post COVID-19. Aunque el sistema nervioso presenta manifestaciones en un porcentaje bajo durante la enfermedad, los síntomas asociados impactan significativamente en la calidad de vida y generan costos adicionales para las naciones en salud. A pesar de la contundencia de las teorías formuladas hasta la fecha, se requiere realizar más estudios clínicos para obtener una explicación sólida sobre la asociación de las dos patologías abordadas en esta revisión.

REFERENCIAS

1. Malekpour M, Khanmohammadi S, Meybodi MJE, Shekouh D, Rahmanian MR, Kardeh S, et al. COVID-19 as a trigger of Guillain-Barré syndrome: A review of the molecular mechanism. Vol. 11, *Immunity, Inflammation and Disease*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
2. 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. Vol. 87, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2020. p. 18–22.
3. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). Vol. 268, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 3059–71.
4. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, July 2021 [Internet]. Disponible en: https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_3.html.
5. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. el 1 de diciembre de 2021;27(12):2144–53.
6. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04693-y>
7. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. el 1 de febrero de 2021;144(2):682–93.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. el 20 de febrero de 2020;382(8):727–33.
9. World Health Organization. COVID-19 dashboard. WHO Health Emergencies Programme. Consultada en <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
10. Nguyen NT, Chinn J, de Ferrante M, Kirby KA, Hohmann SF, Amin A. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. *PLoS One*. el 1 de julio de 2021;16(7 July).
11. COVID-19 Treatment Guidelines 2 [Internet]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
12. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis Correspondence to. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>

13. Vogrig A, Moritz CP, Camdessanché JP, Tholance Y, Antoine JC, Honnorat J, et al. Unclear association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. Vol. 144, *Brain*. Oxford University Press; 2021. p. E45.
14. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *Neuroepidemiology*. 2011. p. 123–33.
15. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. Vol. 32, *Neuroepidemiology*. 2009. p. 150–63.
16. Fragiél M, Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo G, et al. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19. *Ann Neurol*. el 1 de marzo de 2021;89(3):598–603.
17. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. Vol. 20, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2022. p. 270–84.
18. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. Vol. 9, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2021. p. 622–42.
19. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 18, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1201–11.
20. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. The RAAS and SARS-CoV-2: A riddle to solve. *Hipertens Riesgo Vasc*. el 1 de octubre de 2020;37(4):169–75.
21. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Vol. 23, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Research; 2022. p. 3–20.
22. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Vol. 10, *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Xi'an Jiaotong University; 2020. p. 102–8.
23. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. p. 155–70.
24. Kouhpayeh S, Shariati L, Boshtam M, Rahimmanesh I, Mirian M, Esmaeili Y, et al. The molecular basis of covid-19 pathogenesis, conventional and nanomedicine therapy. *Int J Mol Sci*. el 1 de junio de 2021;22(11).
25. Tomerak S, Khan S, Almasri M, Hussein R, Abdelati A, Aly A, et al. Systemic inflammation in COVID-19 patients may induce various types of venous and arterial thrombosis: A systematic review. Vol. 94, *Scandinavian Journal of Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
26. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. el 1 de octubre de 2020;2(10):e594–602.
27. Gain C, Song S, Angtuaco T, Satta S, Kelesidis T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses. Vol. 13, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
28. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Vol. 10, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 469–82.
29. Berciano J. Axonal pathology in early stages of Guillain-Barré syndrome. *Neurología (English Edition)*. julio de 2022;37(6):466–79.
30. Habib AA, Waheed W. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2023 Oct 1;29(5):1327–1356. doi: 10.1212/CON.0000000000001289. PMID: 37851033.
31. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome [Internet]. Vol. 7, www.thelancet.com/neurology. 2008. Disponible en: www.thelancet.com/neurology
32. Cutillo G, Saariaho AH, Meri S. Physiology of gangliosides and the role of antiganglioside antibodies in human diseases. Vol. 17, *Cellular*

- and Molecular Immunology. Springer Nature; 2020. p. 313–22.
33. Kanda T, Iwasaki T, Yamawaki M, Tai T, Mizusawa H. Anti-GM1 antibody facilitates leakage in an in vitro blood-nerve barrier model. 2000.
34. Hagen KM, Ousman SS. The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System. Vol. 12, Frontiers in Aging Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2021.
35. J C E Hafer-Macko JL, Sheikh KA, Li CY, Ho TW, Cornblath DR, McKhann GM, et al. Immune Attack on the Schwann Cell Surface in Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating. Vol. 39, Ann Neurol. 1996.
36. Finsterer J. Triggers of Guillain-Barré Syndrome: Campylobacter jejuni Predominates. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
37. Rahman RS, Bauthman MS, Alanazi AM, Alsillah NN, Alanazi ZM, Almuahysin MI, et al. Guillain-Barré syndrome: pathophysiology, etiology, causes, and treatment. Int J Community Med Public Health. el 25 de junio de 2021;8(7):3624.
38. Fujimoto T, Erickson MA, Banks WA. Neurotropism and blood-brain barrier involvement in COVID-19. Frontiers in Drug Delivery. el 14 de diciembre de 2022;2.
39. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. Cell Stress Chaperones. el 1 de septiembre de 2020;25(5):731–5.
40. Hirzel C, Grandgirard D, Surial B, Wider MF, Leppert D, Kuhle J, et al. Neuro-axonal injury in COVID-19: the role of systemic inflammation and SARS-CoV-2 specific immune response. Ther Adv Neurol Disord. el 1 de marzo de 2022;15.
41. Felipe Cuspoca A, Isaac Estrada P, Velez-van-Meerbeke A. Molecular Mimicry of SARS-CoV-2 Spike Protein in the Nervous System: A Bioinformatics Approach. Comput Struct Biotechnol J. el 1 de enero de 2022;20:6041–54.
42. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful? Clin Transl Sci. el 1 de marzo de 2021;14(2):502–8.
43. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. Cell Stress Chaperones. el 1 de septiembre de 2020;25(5):731–5.
44. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. Vol. 17, Nature Reviews Rheumatology. Nature Research; 2021. p. 315–32.
45. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
46. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. el 15 de febrero de 2020;395(10223):497–506.
47. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. el 1 de julio de 2020;75(7):1730–41.
48. Ochani RK, Kumar Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Vol. 20, Le Infezioni in Medicina, n. 2021.
49. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e299–300.

50. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021. p. 141–54.
51. 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 - Journal of the American Medical Association. el 17 de marzo de 2020;323(11):1061–9.
52. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. Vol. 21, Nature Reviews Immunology. Nature Research; 2021. p. 245–56.
53. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 2089–91.
54. 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. el 1 de junio de 2020;77(6):683–90.
55. Pimentel V, Luchsinger VW, Carvalho GL, Alcará AM, Esper NB, Marinowic D, et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. Vol. 28, Brain, Behavior, and Immunity - Health. Elsevier Inc.; 2023.
56. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 1214–28.
57. Ruts L, Drenthen J, Jongen JLM, Hop WCJ, Visser GH, Jacobs BC, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome A long-term follow-up study On behalf of the Dutch GBS Study Group [Internet]. 2010. Disponible en: www.neurology.org
58. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. J Neurol. junio de 2012;259(6):1181–90.
59. Al Othman B, Raabe J, Kini A, Lee AG. Update: The Miller Fisher variants of Guillain-Barré syndrome. Curr Opin Ophthalmol. el 1 de noviembre de 2019;30(6):462–6.