



COVID-19

¿UNA AMENAZA PARA EL SISTEMA NERVIOSO?: REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ASOCIADO A COVID-19

AMARÍA FERNANDA GUERRERO-LARA¹, KARLA SOFÍA OLIVAS-MÉNDEZ¹, ANDREA SOTO-AGUIRRE¹,
MARÍA ISABEL SAAD-MANZANERA¹, JESÚS SOLIS-VALDEZ¹, MARIANA RAQUEL SANTAMARÍA BRIONES²,
LUIS BERNARDO ENRÍQUEZ-SÁNCHEZ³

Resumen

Introducción: Es bien conocido que durante la pandemia actual causada por el virus SARS-CoV-2 los pacientes infectados han presentado diferente sintomatología, sin embargo entre estos, más de la mitad han mostrado algún tipo de manifestación neurológica. Uno de los síndromes clínicos que se puede presentar es el de Guillain-Barré (SGB), del cual actualmente se encuentra escasa información, tanto sobre esta asociación como de sus implicaciones.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática y analizar la evidencia disponible respecto a la relación entre el COVID-19 y el SGB.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las base de datos de PubMed y Google Scholar en el mes de agosto 2020, utilizando fuentes actualizadas de menos de un año de antigüedad provenientes de revistas indexadas y con un factor de impacto mayor de dos.

Resultados: Un total de 31 artículos fueron incluidos en esta revisión.

Conclusiones: Aunque la evidencia preliminar es limitada, se puede demostrar la fuerte relación entre COVID-19 y el SGB. Los profesionales de salud siempre deben de tener en cuenta al SGB como una complicación posible y relevante cuando atienden a pacientes con COVID-19 para así aportar un manejo y tratamiento temprano frente a la patología.

Palabras clave: COVID 19, SARS-CoV-2, Síndrome de Guillain-Barré, Revisión sistemática.

Introducción

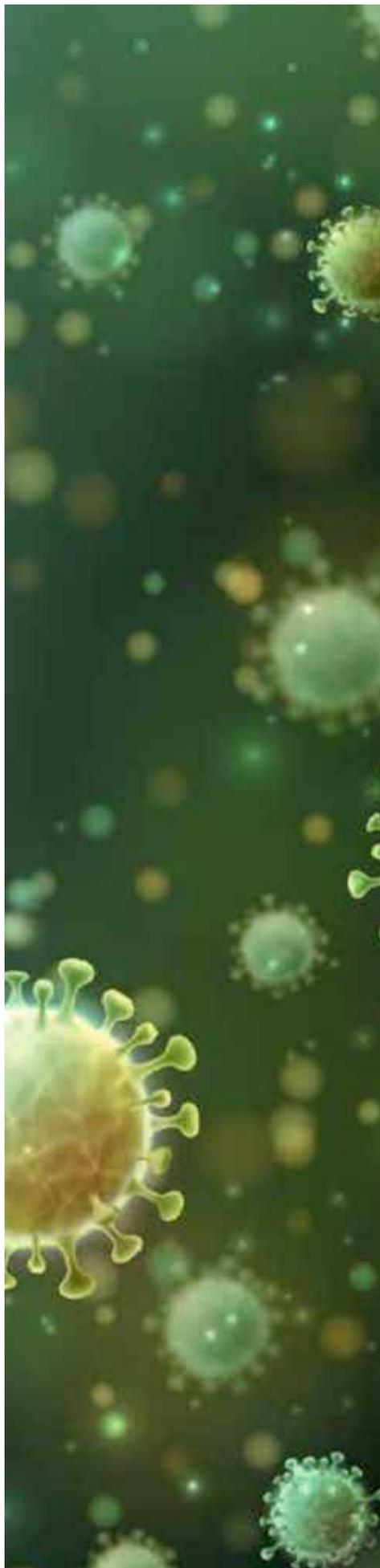
La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad causada por el SARS-CoV-2. Se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China,¹ los primeros casos fueron reportados en diciembre del 2019.² El 7 de enero de 2020, se identificó en la muestra de frotis faríngeo de un paciente y posteriormente fue nombrado como 2019nCoV por la Organización Mun-

dial de la Salud (OMS),³ quien declaró el brote de COVID-19 como una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020.¹ Los pacientes con COVID-19 han presentado diferente sintomatología, y más de la mitad de éstos han mostrado algún tipo de manifestación neurológica.^{4,5} Es probable que los pacientes con síntomas graves de COVID-19 y deterioro clínico rápido tengan más riesgo de desarrollar eventos neurológicos graves,⁶ asimismo, se han reportado casos en los cuales los únicos síntomas identificados en pacientes RT-PCR positivo a SARS-CoV-2, fueron neurológicos.^{5,7-9} Los síntomas que se han descrito van desde cefalea, mareos o mialgia, hasta trastornos neuropsiquiátricos como insomnio, depresión,

1 UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA. Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. Circuito Universitario Campus II. Chihuahua, Chih., México. C. P. 31109. Tel. (01 614) 238-6030.

2 UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA. Facultad de Enfermería y Nutriología. Circuito Universitario Campus II. Chihuahua, Chih., México. C. P. 31109. Tel. (01 614) 238-6030.

3 HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA. Jefe del Departamento de Cirugía General. C. Antonio Rosales 33000, Col. Obrera, Chihuahua, Chih. México. C. P. 31350. Tel. (01 614) 180 0800.



ansiedad o psicosis; trastornos del sistema nervioso central, como alteración de la conciencia, convulsiones y eventos cerebro vasculares; trastornos del sistema nervioso periférico como neuropatías craneales, anosmia, disgeusia, neuropatía periférica; miopatía y eventos desmielinizantes.^{5,7,9} Los síndromes clínicos que se pueden presentar se pueden clasificar como encefalitis, encefalomielitis desmielinizante aguda y Síndrome de Guillain-Barré (SGB).¹⁰ En consecuencia, para comprender la asociación y características de los pacientes con COVID-19 y SGB, en la presente revisión se tiene como objetivo analizar la evidencia disponible respecto a dichas patologías con el fin de aportar información relevante que permita un manejo y tratamiento temprano.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las base de datos de PubMed y Google Scholar utilizando los términos MeSH (Medical Subject Heading) y las palabras claves siguientes: COVID 19, SARS-CoV-2, Guillain Barre Syndrome, diagnosis, physiopathology, epidemiology, therapy, treatment. Considerando artículos de revisión sistemática (SR), artículos controlados randomizados (RTC), ensayos clínicos controlados (CCT) y estudios observacionales, serie de casos (SC) y reporte de caso (RC).

Para llevar a cabo la presente revisión sistemática se utilizaron fuentes actualizadas de menos de un año de antigüedad provenientes de revistas indexadas, con factor de impacto mayor de dos.

Consideraciones éticas

Ésta es una revisión sistemática. El presente trabajo no proporciona información personal de los pacientes.

Ningún ser humano estuvo involucrado en esta investigación. No se buscó la autorización de un Comité de Ética.

Resultados

El (SGB) es una polirradiculoneuropatía progresiva aguda/subaguda.¹¹ Puede presentarse de forma post-infecciosa o para-infecciosa, ocurriendo mayoritariamente de forma post-infecciosa¹² con un promedio de 13 días después de la infección.¹⁰ Cualquier subtipo de esta patología puede presentarse durante la infección por SARS-Cov2,¹² siendo la forma no clásica más común, el síndrome de Miller Fisher (SMF).¹³ Recientemente, se han reportado casos de pacientes con SGB, cuyo inicio de los síntomas ocurrió de 5 a 10 días después del diagnóstico de COVID-19,^{4,7,14} siendo la mayoría adultos mayores.¹⁴

En el SGB relacionado con COVID-19, además de los síntomas respiratorios, se observa inestabilidad y disfunción vestibular aguda,⁹ parestesias en manos y pies que progresa a tetraparesia flácida severa y disfagia, llegando a necesitar ventilación mecánica;^{4,7,14,15} Además de que en el estudio electrofisiológico se advierten alteraciones típicas de SGB, las cuales se mencionan más adelante.^{9,14,15} Para poderse diagnosticar, debe existir la sospecha: pacientes que muestren debilidad muscular bilateral rápidamente progresiva en extremidades con o sin déficit sensorial, hipo/arreflexia, parálisis facial o bulbar, u oftalmoplejía y ataxia.¹⁶ Debe descartarse otras causas de debilidad,¹⁷ por lo que se sugiere la realización de un perfil paraneoplásico completo y la detección de anticuerpos autoinmunes en la fase aguda, como lo son pruebas para anticuerpos séricos onconeuronales y relacionados con vasculitis. En caso de resultar ne-

gativo, sumado a la clínica de inicio postinfeccioso y los hallazgos típicos neurofisiológicos, puede orientarse al diagnóstico.¹⁸

La herramienta fundamental para el diagnóstico es la neurofisiología clínica, apoyada de estudios como el análisis de LCR, que sugiere SGB cuando muestra disociación albúmino-citológica, aun cuando no ha sido posible aislar el virus mediante PCR.^{10,17} La relación IL-8 LCR/sérica se ha propuesto como un posible biomarcador de reacción inmunitaria aguda contra el sistema nervioso.¹⁹ Los anticuerpos anti-GQ1b van contra glicoproteínas que residen en el axolema y otros componentes de los nervios periféricos, lo cual explica la sintomatología de la enfermedad; éstos se encuentran en el 90% de los pacientes con SMF, por lo que tienen menor valor diagnóstico en pacientes con SGB clásico y un resultado negativo no descarta el SGB.^{16, 19-21} Aun cuando el valor diagnóstico es limitado, la detección de autoanticuerpos en casos de neuropatías, miopatías y encefalitis deben ser realizados.²²

Se han reportado un gran número de pacientes sintomáticos con hallazgos de neuroimagen negativos, por lo que aún no se ha detectado una neuroimagen específica del virus.²³ En la resonancia magnética con gadolinio la presencia de realce en los nervios craneales y raíces nerviosas (indicando ruptura de la barrera hematoencefálica correlacionada con la infiltración inflamatoria) es una característica inespecífica pero sensible del SGB y respalda el diagnóstico; en el ultrasonido de los nervios periféricos se revelan raíces nerviosas cervicales agrandadas, indicando la importancia de la inflamación de la raíz espinal como un mecanismo patológico temprano.^{16,24} En los estudios electrodiagnósticos se ha revelado una polirradiculoneuropatía motora y sensorial aguda de tipo mixto (axonal y desmielinizante),^{4, 7} indicado

por hallazgos de estudios de conducción nerviosa con bloqueos de conducción, aumento de la latencia y dispersión de ondas F que son típicas de SGB.^{4,19,21,25}

Para iniciar tratamiento de SGB se considera una puntuación ≤ 4 según la escala funcional de gravedad clínica de Hughes (0, saludable; 1, síntomas o signos menores; 2, capaz de caminar >5 metros, pero incapaz de correr; 3, capaz de caminar >5 metros con ayuda; 4, en cama o en silla; 5, que requiere ventilación asistida durante al menos parte del día; y 6, muerte)²⁶, que presente una progresión rápida de la debilidad, que desarrolle insuficiencia respiratoria o que presente disfunción autonómica severa o disfagia.¹⁵ Así pues, existen diferentes estudios que respaldan el uso temprano de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en pacientes con SGB con diagnóstico de COVID previo o activo. Los esquemas que se han utilizado, suelen incluir IgIV 0.4gr/kg/día por 5 días,^{4,6,14} hidroxycloquina, tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular y paracetamol para el tratamiento sintomático;^{4,6,27} también, se ha utilizado plasmaféresis²⁸ iniciando de manera conjunta con el tratamiento antiviral, y se han observado resultados favorables.^{4,22,29} Además, la infección por SARS-CoV-2 se relaciona con una gran liberación de citocinas, por lo que el administrar dosis altas de IgIV más tratamiento con Tocilizumab (bloqueador del receptor IL-6) pueden ser útiles en caso de infección grave.^{30,31} El inicio con fisioterapia de manera temprana para tratamiento de tetraparesia flácida ayuda a prevenir secuelas de la enfermedad y mortalidad relacionada.^{6, 15}

Limitaciones

A pesar de la búsqueda en bases de datos se encontró poca información al respecto. Sin embargo, más casos y mayor información pueden aparecer a medida que avanza la pande-

mia de COVID-19. La presente revisión proporciona una herramienta para comprender mejor la presentación, las características clínicas y los resultados de COVID-19 y SGB.

Conclusión

Hoy en día se tiene poca información acerca de secuelas o de enfermedades que puedan ser causadas y/o acompañadas por COVID-19, por lo tanto es importante que trabajadores en el área de salud tenga en cuenta que cualquiera de éstas puede llegar a presentarse, entre ellas SGB. Aún no se han presentado suficientes casos para tener una evidencia con valor estadístico significativo, sin embargo, por los que se encuentran documentados hasta hoy en día, es perceptible la relación entre COVID-19 y SGB. Así pues, como ya se mencionó, es importante el diagnóstico y el tratamiento oportuno para el mejor pronóstico del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Referencias

1. Abebe, Endeshaw Chekol, et al. "The Newly Emerged COVID-19 Disease: A Systemic Review." *Virology Journal*, vol. 17, no. 1, July 2020, p. 96, doi:10.1186/s12985-020-01363-5.
2. Rothan, Hussin A., and Siddappa N. Byrareddy. "The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak." *Journal of Autoimmunity*, vol. 109, May 2020, p. 102433, doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.
3. Ge, Huipeng, et al. "The Epidemiology and Clinical Information

- about COVID-19.” *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 39, no. 6, June 2020, pp. 1011–19, doi:10.1007/s10096-020-03874-z.
4. Guijarro-Castro C, Rosón-González M, Abreu A, García-Arratibel A, Ochoa-Mulas M. Síndrome de Guillain-Barré tras infección por SARS-CoV-2. Comentarios tras la publicación de 16 nuevos casos. *Neurología*. julio de 2020;35(6):412-5.
 5. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 1 de junio de 2020;10.1212/WNL.0000000000009937.
 6. Scheidl, Erika, et al. “Guillain-Barré Syndrome during SARS-CoV-2 Pandemic: A Case Report and Review of Recent Literature.” *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol. 25, no. 2, 2020, pp. 204–07, doi:10.1111/jns.12382.
 7. Toscano, Gianpaolo, Francesco Palmerini, Sabrina Ravaglia, Luigi Ruiz, Paolo Invernizzi, M Giovanna Cuzzoni, Diego Franciotta, et al. «Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2». *The New England Journal of Medicine*, 2020, 4.
 8. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 26 de junio de 2020;11:687.
 9. Escalada Pellitero S, Garriga Ferrer-Bergua L. Paciente con clínica neurológica como única manifestación de infección por SARS-CoV-2. *Neurología*. mayo de 2020;35(4):271-2.
 10. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 8 de julio de 2020;awaa240.
 11. Malek, Elia, and Johnny Salameh. “Guillain–Barre Syndrome.” *Seminars in Neurology*, vol. 39, no. 05, Oct. 2019, pp. 589–95, doi:10.1055/s-0039-1693005.
 12. Agosti E, Giorgianni A, D’Amore F, Vinacci G, Balbi S, Locatelli D. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. *Neurol Sci [Internet]*. 9 de julio de 2020 [citado 7 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-020-04553-9>
 13. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 26 de junio de 2020;11:687.
 14. Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain, Behavior, and Immunity*. julio de 2020;87:177-8.
 15. Camdessanche J-P, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain–Barré syndrome. *Revue Neurologique*. junio de 2020;176(6):516-8.
 16. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. noviembre de 2019;15(11):671-83.
 17. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19–triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offspring. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. septiembre de 2020;7(5):e781.
 18. 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*. julio de 2020;267(7):1877-9.
 19. Manganotti P, Bellavita G, D’Acunto L, Tommasini V, Fabris M, Sartori A, et al. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J Med Virol*. 27 de julio de 2020;jmv.26289.
 20. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *DIC*. 11 de junio de 2020;9:1-12.
 21. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *Journal of the Neurological Sciences*. julio de 2020;414:116884.
 22. Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity. *Neurology*. 4 de agosto de 2020;95(5):195-6.
 23. Pons-Escoda A, Naval-Baudín P, Majós C, Camins A, Cardona P, Cos M, et al. Neurologic Involvement in COVID-19: Cause or Coincidence? A Neuroimaging Perspective. *AJNR Am J Neuroradiol*. el 11 de junio de 2020;ajnr.A6627v1.
 24. Hutchins KL, Jansen JH, Comer

- AD, Scheer RV, Zahn GS, Capps AE, et al. COVID-19–Associated Bilateral Weakness with Paresthesia Subtype of Guillain-Barré Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 25 de junio de 2020;ajnr;ajnr.A6654v1.
25. Kassardjian CD, Desai U, Narayanaswami P, the AANEM Quality and Patient Safety Committee of the AANEM. Practical guidance for managing electromyography requests and testing during the COVID -19 pandemic. *Muscle & Nerve*. julio de 2020;62(1):30-3.
 26. Doets AY, Hughes RA, Brassington R, Hadden RD, Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Neuromuscular Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 25 de enero de 2020 [citado 14 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008630.pub5>
 27. Khalifa M, Zakaria F, Ragab Y, Saad A, Bamaga A, Emad Y, et al. Guillain-Barre Syndrome associated with SARS-CoV-2 Detection and a COVID-19 Infection in a Child.
 28. Koranik IJ, Tyler KL. COVID -19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol*. julio de 2020;88(1):1-11.
 29. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience*. junio de 2020;76:233-5.
 30. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clinical Immunology*. julio de 2020;216:108459.
 31. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 22 de mayo de 2020;11:518.