

**EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y SU RELACIÓN CON
LA INFECCIÓN POR LOS VIRUS DEL ZIKV Y COVID-19: UN
ANÁLISIS COMPARATIVO DE CASOS**

**ANA CAROLINA BARRETO MOLINA
KAREN HELENA RIZCALA GARCÍA
JOAQUÍN FERNANDO VÉLEZ ASCANIO**

**UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA
BARRANQUILLA
2021**

EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y SU RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR LOS VIRUS DEL ZIKV Y COVID-19: UN ANÁLISIS COMPARATIVO DE CASOS.

Propuesta de investigación para optar al título de:

Neurólogo (a)

**ANA CAROLINA BARRETO MOLINA
KAREN HELENA RIZCALA GARCÍA
JOAQUÍN FERNANDO VÉLEZ ASCANIO**

Asesor metodológico

Dr. ANTONIO NAVARRO QUIROZ

Asesor Externo

ROBERTO CARLOS NAVARRO QUIROZ

Asesor científico

Dr. JOSE ENRIQUE VARGAS MANOTAS

**UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA
BARRANQUILLA**

2021

AGRADECIMIENTOS

Ana Carolina Barreto Molina:

Doy gracias a Dios por guiarme en mi camino, por ser mi consuelo, mi soporte, ayudarme en todos los momentos, aun en los que creí que no podía continuar siempre estuvo ahí, animándome con su amor y misericordia para persistir.

También agradezco a mi familia: a mi esposo y a mis hijas por ser siempre mi mejor equipo, en este sueño que emprendimos juntos.

A mis padres por su ejemplo y los valores que me inculcaron, me moldearon a ser la persona que soy hoy en día.

A mi querido profesor y mentor Dr., José Vargas Manotas, por creer siempre en mí, por sus enseñanzas no solamente académicas, sino también para la vida.

Y por último a la universidad y a todo su equipo docente, por ayudar a contribuir a mejorar la calidad de vida de la población por medio de la formación de excelentes profesionales integrales para el servicio de la comunidad.

Joaquín Fernando Vélez Ascanio:

Primero quiero agradecer a Dios por darme salud, sabiduría y el valor de emprender este objetivo.

Mis Padres Luis Fernando Vélez y Nerys María Ascanio, Hermanas Kattia Vélez y Diana Vélez, por ser mi equilibrio y los principales gestores de este logro

Mi padrino Abul Ariza por poner esa luz que ilumino mi camino en ese momento de confusión profesional y permitirme reencontrar el rumbo.

Al Dr. José Enrique Vargas Manotas, mi Profesor, jefe y padre profesional.

A cada uno de mis profesores, familiares y amigos Especialmente a mis compañeros de residencia quienes caminamos juntos para lograr este objetivo.

A la Universidad Simón Bolívar por la oportunidad de pertenecer a su programa.

A todos los que me acompañaron a sortear cada obstáculo, me dejaron muchas enseñanzas y facilitaron este objetivo.

Karen Helena Rizcala García:

Primero quiero agradecer a Dios que es mi Luz, mi guía y mi Todo, sin Él no sería nada de lo que soy hoy. Gracias Dios porque siempre me levantaste cuando me caí, porque nunca me abandonaste en los complejos de mi existencia, por ser la roca que me sostiene y mi fortaleza, porque con tu amor me curaste todas mis heridas, eres el mejor médico por excelencia.

A mi Madre del cielo, La Virgen María, que nunca me abandona y siempre camina conmigo.

A mi madre querida Ana Julia García que siempre ha creído en mí y ha sido mi ejemplo para seguir, a mis hermanas Shadia y Katherine Rizcala que han sido mi motor, mi apoyo incondicional y mi soporte todos estos años.

A el Dr. José Vargas por ser mi maestro, mentor mi padre y mi guía en todo este proceso, no existen palabras para agradecer todo lo que hizo por mí, no solo me enseñó todo lo que se de neurología, sino que además me enseñó a ser un buen ser humano y eso no tiene precio. Estaré eternamente agradecida por haberlo tenido como mi maestro.

Quiero agradecerme a mí, porque nunca me rendí, porque creí en mi cuando nadie lo hizo, porque me levanté cuando no tenía fuerzas, porque seguí a pesar de todo, porque no me rendí, por esforzarme todos los días por intentar ser mejor, por superarme a mí misma, por querer ser siempre mejor ser humano y por ser fiel a quien soy.

Por último, quiero agradecer a esos ángeles que Dios me envió en esta trayectoria, sé que Dios tiene un lugar en el Cielo para ellos.

DEDICATORIA

Ana Carolina Barreto Molina:

Dedico este trabajo a Dios que es mi fortaleza, a mi familia a mi esposo, a mis hijas, a mis padres por su apoyo incondicional.

Karen Helena Rizcala García:

A Dios que es mi motor principal en mi vida, a mi Madre Ana Julia García, mis hermanas Shadia y Katherine Rizcala que son mi tesoro más grande, a mi Padre Attalah Rizcala, y a mis abuelas Helena Muvdi y Leonor Orozco que sé que están orgullosas de mí.

Joaquín Fernando Vélez Ascanio:

A mis Padres Luis Fernando Vélez, Nerys María Ascanio, mis Hermanas Kattia Vélez y Diana Vélez quienes son el pilar de mi vida y mi principal Apoyo, a mi abuelo Emilio Ascanio (Q.E.P.D) mi amigo que ya no está.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA	5
RESUMEN	13
ABSTRACT	15
INTRODUCCIÓN	17
1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	19
1.2 PREGUNTA PROBLEMA	20
2. JUSTIFICACIÓN	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GENERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
4. MARCO TEÓRICO	24
4.1 ENFERMEDAD POR EL VIRUS DE ZIKA	24
4.1.1 Zika: el origen y la propagación de un virus transmitido por mosquitos	24
4.1.2 Patogenia del virus del ZIKV en humanos	27
4.1.3 Epidemiología de la enfermedad	28
4.1.4 Transmisión del virus Zika	29
4.1.5 Presentación clínica de la enfermedad	29
4.1.6 Diagnóstico de la enfermedad	30
4.1.7 Tratamiento y prevención de la enfermedad por el virus de zika	31
4.1.8 Inmunidad humoral al ZIKV	32
4.1.9 Consideraciones finales al ZIKV	32
4.2 ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19)	33
4.2.1 El virus: clasificación y origen	34

4.2.2 Transmisión del virus	35
4.2.3 Factores de riesgo	36
4.2.4 Patogenia y respuesta inmune	36
4.2.6 Diagnóstico de la enfermedad	38
4.2.7 Descubrimientos de laboratorio	39
4.2.8 Las vacunas COVID-19	39
4.3 SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)	41
4.3.1 Fenotipos clínicos	42
4.3.2 Epidemiología de la enfermedad	44
4.3.3 Características clínicas	44
4.3.4 Factores predisponentes	45
4.3.5 Exámenes de laboratorio	46
4.3.6 Diagnóstico del Síndrome De Guillain-Barré	46
4.3.7 Presentación clínica atípica	47
4.3.8 Criterios diagnósticos para el síndrome de Guillain-Barré.....	47
Escala de insuficiencia respiratoria Erasmus GBS (EGRIS).....	51
4.3.9 TRATAMIENTO SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	53
4.3.9.1 Cuando Iniciar el tratamiento.	53
4.3.10 PLANIFICACION DEL TRATAMIENTO	54
4.3.10.1 Variantes de SGB	54
4.3.10.2 Mujeres embarazadas	55
4.3.10.3 Niños.....	55
4.3.11 PROGRAMA DE REHABILITACIÓN.....	55

4.3.11.1 Función física.....	55
4.3.11.2 Fatiga.....	56
4.3.11.3 Dolor	56
4.3.11.4 Trastorno psicológico.....	56
b5. DISEÑO METODOLÓGICO	58
5.1. TIPO DE ESTUDIO	58
5.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	58
5.3 ESTRATEGIA DE PARA LA BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN TÉRMINOS BOLÉANOS.....	58
5.4 TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	58
5.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	59
5.6. ESTRATEGIA PARA LA SÍNTESIS DE DATOS.....	59
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	60
6. RESULTADOS	61
6.1 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES PARA LA IDENTIFICACIÓN Y TAMIZACIÓN.....	61
6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	64
6.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y SU RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV2.	69
8. DISCUSION	101
9. CONCLUSIONES	104
BIBLIOGRAFIA	108

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Hitos históricos de la propagación del virus del Zikv.....	25
Tabla 2 Criterios Diagnósticos del Síndrome de Guillain Barré.	48
Tabla 3 Diagnostico Diferencial del Síndrome Guillain-Barré	49
Tabla 4 Puntuación de insuficiencia respiratoria Erasmus SGB	52
Tabla 5 Calidad de la evidencia y definiciones	61
Tabla 6 Características de los estudios incluidos SARS-CoV2 asociados a Guillain Barré.....	64
Tabla 7 Características de los estudios incluido Zikv asociados a Guillain Barré	67
Tabla 8. Ubicación geográfica de los estudios de casos Zikv-Guillain-Barré	69
Tabla 9. Síntesis de resultados de variables descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré	96

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Flujograma de identificación y selección de los artículos incluidos en la investigación	63
Ilustración 2 Localización geoespacial de los casos de SARS-CoV2	67
Ilustración 3 Comparación de géneros de los pacientes con casos de Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré	70
Ilustración 4 Comparación de inicios de síntomas neurológicos de los pacientes con infección por Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré	71
Ilustración 5 Comparación de síntomas previos entre los pacientes Hospitalizados con casos de Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré	72
Ilustración 6 Comparación de la localización inicial de los síntomas entre los casos de infección por Virus del Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.	73
Ilustración 7 Comparación de Paraclínicos realizados en los grupos Covid-19 y ZiKV para descartar otros agentes infecciosos relacionados asociado a Guillain-Barré	74
Ilustración 8 Comparación en la simetría de los síntomas relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré	75
Ilustración 9 Comparación en los Anticuerpos Antigangliósidos de los síntomas relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré	76
Ilustración 10 Comparación en la afectación de nervios craneales relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré	77
Ilustración 11 Comparación de reflejos miotendinosos relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré	78
Ilustración 12 Comparación alteraciones sensitivas relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré	79
Ilustración 13 Comparación alteración autonómica relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré	80

Ilustración 14 Comparación de manifestaciones de dolor relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.	81
Ilustración 15 Comparación en resultados de Disociación Albuminocitológica relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré	82
Ilustración 16 Comparación de la electromiografía relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.....	83
Ilustración 17 Comparación de la prueba diagnóstica en casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.....	84
Ilustración 18 Comparación PCR en LCR relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré.....	85
Ilustración 19 Comparación pruebas serológicas relacionados a los casos de SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.....	86
Ilustración 20 Otras pruebas complementarias descritas en los casos de Zika asociado a Guillain-Barré.....	87
Ilustración 21 Comparación de antecedentes patológicos descritas en los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.	88
Ilustración 22 Comparación tratamiento descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.....	89
Ilustración 23 Comparación de Hallazgos en MRI Cerebral descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.	90
Ilustración 24 Comparación Hallazgos en Resonancia Magnética de columna vertebral descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré	91
Ilustración 25 Comparación imagen pulmonar descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.....	92
Ilustración 26 Comparación Necesidad de ventilación mecánica descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré	93
Ilustración 27 Comparación de las variantes de Guillain- Barré descritas en los casos de Zikv y SARS-CoV2.....	94

Ilustración 28 Comparación evolución clínica Guillain-Barré descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré. 95

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un polineuroradiculopatía aguda inmunomediada que causa con más frecuencia debilidad adquirida y en la mayoría de los casos está precedida de un cuadro infeccioso, pudiendo causar como complicación disfunción respiratoria o disfunción autonómica. Actualmente debido a la pandemia por Covid-19 que surgió en enero del 2020 se encuentra en investigación la correlación del virus SARS COV-2 debido al alto número de casos descritos con SGB concomitante o posterior a una infección por este virus, creando la teoría incluso de que la presentación de este síndrome puede ser una complicación de esta patología.

Objetivo: Desarrollar un análisis comparativo entre la participación de las infecciones por Virus Zika y SARS-CoV-2 en el desarrollo del SGB.

Metodología: Se trata de un estudio descriptivo comparativo, donde se estudian las diferentes variables descritas en diferentes reportes de casos clínicos de diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré y su correlación con la infección por los virus del Zikv y SARS-COV2. En esta revisión se incluyó un total de 7,739 estudios informados en las plataformas de búsqueda Science Direct, PubMed, Scopus, Google Scholar y Scielo, se descartaron los artículos duplicados y los que no tenían las variables a evaluar en nuestro estudio, Finalmente solo 51 artículos seleccionados cumplieron con las variables establecidas para realizar el comparativo en los reportes de casos. **Resultados:** La población de pacientes de los casos descritos y seleccionados que asocian al virus Covid-19 con el síndrome indicó que la predilección es mayor en el género masculino que el femenino en ambos grupos, Los inicios de los síntomas neurológicos en los dos grupos se presentaron en una gran proporción entre la semana 1 y la semana 2, La disautonomía una de las principales complicaciones en estos pacientes, no fue común para ambos grupos ya que el 72% de los pacientes con ZIKV y el 78% de Covid-19 no

presentaron disautonomía, respecto a la simetría de la debilidad en ambos grupos fue similar en con más del 93%, en ambos grupos se prefirió el uso de la Inmunoglobulina Humana en un 64% para Zikv y un 83,7% para Covid-19 para tratamiento, La evolución clínica de Guillain- Barré descritas en los casos de Zikv y Covid-19 evidenciamos que en Zikv solo el 36% presentó mejoría completa, el otro 28% presentó mejoría leve, finalmente el 36% mostró mejoría moderada. Por su parte los casos de Covid-19 mostró que el 45,9%, mostró una mejoría moderada, el 35% reflejó una mejoría leve frente al tratamiento, solo el 10,8% presenta mejoría completa la mortalidad se vio en el 5,4% de todos los casos.

Conclusiones: Al observar la literatura sobre Covid-19, será apropiado asumir que la mayoría de los pacientes con SGB ocurren como resultado de un proceso autoinmune. Existe evidencia de mala calidad y escasa disponibilidad de estudios para consolidar la hipótesis de la relación entre SARS-CoV-2 y SGB. Para confirmar que el ZIKV es una causa de SGB y no solo causa de una enfermedad leve y autolimitada, es necesario aumentar la vigilancia e intensificar la investigación epidemiológica y fisiopatológica.

Palabras claves: Zika, ZIKV, Covid-19, SARS-CoV2, síndrome de Guillain-Barré, poliradiculoneuropatía.

ABSTRACT

Introduction: Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute immune-mediated polyneuroradiculopathy that more frequently causes acquired weakness and in most cases is preceded by an infectious condition, which can cause respiratory dysfunction or autonomic dysfunction as a complication. Currently due to the Covid-19 pandemic that emerged in January 2020, the correlation of the SARS COV-2 virus is under investigation due to the high number of cases described with concomitant GBS or subsequent to an infection by this virus, creating the theory even that the presentation of this syndrome may be a complication of this pathology.

Objective: To develop a comparative analysis between the participation of Zika and SARS-CoV-2 infections in the development of Guillain-Barré Syndrome (GBS).

Methodology: This is a comparative descriptive study, where the different variables described in different reports of clinical cases of diagnosis of Guillain-Barré syndrome and their correlation with Zika virus and SARS-COV2 infection are studied. In this review, a total of 7,739 studies reported in the Science Direct, PubMed, Scopus, Google Scholar and Scielo search platforms were included, duplicate articles were discarded and those that did not have the variables to be evaluated in our study. Finally, only 51 articles selected complied with the variables established to perform the comparison in the case reports.

Results: The population of patients of the cases described and selected that associate the Covid-19 virus with the syndrome indicated that the predilection is greater in the male gender than the female in both groups. The onset of neurological symptoms in the two groups are presented in a large proportion between week 1 and week 2, Dysautonomia, one of the main complications in these patients, was not common for both groups since

72% of patients with ZIKV and 78% of Covid-19 did not present dysautonomia Regarding the symmetry of the weakness in both groups it was similar in with more than 93%, in both groups the use of Human Immunoglobulin was preferred in 64% for Zika and 83.7% for Covid-19 for treatment, The clinical evolution of Guillain Barré described in the cases of Zika and Covid-19 shows that in Zika only 36% presented complete improvement, the other 28% presented slight improvement, finally 36% showed moderate improvement. On the other hand, the cases of Covid-19 showed that 45.9% showed a moderate improvement, 35% reflected a slight improvement compared to the treatment, only 10.8% presented complete improvement, mortality was seen in 5, 4% of all cases.

Conclusions: When looking at the literature on Covid-19, it will be appropriate to assume that the majority of GBS patients occur as a result of an autoimmune process. There is poor quality evidence and limited availability of studies to consolidate the hypothesis of the relationship between SARS-CoV-2 and GBS. To confirm that ZIKV is a cause of GBS and not just a mild, self-limited disease, increased surveillance and intensified epidemiological and pathophysiological investigation are needed.

Keywords: Zika, ZIKV, Covid-19, SARS-CoV2, Guillain-Barré syndrome, polyradiculoneuropathy

INTRODUCCIÓN

En pleno siglo XXI y a pesar de contar con grandes avances en la medicina una pandemia siempre será algo inesperado, así lo ha demostrado el SARS-CoV-2 que es el responsable de causar la enfermedad Covid-19, siendo esta una caja de pandora aun sigue siendo desconocida y seguir sorprendiendo a los científicos, es así como cada día se descubren nuevas cepas de contagio, síntomas clínicos, se conoce mejor la evolución, asociación con otras patologías y su fisiopatología (1). Respecto a esto último, se ha visto que este virus no solo compromete el sistema respiratorio como se sugirió inicialmente, sino que tiene afección multisistémica, comprometiendo al sistema vascular, renal e incluso al sistema nervioso central que es el interés de esta investigación.

Se han reportado varios casos a nivel mundial en múltiples centros hospitalarios de ingreso de pacientes que se presentan con el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y son Covid-19 positivos activos o cursaron con la enfermedad, por lo que se ha planteado la posible asociación entre ambas patologías.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) definido como un grupo de síndromes clínicos con inicio agudo de neuropatía periférica, axonal o desmielinizante, secundaria a un proceso inmunomediado. Suele presentarse con una parálisis progresiva que puede afectar los sistemas autónomo, bulbar y respiratorio.

La causa aún desconocida, pero documentándose que este trastorno inmunitario muchas veces se asocia a patologías infecciosas ya sean virales o bacterianas, como influenza, VIH, virus herpes, arbovirus especialmente ZIKV y actualmente se está estudiando ampliamente una asociación con Covid-19 (2,3). Este tiene varias presentaciones clínicas, sin embargo, la forma común es la Poliradiculoneuropatía desmielinizante idiopática aguda (AIDP) que puede generar una gran discapacidad e incluso

discapacidad permanente e incluso la muerte, también son posibles otras variantes y se necesitan más estudios para centrarse en sus variantes.

Es por lo anteriormente expuesto que vemos la necesidad de desarrollar un análisis comparativo entre la participación de las infecciones por el SARS-CoV-2 y el ZIKV en el desarrollo del Síndrome de Guillain Barré ,para llevar a cabo este objetivo, en primera instancia se identificaron en la literatura científica estudios entre la participación de las infecciones por ZIKV y SARS-CoV-2 en el desarrollo de esta patología , seguidamente se verifico la presentación, diagnóstico, evolución, tratamiento y el manejo de las complicaciones producidas por el virus del ZIKV y SARS-CoV-2 en el desarrollo del Síndrome de Guillain-Barré (SGB), finalmente se establecieron comparativos entre comportamientos y patrones en la presentación, diagnóstico, evolución, tratamiento y manejo de las complicaciones producidas por el virus del Zikv y SARS-CoV-2 en el desarrollo del SGB, todo esto con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano que nos permita un manejo eficiente y optimizar el tratamiento de la enfermedad.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) documentado como un grupo de síndromes clínicos con inicio agudo de neuropatía periférica, axonal o desmielinizante, secundaria a un proceso inmunomediado. Suele presentarse con una parálisis progresiva que puede afectar los sistemas autónomo, bulbar y respiratorio.

En lo que respecta a los estudios poblacionales del síndrome de Guillain-Barré (GBS) manifiesta una incidencia anual promedio que varían de 0,4 a 1,7 por 100.000 habitantes. La incidencia informada está influenciada por los criterios de diagnóstico adoptados, así como por la minuciosidad de la búsqueda de casos (4), otro estudio reporta la incidencia general de GBS fue de entre 1,1 / 100.000 / año y 1,8 / 100.000 / año. La incidencia de GBS aumentó con la edad después de 50 años de 1,7 / 100.000 / año a 3,3 / 100.000 / año (5)

La epidemia del ZIKV fue un gran brote epidémico de fiebre que empezó en Brasil, cuyas estimaciones del Ministerio de Salud en enero del 2016 reportaron entre 497.593 a 1.482.701 casos autóctonos y en 21 estados presentaban transmisión local durante el año 2015; así mismo, durante esta epidemia se reportaron un número inusual de casos de microcefalia y del Síndrome de Guillain-Barré (6)(7)

Recientemente estas incidencias se han visto asociadas a complicaciones neurológicas debido al aumento de citocinas inflamatorias producido en respuesta a la infección por SARS-CoV-2, o por antecedentes en pacientes con virus epidémicos de Zika, debido a aumentos de brotes regionales incluso en nuestro país (5), donde una epidemia que inicio en septiembre de 2015 y terminó el 23 de enero de 2016 produjo 20297 casos de los cuales 1,050 fueron confirmados por laboratorio, 17115 fueron confirmados por clínica y 2132 casos fueron solamente sospechosos, y posteriormente el 26 de junio del 2018 se presentaron datos en la Conferencia Anual de la Sociedad de Teratología, donde se indicó que la etiología de la microcefalia y los defectos del sistema nervioso central (SNC)

durante la epidemia de Zika en Colombia mantenían relación para casos de microcefalia y/o defectos del SNC notificados nacionalmente entre 2015 y 2017.

Pero a pesar de lo extendido de estos padecimientos, en la literatura sólo existe un estudio comparativo entre las características clínicas y epidemiológicas y evolución de estos de los casos de Zika y SARS CoV-2 asociados al síndrome Guillain-Barré, realizado por los investigadores Chang-Quezada, S., & Hernandez, E. del C. (2020). Síndrome Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2. Una revisión narrativa. *Ciencia, Tecnología Y Salud*, 7(3), 396–409. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v7i3.98>.

Esta situación es una clara alerta sobre la prioridad de generar investigaciones sobre las relaciones de estos casos asociados al SGB, por lo cual se plantea la siguiente pregunta de investigación:

1.2 PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuáles son las características, aspectos comunes clínicos y epidemiológicos en la evolución de casos de Zika y SARS CoV-2 relacionados al síndrome Guillain-Barré?

2. JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) conocido como poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda de tipo desmielinizante siendo una de las neuropatías más frecuentes con una evolución rápida y potencialmente fatal (8). Tiene la característica epidemiológica de presentarse en 1/1,000 personas. Estos datos epidemiológicos dejan claro que existe una relación entre el ZIKV y el SARS CoV-2 y el aumento de casos del SGB (9).

No fue sino hasta el 2015 donde se empieza a surgir la inquietud de la correlación de ZIKV y este síndrome, siendo reportados los primeros casos de un nuevo brote de este virus en marzo de 2015, cuando las autoridades de salud pública de Brasil confirmaron la transmisión de virus del Zika en el nordeste del país, y en julio del mismo año se detectó en ese mismo país su asociación al síndrome de Guillain-Barré debido a la alta tasa de números de casos inesperados de este síndrome los cuales fueron documentados diferentes países América del Sur y Centroamérica (10). Así mismo se empezó a evidenciar que la frecuencia del SGB estaba por encima de la línea de base de incidencia observada en el Brasil, Colombia, Polinesia francesa, Suriname y Venezuela llamando la atención de los investigadores los cuales realizaron una serie de estudios para determinar si existía una correlación entre estas dos patologías.

Un comportamiento similar se ha observado durante la actual pandemia del nuevo SARS-CoV-2 aumentando el número de incidencia de SGB como una de las muchas complicaciones neurológicas observadas por este virus (4,11,12), quizás se debe al aumento de citocinas inflamatorias producido en respuesta a la infección por Covid-19 resultante de la activación de células CD + 4 siendo uno de los mecanismos más prometedores que explican el daño indirecto a las vías neuronales (13). En cuanto a la presentación clínica se han reportado muchas variantes del síndrome las cuales pueden ocurrir en casos inducidos por Covid-19 post-infeccioso o para infeccioso.

Consideramos esta investigación como muy relevante desde el punto de vista académico puesto que permitirá comprender con mayor claridad las actuales presentaciones y los aspectos comunes e importantes de la relación Síndrome de Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de infección por ZIKV y SARS-CoV-2.

Es por eso que epidemiológicamente el panorama actual de pandemia de la enfermedad Covid-19 exige una constante actualización de estudios y análisis de reportes científicos con mayor profundidad, más y mejores reportes de casos que permitan iniciar y establecer una relación aún clara y detallada de estos virus con el síndrome.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características comunes clínicas, epidemiológicas y tratamiento utilizados en la evolución de casos de ZIKV y SARS CoV-2 asociados al síndrome Guillain-Barré.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar en la literatura científica estudios en los que se demuestre la relación de las infecciones por ZIKV y SARS-CoV2, con la aparición del Síndrome de Guillain-Barré.
- Establecer comparativos entre comportamientos y patrones en la presentación, evolución diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del Síndrome de Guillain Barré, asociado a infección por el virus del Zika y SARS-CoV-2.
- Establecer que signos y síntomas tienen en común los casos de Guillain Barré Asociados a las infecciones por el ZIKV y SARS-CoV-2.

4. MARCO TEÓRICO

En el presente apartado se abordan las enfermedades, las patologías asociadas, factores, tratamiento y consideraciones a tener en cuenta en el desarrollo del Síndrome de Guillain-Barré (SGB).

4.1 ENFERMEDAD POR EL VIRUS DE ZIKA

Primeramente, se debe considerar el virus del Zika (ZIKV), un flavivirus previamente desconocido estrechamente relacionado con el dengue, el cual ha surgido de manera explosiva desde 2007 para causar una serie de epidemias en Micronesia, el Pacífico Sur y, más recientemente, las Américas. Posterior a una supuesta evolución en el África subsahariana, el ZIKV se extendió en el pasado distante a Asia y probablemente ha surgido en múltiples ocasiones en ciclos de transmisión urbana que involucran a *Aedes* (*Stegomyia*) spp. mosquitos y huéspedes amplificadores humanos, acompañados de una enfermedad similar al dengue relativamente leve (14).

4.1.1 Zika: el origen y la propagación de un virus transmitido por mosquitos

En lo que respecta a su origen se puede evidenciar los cambios que ha tomado a lo largo de los años (ver tabla 1), donde por ejemplo se observa que se aisló por primera vez en 1947 en un mono raza macaco Rhesus, que presentó fiebre que se encontraba en Uganda en el bosque Zika y posteriormente se reconoció en mosquitos *Aedes africanus* que se encontraban en el mismo bosque (15). Pero fue hasta 1954, en Nigeria fue donde se notificaron los primeros 3 casos en humanos de infección (16). Los análisis de serovigilancia en humanos arrojan que el virus del Zika se encuentra ampliamente distribuido en África, Asia y Oceanía. No obstante, la prevalencia real del virus se puede sobrestimar, por la anteposición serológica que hay con el virus del Zika y los flavivirus vinculados, como el virus del Nilo Occidental (WNV) y el virus del dengue (DENV) (17).

En la historia, las infecciones por ZIKV eran de casos muy esporádicos de pacientes, hasta el 2007 cuando este patrón cambió, ocurriendo el primer brote más importante por ZIKV en Yap (Estados Federados de Micronesia), lugar en donde aproximadamente el 73% de la población se encontraba infectada y el 18% de los pacientes infectados presentó enfermedad sintomática, desde entonces la enfermedad causada por el virus del Zika se ha propagado rápidamente (18).

Tabla 1 Hitos históricos de la propagación del virus del Zikv.

Año	Descripción
1947	Los científicos que realizan una vigilancia de rutina sobre la fiebre amarilla en el bosque de Zika en Uganda aíslan el ZIKV en muestras adquiridas de un mono Rhesus centinela cautivo.
1948	El virus se recupera del mosquito <i>Aedes africanus</i> , atrapado en una plataforma de árbol en el bosque de Zika.
1952	Se reportan los primeros pacientes en la República Unida de Tanzania y Uganda y en un estudio que demuestra la existencia de anticuerpos neutralizantes del ZIKV en el suero
1969– 1983	La distribución geográfica conocida del Zika se expande a Asia ecuatorial, incluyendo India, Indonesia, Malasia y Pakistán, donde el virus se detecta en mosquitos. Al igual que en África, ocurren casos humanos esporádicos, pero no se detectan brotes y la enfermedad en humanos sigue considerándose rara, con síntomas leves.
2007	El zika se propaga desde África y Asia para causar el primer brote en humanos en Pacífico en la isla de Yap, en los Estados Federados de Micronesia. Antes de este evento, no se habían documentado brotes y solo se habían reportado 14 pacientes con enfermedad por el virus del Zika humano en todo el mundo.

2013-2014	<p>El virus causa brotes en otros cuatro grupos de islas del Pacífico:</p> <p>Isla de Pascua, Polinesia Francesa, Islas Cook y Nueva Caledonia.^{26,27} El brote en Polinesia Francesa, que generó miles de presuntas infecciones, se investiga intensamente. El 24 de noviembre de 2015 y el 27 de enero del 2016 se notifican los resultados de las investigaciones retrospectivas a la OMS el 24 de noviembre.</p>
-----------	---

Fuente: La historia del virus zika (19)

Fue en 1947 que se estableció por primera vez en Uganda la presencia del virus en monos, y más tarde en humanos en 1952. El primer gran brote de enfermedad causado por la infección por Zika se informó en la isla de Yap en 2007. Actualmente hay varios países que experimentan brotes del virus del Zika (19).

A fines de 2014, grupos de pacientes que presentaban exantema, fiebre leve y artralgia se notaron por primera vez en algunos municipios de Brasil, más específicamente al noreste de este país. La incidencia aumentó en los primeros meses de 2015 y el virus se extendió rápidamente por toda la región. El 29 de abril de 2015, investigadores de Salvador, la capital estatal más grande del noreste de Brasil, anunciaron el ZIKV como la etiología probable del brote (20). Se plantearon dos hipótesis principales para explicar cómo entró el ZIKV en Brasil. La primera es que el virus se introdujo durante los partidos del Mundial de fútbol, celebrados en el país entre junio y julio de 2014(21).

En noviembre (2015), los casos de recién nacidos con microcefalia notificados en Pernambuco había aumentado en un promedio de 10 por año a 141 casos desde enero hasta mediados de noviembre de 2015 (22,23). Entre octubre de 2015 y enero de 2016 se han notificado aproximadamente 4180 casos con sospecha de microcefalia en Brasil, 270 de los cuales se han confirmado actualmente (23). Se encontró que seis de los 270 casos estaban asociados con el ZIKV. Por lo tanto, se han planteado serias preocupaciones con respecto a una posible asociación entre el ZIKV y la microcefalia. La transmisión autóctona (que surge de la zona) se ha informado ahora en 19 países de las Américas además de Brasil. Se necesitan con urgencia datos sobre el embarazo para

responder preguntas como los riesgos fetales, las tasas de transmisión del recién nacido y el riesgo asociado con la lactancia (23).

4.1.2 Patogenia del virus del ZIKV en humanos

En lo que respecta en su patogenia el virus del Zika sigue con mayor frecuencia el ciclo de transmisión silvestre. Se clasifica como un arbovirus que se transmite de un vertebrado a otro por la picadura de un mosquito. Los viriones existen en estados inmaduros (no infecciosos), maduros (infecciosos) y fusogénicos (unión a la membrana del hospedador). Los seres humanos son huéspedes incidentales en el ciclo de vida de los viriones. Los monos y los simios también pueden servir como hospedadores de los viriones, mientras que algunos estudios han encontrado que las ovejas, los elefantes y las cabras tenían anticuerpos contra el Zika, lo que sugiere también posibles estados hospedadores(24).

El ZIKV antagoniza en los seres humanos, la respuesta del interferón tipo I (IFN), en parte por medio de su proteína NS5, que promueve la degeneración proteasomal de STAT2 (25,26), el cual es un factor de transcripción que se activa aguas abajo de señalización por el receptor de IFN tipo I (Ifnar1). En comparación, el ZIKV NS5 no se adicionó ni promovió la destrucción de Stat2 de ratón (26), lo que en parte puede explicar por qué los ratones inmunocompetentes no son huéspedes naturales del virus. Para desarrollar modelos de patogénesis del ZIKV en ratones, algunos laboratorios han inoculado animales inmunocompetentes por vía intravenosa con títulos elevados de ZIKV, que presumiblemente evita las respuestas inmunitarias innatas en los órganos periféricos, mientras que otros han infectado ratones Ifnar1 - / - o Ifnar1 - / - Ifngr - / - doble knockout (AG129) mediante inoculación subcutánea (27).

La primera cepa que se aisló de ZIKV (MR 766) en 1947 en Uganda, es anterior al desarrollo del cultivo de tejidos y se pasó en serie en el cerebro de ratones ~ 100 veces. El ingreso del virus a un órgano determinado puede dar como resultado la adaptación del virus a un tipo o un tejido celular en particular, la disminución del virus en otros tejidos

y/o tipos de células, o la acumulación de mutaciones de tal manera que el virus transmitido se desvíe genéticamente de los aislados clínicos originales.

Por lo tanto, los estudios que utilicen MR 766 y otros ZIKV con muchas cepas deben validarse con otras cepas clínicas más recientes siempre que sea posible. Se han aislado múltiples cepas clínicas de ZIKV de Asia, África y las Américas y sirven a manera de herramientas sustancial para los estudios de la patogénesis del ZIKV. Se han secuenciado muchas cepas y algunas se han convertido en clones infecciosos para el análisis de los determinantes genéticos de la patogénesis del ZIKV (25).

4.1.3 Epidemiología de la enfermedad

Ahora bien, el 2 de junio de 2016 en la actualización epidemiológica de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 39 países y algunas áreas de las Américas habían ratificado la transmisión local del ZIKV desde por vectores (10). Desde enero de 2015 hasta marzo de 2017, se notificaron a la OPS un total de 754460 casos autóctonos sospechosos y confirmados por laboratorio de la enfermedad por ZIKAV en países y territorios de las Américas (28), 27% de los cuales fueron confirmados por laboratorio. En Brasil se notificó el mayor número de casos confirmados y sospechosos se notificó (346475 casos; 46%) seguido de Colombia (107206; 14%) y Venezuela (62200; 8%) (Enlace: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853392/table/T1/> Tomado de J Infect Dis. 2017 Dec 15; 216(Suppl 10): S868–S874. Publicado en línea 2017 Dic 16. doi: 10.1093/infdis/jix43.

En general, por región, América del Sur representó el 70% de los casos notificados, el Caribe el 21%, América Central el 9% y América del Norte el 1%. La incidencia fue más elevada en los países y territorios del Caribe, y San Bartolomé notificó la tasa más alta, 10510 casos por 100000 habitantes (28). Aunque la solidez de los sistemas de vigilancia y el momento de la introducción del ZIKAV en los países probablemente afectaron estas cifras nacionales, lo que dificulta las comparaciones, es evidente que se produjeron brotes grandes y explosivos en muchos países y territorios, probablemente por la

inserción del virus en poblaciones inmunológicamente ingenuas y generalizadas. presencia de vectores. Durante este período, se notificaron 20 muertes entre pacientes con enfermedad por ZIKAV (excluidos aquellos con GBS o infección congénita por ZIKAV) en las Américas, con una tasa de letalidad de <0,003% (28).

4.1.4 Transmisión del virus Zika

El ZIKV se propaga principalmente a los humanos por medio de mosquitos. Los vectores más importantes y comunes del ZIKV son los mosquitos *Aedes*; sin embargo, algunas especies de *Anopheles*, *Eretmapodites*, *Culex* y *Mansonia* también se han propuesto como vectores potenciales (30,31). En Asia y África, basado en evidencias serológicas y virológicas de ZIKV, la mayoría de los reservorios animales no humanos son probables *Macaca mulatta*, *Cercopithecus aethiops*, *Lophocebus albigena*, *Cercopithecus ascanius schmidtii*, *Denti Cercopithecus*, *Colobus abyssinicus Chlorocebus sabaeus*, *pygmaeus del Pongoy Erythrocebus patas* y otros mamíferos como elefantes, cebras y roedores (29–31).

4.1.5 Presentación clínica de la enfermedad

Se estima que el 80% de las infecciones por ZIKV son asintomática (30). La mayoría de las manifestaciones clínicas de las infecciones por ZIKV suelen ser leves y autolimitadas (32,33) posterior a un tiempo de incubación no bien establecido, pero quizás similares a otros flavivirus relacionados (3 días- 14 días) (34). Los síntomas notificados con más frecuencia incluyen fiebre, dolor articular, ojos rojos, cefalea y erupción maculopapular. Los síntomas suelen durar menos de una semana y aún no se ha informado de mortalidad desde la fase inicial de infección (35). Los síntomas suelen durar menos de una semana y aún no se ha informado de mortalidad desde la fase inicial de infección. En un informe durante el brote de Zika que ocurrió en Río de Janeiro, Brasil, basado en una gran cantidad de casos sospechosos y confirmados por laboratorio, los signos o síntomas más comunes fueron erupción macular o maculopapular (97%), seguidos por prurito

(79%), postración (73%), cefalea (66%), artralgias (63%), mialgias (61%), conjuntivitis no purulenta (56%) y lumbalgia (51%). La fiebre, cuando estaba presente, era de bajo grado y de corta duración (34).

4.1.6 Diagnóstico de la enfermedad

En la actualidad, para realizar el diagnóstico del Zika existen las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), los métodos directos para determinar el ARN viral, como lo es el RTPCR en tiempo real y el aislamiento viral, siendo estos los métodos estándar para el diagnóstico definitivo, aunque más comúnmente se viene usando el RT-PCR en tiempo real. También se utilizan las pruebas serológicas para detectar anticuerpos IgM e IgG usando la técnica de ELISA y la de neutralización en placas.

El descubrimiento del ARN del ZIKV durante la infección aguda mediante el RT-PCR o por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) suministra resultados específicos. Sin embargo, esta examen solo es útil en promedio en los primeros cinco días de la infección, que se agrega a que solo el 20% de pacientes presenta síntomas para sospecha de la infección.

Si bien el diagnóstico del Zika está sujeto a la disponibilidad de los laboratorios de salud pública, cada vez es más necesario su realización, especialmente en mujeres gestantes que consultan a los servicios de salud, en quienes es de vital importancia obtener el diagnóstico por las consecuencias que tiene la infección sobre el feto, produciendo enfermedades congénitas de la infección intraútero.

No obstante, la detección de la enfermedad por ZIKV se basa principalmente en los recursos disponibles en un país. Las presentaciones clásicas y el viaje a un área de alto riesgo, la exposición a través de la residencia o incluso el contacto con una persona infectada deben levantar sospechas teniendo en cuenta que no existen kits de venta libre abalados para la determinación serológica de ZIKV en el momento.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) por ejemplo recomiendan encarecidamente realizar exámenes para ZIKV en pacientes que hayan

tenido una exposición reciente y hayan presentado síntomas recientes de Zika, mujeres que se encuentren en estado de gestación con probable exposición al virus del Zika, mujeres embarazadas asintomáticas actualmente expuestas al virus del Zika, mujeres embarazadas con una posible exposición al virus del Zika que haya sido diagnosticada con una posible infección congénita por el virus del Zika a través de una ecografía prenatal y para una mujer embarazada asintomática sin exposición actual pero reciente al Zika (36).

4.1.7 Tratamiento y prevención de la enfermedad por el virus de zika

El único tratamiento farmacológico es el acetaminofén, que se usa para mejorar los síntomas de fiebre, cefalea y mialgia. El prurito se puede controlar con antihistamínicos, mientras que la pérdida de líquidos por vómitos y sudoración debe corregirse con una rehidratación adecuada. No se debe utilizar aspirina debido al riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia(37) y desarrollo del síndrome de Reye en pacientes menores de 12 años. Debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas graves, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos también están contraindicados en los casos en que no se pueden excluir con seguridad las infecciones por dengue y Chikunguña (38).

La clave para la prevención por ZIKV en los países subdesarrollados implica principalmente la educación adecuada del público. Actualmente, no se han creado vacunas, ni tratamientos profilácticos para la enfermedad. Si bien varios estudios con ratones han mostrado resultados prometedores, pasarán algunos años más antes de que uno esté disponible de manera segura.

Si bien el virus del Zika no es mortal, las complicaciones asociadas con él, especialmente en mujeres embarazadas y niños, pueden comprometer la calidad de vida. Se puede prevenir fácilmente con las medidas adecuadas y la gestión de la salud. Con brotes anuales en todo el mundo, todos los grupos de salud deben diseñar un plan adecuado antes de la temporada alta.

4.1.8 Inmunidad humoral al ZIKV

Los sueros inmunes al ZIKV neutralizan eficazmente las cepas de virus de los linajes asiático y africano (39) y la infección previa con una cepa de ZIKV de linaje asiático protege contra la infección heteróloga con una cepa africana del ZIKV (27), por lo que es plausible que se pueda desarrollar una vacuna eficaz contra cepas divergentes de ZIKV. Los estudios funcionales, el mapeo de epítomos y las estructuras crio-EM de anticuerpos neutralizantes anti-ZIKV unidos a la proteína E han revelado múltiples objetivos para el diseño de vacunas (42).

Los anticuerpos anti-DENV de reacción cruzada que reconocen el epítomo dímero de la envoltura (EDE) se unen y neutralizan la infección por ZIKV y protegen a los ratones AG129 de la infección mortal por ZIKV (40). El tratamiento con anticuerpos neutralizantes anti-ZIKV humanos y de ratón que reconocen epítomos en el dímero de la proteína E o en el dominio III puede neutralizar la infección por ZIKV y cuidar a los ratones susceptibles de la exposición mortífera al ZIKV (41)

4.1.9 Consideraciones finales al ZIKV

La infección por ZIKV es una epidemia que se extiende por varios rincones del mundo. Se instauró en la primera identificación significativa relacionada con defectos de nacimiento humanos y creó una situación mundial tan grave que la OMS la declaró una ESPII. Actualmente, lo que sucederá en el futuro con respecto a la epidemia de ZIKV es impredecible. Sin embargo, en base a la propagación mundial del Chikunguña y el dengue durante las últimas dos décadas, se puede suponer que el ZIKV tiene el potencial de mostrar una propagación similar.

Debido al poco conocimiento y la carencia de investigación adecuada para detectar los agentes infecciosos y determinar los riesgos de infección, actualmente no disponemos de ningún fármaco eficaz contra la infección por ZIKV. Sin embargo, existen dianas terapéuticas específicas de virus, que pueden conducir al desarrollo de agentes terapéuticos dirigidos contra el ZIKV. Se requiere organización para la exploración de

forma urgente para incrementar las técnicas de control de mosquitos y crear diagnósticos de laboratorio, vacunas y antivirales en el punto de atención que sean apropiados para su uso en mujeres en estado de gestación. Por lo tanto, es hora de aumentar el nivel de investigación integrada y oportuna y mejorar nuestra comprensión de los complicados ecosistemas en los que los agentes infecciosos de futuras pandemias están evolucionando rápidamente (42).

4.2 ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19).

Cuando la noticia de una epidemia comenzó a extenderse en una ciudad china a principios de 2020, nadie anticipó el alcance de este brote para todo el mundo en un período muy corto. Desde Wuhan (China) hasta Nueva York (EE. UU.) pasando por África, Sudamérica, Asia y Europa, el nuevo coronavirus, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) o el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha paralizado, en mayor o menor medida, la vida en muchos países, provocando miles de muertes y cerca de 253,3 millones de contagios. (43)

Es por eso que la comunidad se encuentra en una constante investigación sobre este nuevo virus, surgiendo inquietudes sobre cuáles son sus manifestaciones clínicas, consecuencias, comportamiento, mutaciones y a que población ataca, desde diferentes perspectivas, incluyendo revisiones sistemáticas de la literatura, como la presentada.

Los primeros casos de esta enfermedad fueron descritos a inicios de diciembre de 2019, donde se originó un brote de la enfermedad causado por un nuevo virus, el identificado como COVID-19 o síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), esto ocurrió en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, donde meses después el 11 de marzo del 2020 es establecida como pandemia por la OMS.(44)

4.2.1 El virus: clasificación y origen

El SARS-CoV-2 es un miembro del orden Nidovirales y de la familia Coronaviridae. La familia consta de dos subfamilias, Torovirinae y Coronavirinae y los miembros de la subfamilia Coronavirinae a su vez se subdividen en cuatro géneros: (a) Alphacoronavirus contiene el coronavirus humano (HCoV) -229E y HCoV-NL63; (b) Betacoronavirus incluye HCoV-OC43, coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-HCoV), HCoV-HKU1 y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV); (c) El gamma coronavirus incluye virus de ballenas y aves y; (d) Deltacoronavirus incluye virus aislados de cerdos y aves (45).

El SARS-CoV-2 hace parte del Betacoronavirus en conjunto con dos virus muy patógenos, el SARS-CoV y el MERS-CoV. Como nuevo betacoronavirus, el SARS-CoV-2 comparte un 79% de semejanza de secuencia genómica con el SARS-CoV y un 50% con MERS-CoV (46) Este nuevo virus es de ARN monocatenario (+ ssRNA) envuelto y de sentido positivo (47), con una extensión aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Tiene una cápside de simetría helicoidal, compuesta por la proteína de nucleocápside (N). Esta proteína N es la única presente en la nucleocápside y se fusiona al genoma viral en forma de rosario; se cree además que se encuentra involucrado en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales. Los coronavirus poseen una envoltura lipídica el cual continúa tres proteínas ancladas en ella, identificadas, E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) debido a su similitud con una corona, de ahí su nombre y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular. En cuanto al rol de estas proteínas aún no están claras, pero se considera que podrían estar implicadas en el ensamblaje y liberación del virión (48).

Hasta este momento, se sugiere que el origen de este virus es debido a una zoonosis, Se sabe que los diferentes tipos de coronavirus circulan y están presentes entre un gran espectro de seres vivos, entre ellos los mamíferos y consecuentemente, los seres humanos (49).

Actualmente existen muchas teorías, una de esas es que se originó de los murciélagos, estos son huéspedes importantes y naturales de alfacoronavirus y betacoronavirus. Se conoce que el pariente más cercano al SARS-CoV-2 hasta el momento conocido es un coronavirus de murciélago detectado en *Rhinolophus affinis* identificado en la provincia de Yunnan, China, cuyo nombre es 'RaTG13', su secuencia del genoma de longitud completa es 96,2% idéntica a la del SARS-CoV-2. Este virus de murciélago comparte más del 90% de similitud de la secuencia con el SARS-CoV-2. Asimismo el análisis filogenético confirma que el SARS-CoV-2 se agrupa estrechamente con RaTG13, es por eso que la alta similitud genética entre el SARS-CoV-2 y RaTG13 defiende la hipótesis de que el SARS-CoV-2 posiblemente se originó en los murciélagos (46).

4.2.2 Transmisión del virus

El método de transmisión de la enfermedad por SARS-CoV-2 es de persona a persona por medio de la vía aérea a través de las gotas de Flügge las cuales se exhalan al toser, estornudar o hablar y son inhaladas o depositadas en boca y conjuntivas oculares, así como superficies, que pueden fungir como fómites. Informes recientes indican que el SARS-CoV-2 se puede identificar en la orina y las heces de pacientes confirmados, lo que implica un riesgo de transmisión fecal-oral. (50)

Los fómites pueden ser una gran fuente de transmisión, ya que se ha descubierto que el SARS-CoV persiste en superficies hasta 96 h (47) y otros coronavirus hasta 9 días (51).

Es controvertido si existe o no transmisión asintomática de la enfermedad. Un estudio inicial publicado el 30 de enero informó transmisión asintomática, pero más tarde se descubrió que los investigadores no habían entrevistado directamente al paciente, que de hecho tenía síntomas antes de transmitir la enfermedad. Un estudio más reciente publicado el 21 de febrero también supuso una transmisión asintomática (52), pero cualquier estudio de este tipo podría estar limitado por errores en los síntomas auto informados o por el contacto con otros casos y fómites.

Los hallazgos sobre las características de la enfermedad cambian rápidamente y están sujetos a sesgos de selección. Un estudio indicó que el período de incubación medio fue de 5,2 días (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 4,1-7,0) (52). Se ha descubierto que el período de incubación es de hasta 19 o 24 días (53), aunque las definiciones de casos suelen basarse en una ventana de 14 días (54)

4.2.3 Factores de riesgo

La incidencia de infección por SARS-CoV-2 se observa con mayor frecuencia en pacientes varones adultos con una mediana de edad de entre 34 y 59 años (55). El SARS-CoV-2 también es más probable que infecte a personas con comorbilidades crónicas como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes (56). La mayor proporción de casos severos se produce en adultos ≥ 60 años de edad, y en aquellos con ciertas condiciones subyacentes, tales como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y diabetes (52). Las manifestaciones graves también pueden estar asociadas con coinfecciones de bacterias y hongos (52).

La edad avanzada, IMC alto, sexo masculino, raza negra, fumador actual y comorbilidades, como como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva y EPOC siguen siendo factores de riesgo importantes para el aumento mortalidad en pacientes con COVID-19 (52).

4.2.4 Patogenia y respuesta inmune

Como la mayoría de los otros miembros de la familia de los coronavirus, el Betacoronavirus exhibe una alta especificidad de especie, pero los cambios genéticos sutiles pueden alterar significativamente su tropismo tisular, rango de hospedadores y patogenicidad. Un ejemplo sorprendente de la adaptabilidad de estos virus es la aparición de enfermedades zoonóticas mortales en la historia de la humanidad causadas por el SARS-CoV-2 (57) y el MERS-CoV (58). En ambos virus, los murciélagos sirvieron como reservorio natural y los humanos fueron el hospedador terminal, con la civeta de la palma

y el camello dromedario como hospedadores intermediarios para el SARS-CoV y el MERS-CoV, respectivamente (59)

Los huéspedes intermedios claramente desempeñan un papel fundamental en la transmisión entre especies, ya que pueden facilitar un mayor contacto entre un virus y un nuevo huésped y permitir una mayor adaptación necesaria para una replicación eficaz en el nuevo huésped(60). Para entrar a la célula huésped, SARS-CoV-2 identifica a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como puerta de entrada para instaurar la infección, mismo receptor utilizado por SARS-CoV, pero con una afinidad 10 a 20 veces mayor. La distribución y expresión de los receptores ACE2 regulan el tropismo del virus a los distintos tejidos como también la patogenia. En el tejido pulmonar los ACE2 se encuentran expresados en las células alveolares tipo 2 y también están presentes en macrófagos, monocitos y células endoteliales. En el curso de unión al receptor ACE2, SARS-CoV-2 utiliza la glicoproteína S, la cual es la encargada de mediar dos procesos primordiales en la infección a través de sus dos subunidades denominadas S1 y S2. La subunidad S1 se une al receptor ACE2 y la subunidad S2 determina la fusión posibilitando la entrada del virus por endocitosis. Además, en este proceso se encuentra la participación de una proteasa de transmembrana de la célula huésped que escinde la glicoproteína S poco posterior de unirse a ACE2. La menor expresión de receptores ACE2 en epitelio nasofaríngeo en niños menores de 10 años puede explicar la poca susceptibilidad a la infección en este grupo etario (61), estando en los alvéolos, el virus se fusiona a los receptores ACE2 de los neumocitos tipo I y II, que ocasiona la activación de los macrófagos y se generan interleucinas (IL) tipo I, 6 y 8 así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que a su vez estimulan otros grupos celulares, como consecuencia, se produce una extravasación vascular, con acumulo de líquido en el espacio alveolar, atracción de neutrófilos y producción de radicales libres de oxígeno.(62).

4.2.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por 2019-nCoV tienen similitudes con el SARS-CoV, donde los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos seca, disnea, dolor torácico, fatiga y mialgia. Los síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos (63). Según el informe de los primeros 425 casos confirmados en Wuhan, los síntomas comunes incluyen fiebre, tos seca, mialgia y fatiga, con menos frecuencia la producción de esputo, dolor de cabeza, hemoptisis, dolor abdominal y diarrea (64). Aproximadamente el 75% de los pacientes tenían neumonía bilateral.

Sin embargo, a diferencia de las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, muy pocos pacientes con COVID-19 muestran signos y síntomas prominentes del tracto respiratorio superior, como rinorrea, estornudos o dolor de garganta, lo que sugiere que el virus podría tener una mayor preferencia por infectar el tracto respiratorio inferior que el tracto respiratorio superior. En las mujeres embarazadas y no embarazadas tienen características similares (65)(64).

4.2.6 Diagnóstico de la enfermedad

Dado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró recientemente al COVID19 como una pandemia el 11 de marzo de 2020, todo paciente que presente evidencia de fiebre, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales o fatiga debe considerarse potencialmente infectado (caso sospechoso) con SARS-CoV-2 (66). El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en muestras de hisopos nasofaríngeos, orofaríngeos y del tracto respiratorio inferior siempre que sea posible. El hisopado nasofaríngeo negativo generalmente se vuelve a probar después de 24 h debido al bajo valor predictivo negativo de esta prueba (67). El SARS-CoV-2 también se puede detectar en las heces (65). Un resultado de RT-PCR "positivo" refleja solo la detección de ARN viral y no necesariamente indica la presencia de un virus viable (68). En los niños, más que en los

adultos, el COVID-19 plantea importantes desafíos de diagnóstico debido al período de incubación más prolongado que incluye un intervalo prolongado (~ 5 a 6 días) de diseminación viral antes de la aparición de los síntomas (69). Además, la duración de la diseminación asintomática no solo es variable, sino que también difiere según el nivel anatómico (vías respiratorias superiores vs inferiores) de la infección (70).

4.2.7 Descubrimientos de laboratorio

Entre los pacientes con COVID-19, las anomalías de laboratorio frecuentes incluyen linfopenia (68,71,72), tiempo de protrombina prolongado y lactato deshidrogenasa elevada. Los pacientes admitidos en la UCI tenían más anomalías de estos laboratorios en comparación con los pacientes que no fueron ingresados a UCI (70). Algunos pacientes tenían niveles elevados de aspartato aminotransferasa, creatina kinasa, creatinina y proteína C reactiva (72). La mayoría de los pacientes han mostrado niveles normales de procalcitonina sérica (55). Los datos de los estudios indican que los hallazgos típicos de la tomografía computarizada de tórax son el patrón de vidrio esmerilado del parénquima pulmonar bilateral y las opacidades pulmonares consolidadas. Las lesiones pulmonares consolidadas se pueden evidenciar entre los pacientes a los cinco o más días del inicio de la enfermedad y los mayores de 50 años o más en comparación con los que tienen menos de 4 días de síntomas y los pacientes que son menores de 50 años (70).

4.2.8 Las vacunas COVID-19

En los once meses transcurridos desde la identificación del virus SARS-CoV-2 y su genoma, un esfuerzo excepcional de la comunidad científica ha llevado al desarrollo de más de 300 proyectos de vacunas. Más de 40 están ahora en evaluación clínica, diez de ellos están en ensayos clínicos de fase III, tres de ellos han finalizado la fase III con resultados positivos. Algunas de estas nuevas vacunas están siendo aprobadas para uso de emergencia. Los datos existentes sugieren que las nuevas vacunas candidatas

pueden ser fundamentales para proteger a las personas y reducir la propagación de la pandemia (73). Debido al corto tiempo de desarrollo y la novedad de las tecnologías adoptadas, estas vacunas se desplegarán con varias cuestiones pendientes que solo el paso del tiempo permitirá aclarar. Los problemas técnicos relacionados con la producción de miles de millones de dosis y los éticos relacionados con la disponibilidad de estas vacunas también en los países más pobres, son desafíos inminentes que enfrentamos (73).

La administración de una nueva vacuna siempre debe estar cuidadosamente asociada con un estudio riguroso de su seguridad. Esto es particularmente importante porque una vacuna no es un medicamento para personas enfermas con riesgo de muerte, sino más bien un preparación que se administra a quienes se encuentran bien para prevenir el riesgo de enfermarse (73).

La carrera para desarrollar una vacuna COVID-19 no sólo está justificada, sino que es necesaria. Sin embargo, el tiempo necesario para evaluar los peligros y riesgos que pueden surgir de una nueva vacuna debe incluirse en su desarrollo. En algunos casos, las vacunas preparadas contra otros coronavirus u otros virus han empeorado la enfermedad y han inducido inmunopatología de tipo T helper 2 (74).

Afirmar haber ganado la carrera para desarrollar una vacuna COVID-19 o la distribución de una vacuna candidata a grupos de la población antes de que se obtengan y analicen cuidadosamente todos los datos de los ensayos clínicos puede ser peligroso y erosionar la confianza tanto en la vacuna como en los organismos reguladores.

La evidencia disponible indica que las vacunas COVID-19 elegibles tienen un perfil de seguridad aceptable a corto plazo. Se recomienda encarecidamente realizar estudios adicionales y una vigilancia a nivel de población a largo plazo para definir mejor el perfil de seguridad de las vacunas COVID-19. Esto debe incluir sistemas de vigilancia de seguridad de vacunas activas esenciales, monitoreo mejorado de los primeros receptores de la vacuna COVID-19 y vigilancia pasiva, informes estandarizados y mecanismos de

farmacovigilancia, plataformas en hospitales para evaluar los correlatos de anticuerpos específicos de la vacuna y reactividad cruzada con otras cepas.

4.3 SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la causa más común de parálisis flácida, y alrededor de 100.000 personas desarrollan el trastorno cada año en todo el mundo. El SGB se considera una enfermedad posinfecciosa ya que aproximadamente dos tercios de los pacientes notifican haber tenido infecciones previas con patógenos específicos, como *Campylobacter jejuni* (32%), citomegalovirus CMG (13%) y virus de Epstein-Barr (10%) (75).

Pero Ahora, también puede ocurrir durante la fase infecciosa en algunos casos (76), por lo tanto, la incidencia del SGB puede aumentar durante los brotes de enfermedades infecciosas, como se documentó durante las epidemias del virus del Zika (ZIKV) en 2013 en la Polinesia Francesa y en 2015 en América Latina. (77). Descrita por primera vez, en el año 1916, por los científicos Georges Guillain, Jean Alexandre Barré y Ander Strohl. El trastorno se describió inicialmente como una forma "benigna" de debilidad de las extremidades asociada a una recuperación completa, actualmente lo reconocemos como un trastorno neuromuscular incapacitante prolongado con dificultades respiratorias en casi un tercio de los pacientes afectados (78). La tasa de incidencia anual del síndrome de Guillain-Barré aumenta con la edad (0,6 por 100 000 por año en los niños y 2,7 por 100 000 por año en las personas mayores de 80 años o más) y la enfermedad es un poco más frecuente en el sexo masculino que el sexo femenino. Se han informado fluctuaciones estacionales, presumiblemente relacionadas con variaciones en los antecedentes infecciosos, pero estas observaciones rara vez son estadísticamente significativas La progresión aguda de la debilidad de las extremidades, a menudo con afectación de los nervios sensoriales y craneales 1 a 2 semanas después de la estimulación inmunitaria, avanza a su máximo déficit clínico en 2 a 4 semana (79). Tiene

un inicio, una gravedad clínica, un curso muy variable, y existen varias variantes de SGB (incluida la poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y el síndrome de Miller-Fisher). La mayoría de los casos, el SGB inicia de forma aguda (4 horas) a subagudo (hasta 1 semana) con debilidad simétrica, compromiso de los reflejos y adormecimiento de las extremidades que progresa en sentido proximal, generalmente durante 2-4 semanas, El SGB no tiene predilección con la edad, aunque es más común en adultos y personas mayores. (80).

4.3.1 Fenotipos clínicos

El SGB varía ampliamente desde las variantes puramente sensitivas a las autónomas, pero estas clasificaciones han sido cuestionadas.

AIDP y AMAN son los subfenotipos de SGB más comunes. Otras variantes incluyen Síndrome Miller-Fisher, AMSAN, encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff y debilidad Cérvico-braquio-faríngea. (81).

AIDP

La Variante Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria Aguda, es la más común en Europa / EE. UU, con el 85-90% de los casos Asociados con infecciones por Virus Epstein Barr, Citomegalovirus y con Desmielinización parcheada multifocal y Degeneración axonal secundaria en una minoría de pacientes, cuyas características clínicas incluyen Alteración autonómica Común, incluidas las fluctuaciones de la presión arterial, la hipertensión, la hiperhidrosis, parálisis de nervios craneales, pérdida sensorial frecuente. (81)

AMAN (neuropatía axonal motora aguda)

En términos generales, AMAN se ha abordado clásicamente como la forma motora pura de SGB sin déficits sensoriales y la neuropatía axonal sensitiva motora aguda es la variante más grave, pero la patología más reciente informó que el SGB motor puro se

asocia con desmielinización primaria que involucra principalmente a las raíces ventrales, mientras que el 11% de los pacientes con AIDP manifiestan un SGB motor puro.

Infección previa es C. jejuni. Frecuentemente asociadas, Los nervios craneales rara vez se ven afectados, Los reflejos Miotendinosos pueden conservarse o exagerarse en el 20% de los pacientes. Progresión más rápida y recuperación más prolongada en comparación con AIDP. Asociado con anticuerpos GM1a, GD1a. (81)

Neuropatía axonal sensitiva y motora aguda

Forma severa de AMAN y relacionado con Anticuerpo contra el gangliósido GM 1a y GD1a (81)

Síndrome de Miller-Fisher

El MFS clásico se presenta con oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, pero puede presentarse de forma limitada con oftalmoplejía interna bilateral o parálisis del nervio abducens bilateral. En la mayoría (hasta el 76%) de los pacientes, la MFS se antepone por infección respiratoria del tracto superior y se asocia con el anticuerpo GQ1b sérico en aproximadamente el 90% de los casos.(81)

Debilidad faríngea-cervical-braquial

Se manifiestan con síntomas que afectan los músculos orofaríngeos, del cuello y del hombro y tienen anticuerpos anti-GT1a séricos detectables, ya que GT1a se expresa predominantemente en el nervio glossofaríngeo y los nervios vagos. (81)

Encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff

Ataxia oftalmoplejía Arreflexia sin compromiso de la fuerza y alteración de la conciencia, se relaciona con los anticuerpos GQ1b Anticuerpos GT1a. (81)

4.3.2 Epidemiología de la enfermedad

La probabilidad de adquirir el SGB, en su vida, es de 1 por cada 1000 personas (4). La incidencia del SGB es de 0,81 a 1,89 (media 1,11 casos) casos por cada 100.000 pacientes por año, el cuadro es más común en el sexo masculino que en femenino, manteniendo una relación de 1,5 :1 casos (81).

Los casos se incrementan con el paso de la edad , encontrándose en niños 0,6 casos por cada 100.000 personas al año; mientras tanto, en adultos mayores de 80 años se observan 2,7 casos por cada 100.000 personas (79). Por debajo de los 40 años, la tasa de incidencia anual es 1,3 a 1,9 por 100.000 habitantes, la tasa de incidencia permanece invariable. Los estudios muestran un incremento ligero de la incidencia en la adolescencia tardía y la adultez temprana. El incremento del riesgo de infección por citomegalovirus (CMV) y *C. Jejuni* a esa edad y en los ancianos es la razón de los picos de incidencia.(9)

La enfermedad caracterizada por ser un trastorno de tipo autoinmune y en más del 50% de los pacientes se documenta el antecedente de una infección durante las 4 semanas previas al inicio de los síntomas. Se ha corroborado en diferentes estudios el antecedente de infección entre el 40 y 70% de los casos siendo en el adulto las infecciones respiratorias las más frecuentes (22-53%) seguidas por las gastrointestinales (6-26%). Los patógenos infecciosos mas comunes al desarrollo de la enfermedad son *Campylobacter jejuni*, *citomegalovirus (CMV)*, *Epstein Barr virus*, *Mycoplasma Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y recientemente virus Dengue (4,82).

A continuación, y con gran importancia en nuestro medio, se ha reportado en los últimos años una posible conexión naciente entre el síndrome de Guillain-Barré y las infecciones agudas por los arbovirus como el dengue, incluidos además el virus Zikv y Chinkungunya. (83)

4.3.3 Características clínicas

La debilidad predominantemente simétrica y ascendente es la característica principal; por definición la debilidad es progresiva durante 4 semanas como máximo, pero la

mayoría de los pacientes alcanzan la máxima debilidad en 2 semanas, sin embargo el tiempo de progresión de la enfermedad es lo que permite clasificar la polineuropatía aguda como aquella inferior a 4 semanas, subaguda de 4 a 8 semanas y la crónica >8 semanas (3)

Clínicamente manifestada de forma súbita, generalmente asociado a dolor en las extremidades y de la región lumbar observándose en la mitad de los pacientes y acompañado de parestesias. La debilidad muscular relativamente simétrica es progresiva hasta producir incapacidad para caminar, cuadriparesia y comprometer los músculos respiratorios o los nervios craneales. Puede o no coexistir compromiso sensitivo dado por pérdida de la sensibilidad y disestesias, ataxia sensitiva o cerebelosa (por ejemplo en Síndrome de Miller Fisher) y arreflexia o hiporreflexia generalizada aunque se describe que los reflejos pueden ser normales en el 10% de los pacientes(4,84).

El 25% de los pacientes presentan Insuficiencia respiratoria, la debilidad muscular de rápida progresión (evolución menor a tres días), el compromiso facial o bulbar, la incapacidad para elevar los hombros o el cuello y la presencia de un conteo respiratorio menor a veinte deben ser evaluados como predictores de falla respiratoria. Mas del 50 presenta alteraciones autonómicas, manifestándose clínicamente por arritmias, hipertensión, hipotensión, íleo adinámico, gastroparesia, trastornos pupilares o diarrea (84)

4.3.4 Factores predisponentes

El síndrome suele estar precedido por una infección, siendo el tracto respiratorio superior las más comunes con un 58% y las gastrointestinales con un 22%, pero también puede originarse por cirugía o inmunización de 1 a 4 semanas antes de la aparición de los síntomas. La bacteria *Campylobacter jejuni* el patógeno más comúnmente identificado y asociado con la neuropatía axonal motora aguda y sus variantes. Las vacunas que se han relacionado con el desarrollo de SGB incluyen, los toxoides diftéricos, el tétanos, la

rabia y la gripe porcina. Varias infecciones virales (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis A y B, virus varicela-zoster y VIH); drogas, como, la suramina, estreptoquinasa y la heroína; y las enfermedades crónicas (como el lupus eritematoso sistémico y el VIH) han predispuerto a los pacientes con SGB. (85). El 70% de los pacientes son capaces de informar el antecedente de una enfermedad autolimitada que precedió al inicio de los síntomas, siendo el *Campylobacter jejuni* el causante de la infección más frecuente encontrada en el 25 al 50% de los pacientes adultos.(86)

Cirugía: La cirugía puede predisponer al SGB especialmente si el paciente tiene antecedentes de malignidad o enfermedad autoinmune; no obstante, estos casos son infrecuentes(87).

4.3.5 Exámenes de laboratorio

Los paraclínicos incluidos son: hemograma, glicemia, electrolitos, pruebas de función renal, urea, PCR, VES, anticuerpos ANA, anticuerpos p ANCA, así como el ácido delta amino levulínico para detección de porfiria. A su vez, se requiere determinar la causa que produjo el SGB incluidas serologías y cultivos para *Campylobacter jejuni*, cultivo para poliovirus, serologías para *Mycoplasma Pneumoniae*, CMG (Citomegalovirus), y el virus de Epstein Barr. Además, debe confirmarse la presencia de anticuerpos Antigangliósidos (GM1, GD1a, y GQ1b), se debe considerar en situaciones especiales la prueba para detección de VIH y screening toxicológico. (88)

4.3.6 Diagnóstico del Síndrome De Guillain-Barré

El SGB se considera un diagnóstico en pacientes que presentan una debilidad bilateral rápidamente progresiva en piernas y/o brazos, sin afectación del SNC u otras causas. Los pacientes con la variante sensitivo-motora clásica los pacientes manifiestan alteraciones sensoriales o parestesias distales, que se acompañan de pérdida de fuerza de inicio en piernas con progresión a miembros superiores y músculos craneales. La

hiporreflexia y/o arreflexia se evidencian en la mayoría de los pacientes al momento de la presentación y en casi todos los pacientes en el nadir. La alteración autonómica es frecuente y puede incluir el mal control de la presión arterial o arritmias, alteraciones pupilares, compromiso de esfínteres y disfunción intestinal. El dolor es documentado con frecuencia y generalmente es muscular, neuropático o radicular. En estadios tempranos de la enfermedad tiene un curso agudo o subagudo y la máxima discapacidad suele presentarse a las 2 semanas. Los pacientes que alcanzan la discapacidad máxima durante las primeras 24 horas del inicio o después de 4 semanas, deben considerarse los diagnósticos diferenciales. El SGB tiene un curso clínico monofásico, aunque las recaídas pueden ocurrir en un grupo pequeño pacientes (77)

El diagnóstico es clínico, pero se puede apoyar en los hallazgos del Líquido cefalorraquídeo y en la electromiografía. (89)

4.3.7 Presentación clínica atípica

El SGB tiene presentaciones atípicas. Los signos sensoriales y de pérdida de fuerza generalmente bilaterales también pueden ser asimétricos o predominantemente distales o proximales, y pueden iniciar en las piernas, brazos o generalizado en las 4 extremidades. Además, el compromiso aislado de los nervios craneales, el dolor difuso y severo, pueden preceder al inicio de la debilidad. Los menores de 6 años, se pueden manifestar con características clínicas atípicas o inespecíficas, como son irritabilidad, meningismo, dolor inespecífico mal localizado, negativa a soportar peso o marcha inestable. Desconocer estos signos como una presentación temprana de SGB podría causar un retraso en el diagnóstico. Un pequeño porcentaje de pacientes con SGB atípico, especialmente aquellos con solo signos motores (variante motora pura) y un subtipo AMAN en el examen electrofisiológico, se pueden observar reflejos normales o incluso hiperreflexia durante la evolución de la enfermedad.(77)

4.3.8 Criterios diagnósticos para el síndrome de Guillain-Barré

Este recuadro enumera los criterios de diagnóstico para el síndrome de Guillain-Barré (SGB) desarrollados por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS) y modificados posteriormente en un artículo de revisión. Se mencionan características que hacen dudar el diagnóstico y que no se mencionaron en los criterios originales. Estos criterios no son aplicables a algunas de las variantes específicas de SGB.

Tabla 2 Criterios Diagnósticos del SGB. (77)

<p>Características necesarias para el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debilidad bilateral progresiva de brazos y piernas (inicialmente solo pueden comprometerse las piernas) ^a • Arreflexia o Hiporreflexia en las extremidades afectadas (en algún momento de la evolución clínica) ^a
<p>Funciones que respaldan firmemente el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • La fase progresiva dura de días a 4 semanas (generalmente <2 semanas) • Simetría relativa de signos y síntomas. • Síntomas y signos sensoriales relativamente leves (ausentes en la variante motora pura) ^a • Compromiso de los nervios craneales, especialmente diplejía facial (parálisis facial bilateral) ^a • Alteraciones autonómicas • Dolor radicular o muscular en la espalda y/o en las extremidades ^b • Incremento del nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR); los niveles normales de proteína no descartan el diagnóstico ^b • Hallazgos electrodiagnósticos de neuropatía motora o sensitivo-motora (la electrofisiología normal en las primeras etapas no descarta el diagnóstico) ^b
<p>Características que ponen en duda el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor número de células mononucleares o polimorfonucleares en el LCR ($> 50 \times 10^6 / l$) • Asimetría de debilidad marcada y persistente • Alteración del esfínter vesical o de la motilidad del intestino al inicio o persistente durante el curso de la enfermedad ^b • Disfunción respiratoria grave con debilidad limitada de las extremidades al inicio ^b

- Nivel sensitivo con debilidad limitada al inicio ^a.
- Fiebre al inicio
- Nadir <24 h ^b
- Nivel sensitivo agudo que indica lesión de la médula espinal ^a
- Incremento de los reflejos o clonus ^b
- Respuesta plantar Extensora ^b
- Dolor Abdominal ^b
- Progresión lenta con debilidad limitada sin compromiso respiratorio
- Progresión continua mayor a 4 semanas después del inicio de los síntomas ^b
- Alteración del estado de conciencia (excepto en la encefalitis de Bickerstaff) ^b

Los autores hicieron pequeñas adaptaciones a una versión simplificada de los criterios originales del NINDS. ^a Declaraciones en los criterios NINDS que fueron modificados por los autores para mejorar la legibilidad. ^b Funciones adicionales que no estaban incluidas en el NINDS. (77)

Los diagnósticos diferenciales del SGB es extenso y depende de las características clínicas de cada paciente. Seguidamente, presentamos una descripción de los principales diagnósticos diferenciales según la ubicación en el sistema nervioso. (ver tabla 3).

Tabla 3 Diagnostico Diferencial del Síndrome Guillain-Barré

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
<ul style="list-style-type: none"> • Infección o Inflamación del tallo cerebral (por ejemplo, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, trastorno asociado a anticuerpos contra la glucoproteína oligodendrocitaria de mielina o neuromielitis óptica) ^a • Inflamación o infección de la médula espinal (por ejemplo, mielitis transversa aguda, síndrome de Sjögren o sarcoidosis) • Malignidad (por ejemplo, metástasis neurolinfomatosis o leptomenígeas) • Compresión del tallo cerebral o médula espinal • Enfermedad cerebrovascular del tallo cerebral • Déficits de vitaminas (por ejemplo, encefalopatía de Wernicke ^a, causada por deficiencia de vitamina B1, o degeneración combinada subaguda de la médula espinal, causada por deficiencia de vitamina B12)
Neuronas del asta anterior

<ul style="list-style-type: none"> Mielitis flácida aguda (por ejemplo, como resultado de polio, enterovirus D68 o A71, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis japonesa o virus de la rabia).
Raíces nerviosas
<ul style="list-style-type: none"> Infección (por ejemplo, citomegalovirus, VIH, enfermedad de Lyme, virus de varicela zoster o virus de Epstein-Barr) Compresión Malignidad leptomeníngea.
Nervios periféricos
<ul style="list-style-type: none"> Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) Trastornos metabólicos o electrolíticos (por ejemplo, hipoglucemia, hipotiroidismo, porfiria o deficiencia de cobre) Deficiencia de vitaminas (por ejemplo, deficiencia de vitaminas B1 (también conocida como beriberi), B12 o E) Toxinas (por ejemplo, drogas, alcohol, vitamina B6, plomo, talio, arsénico, organofosforados, etilenglicol, dietilenglicol, metanol o N-hexano) Polineuropatía de enfermedad crítica Amiotrofia neurálgica Vasculitis Infección (por ejemplo, difteria o VIH)
Unión neuromuscular
<ul style="list-style-type: none"> Miastenia grave Síndrome de Lambert-Eaton Neurotoxinas (por ejemplo, botulismo, tétanos, parálisis por garrapatas o envenenamiento por mordedura de serpiente) Intoxicación por organofosforados
Músculos
<ul style="list-style-type: none"> Trastornos metabólicos o electrolíticos (por ejemplo, hipokalemia, parálisis periódica hipokalemia tiorotóxica, hipomagnesemia o hipofosfatemia) Miositis inflamatoria Rabdomiólisis aguda Miopatía tóxica inducida por fármacos (por ejemplo, inducida por estatinas, colchicina, emetina o cloroquina) Enfermedad mitocondrial
Otro Trastorno funcional o conversivo.

^a Diagnóstico diferencial para la encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff. (77)

NECESIDAD DE UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO (UCI)

Dentro de los criterios para ingresar pacientes en la UCI incluyen las siguientes: signos de dificultad respiratoria con inminente insuficiencia respiratoria, alteración cardiovascular autonómica grave (por ejemplo, arritmias o variación marcada en la presión arterial), disfagia grave o disminución del reflejo de la tos, y progresión rápida de la debilidad.

El estado insuficiencia respiratoria inminente se caracteriza por dificultad respiratoria en reposo o durante el habla, limitación para contar hasta 15 en una sola respiración, uso de los músculos respiratorios accesorios, taquipnea o taquicardia, capacidad vital <15–20 ml / kg o <1 l, o alteración de la gasometría arterial u oximetría de pulso.(77)

El 22% de los pacientes con SGB requerirán de ventilación mecánica invasiva dentro de la 1 semana del ingreso, los pacientes con riesgo de falla respiratoria deben ser identificados tempranamente ⁷⁴. La escala de pronóstico Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) fue desarrollada para este propósito y calcula la probabilidad (1–90%) de que un paciente requiera ventilación en la primera semana de la evaluación. (77)

Escala de insuficiencia respiratoria Erasmus GBS (EGRIS)

La Escala EGRIS calcula la probabilidad de que los pacientes con SGB requiera ventilación mecánica durante la primera semana de la evaluación y se basa en tres medidas clave. Cada medida se categoriza y se le asigna una puntuación individual; la suma de estos puntajes da un EGRIS general para ese paciente (entre 0 y 7).

Tabla 4 Escala de insuficiencia respiratoria Erasmus SGB

Medida	Categoría	Puntaje
<i>Días desde el inicio de la debilidad y el ingreso hospitalario.</i>	>7 días	0
	4 a 7 días	1
	≤3 días	2
<i>Debilidad facial y/o bulbar al ingreso hospitalario.</i>	Ausente	0
	Presente	1
<i>Puntaje total de MRC al ingreso Hospitalario.</i>	60-51	0
	41-50	1
	31-40	2
	21-30	3
	≤20	4
Total	-----	0-7

Un EGRIS de 0-2 indica un riesgo bajo de necesidad de ventilación mecánica (4%), 3-4 indica un riesgo intermedio de ventilación mecánica (24%) y ≥5 indica un riesgo alto de intervención mecánica (65%)

NOTA ADICIONAL:

El puntaje total del Medical Research Council (MRC) es la suma del puntaje en la escala MRC para: debilidad muscular por abducción del hombro bilateral; flexión del codo; extensión de muñeca; flexión de cadera; extensión de rodilla; y dorsiflexión del tobillo. Un puntaje de suma de MRC más alto, nos indica una mayor discapacidad, hasta un puntaje máximo de 60.

Este modelo se basa en una población holandesa de pacientes con SGB (> 6 años) y aún no ha sido validado internacionalmente. En consecuencia, puede que no sea aplicable en otras poblaciones o grupos etarios. (77)

4.3.9 TRATAMIENTO SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

4.3.9.1 Cuando Iniciar el tratamiento.

Iniciarse la terapia inmunomoduladora si los pacientes no pueden caminar de forma independiente durante 10 metros. La evidencia de la eficacia del tratamiento es limitada en los pacientes que aún caminan de forma independiente, pero se debe considerar el tratamiento, especialmente si estos pacientes muestran debilidad rápidamente progresiva u otros síntomas graves como disfunción autonómica, insuficiencia bulbar o insuficiencia respiratoria. Los ensayos clínicos han demostrado beneficio cuando la inmunoglobulina intravenosa se inicia dentro de las 2 semanas posteriores y para la plasmaféresis cuando se inicia dentro de las 4 semanas al inicio de la debilidad. Aún falta evidencia sobre su eficacia fuera de este periodo de tiempo.(77)

4.3.9.2 Opciones de Manejo.

La Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) (400mg / kg de peso corporal al día durante 5 días) y la plasmaféresis (200 a 250 ml de plasma / kg de peso corporal en cinco sesiones) son tratamientos igualmente efectivos. La Inmunoglobulina y la plasmaféresis acarrearán riesgo de reacciones adversas comparables, aunque los primeros estudios mostraron que la plasmaféresis tenía más probabilidades de interrumpirse que la IgIV. Dado que la inmunoglobulina generalmente está más disponible que la plasmaféresis y por su fácil administración, suele ser el tratamiento de elección. Además de la inmunoglobulina endovenosa y la plasmaféresis, no existen otras opciones de tratamiento o fármaco que demuestre ser eficaz en el manejo del Síndrome de Guillain-Barré.(77)

Aunque se esperaba que la corticoterapia fuese beneficiosa para reducir la inflamación y, por lo tanto, la progresión de la enfermedad en el SGB, ocho ensayos controlados aleatorizados sobre la eficacia de los corticosteroides para el SGB no mostraron un beneficio significativo, e incluso se demostró que el tratamiento con corticosteroides orales tiene un efecto negativo.

Así mismo, la plasmaféresis seguida de Inmunoglobulina endovenosa no es más eficaz que cualquiera de los tratamientos solos y no se dispone de evidencia suficiente de la eficacia del manejo complementario con metilprednisolona intravenosa en pacientes tratados con Inmunoglobulina endovenosa. En entornos clínicos con recursos limitados, el intercambio plasmático de pequeño volumen podría ser una alternativa económica y relativamente segura a la plasmaféresis convencional, pero esta alternativa de manejo no puede recomendarse para uso general hasta que se establezca su eficacia en ensayos adicionales.

Se puede indicar tratamiento antivírico o antimicrobiano en pacientes con SGB que cursen con una infección aguda; sin embargo, las infecciones previas generalmente se han resuelto antes del inicio de la debilidad.(77)

4.3.10 PLANIFICACION DEL TRATAMIENTO

Grupos de pacientes específicos

4.3.10.1 Variantes de SGB

Los pacientes con Síndrome Miller-Fisher puro tienden a tener un curso relativamente leve y la mayoría se recupera por completo sin tratamiento dentro de los 6 meses. Por lo tanto, regularmente no se recomienda el tratamiento en este grupo de pacientes, pero los pacientes deben ser monitorizados intrahospitalariamente porque un subgrupo puede desarrollar debilidad en las extremidades, parálisis bulbar o facial e insuficiencia respiratoria. La gravedad de la evolución de la enfermedad justifica el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis, aunque la evidencia de la eficacia del tratamiento en este contexto es limitada. Para las otras variantes clínicas, actualmente no se dispone de evidencia sobre el tratamiento, aunque muchos expertos administrarán inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.

4.3.10.2 Mujeres embarazadas

Ni la IgIV, ni la plasmaféresis están contraindicadas durante el embarazo. Sin embargo, como el recambio plasmático requiere consideraciones y monitorización adicionales, se puede considerar de elección la administración de inmunoglobulina endovenosa.

4.3.10.3 Niños

No hay indicios de que sea necesario desviarse de la práctica estándar de los adultos al tratar a niños con SGB. La evidencia sobre la eficacia relativa de la plasmaféresis y la IgIV en niños es limitada. Sin embargo, como la plasmaféresis solo está disponible en centros con experiencia en su uso y parece producir mayores tasas de complicaciones que la Ig en niños, la IgIV suele ser la terapia de primera línea para niños con SGB. Aunque algunos centros pediátricos administran IgIV en 2 g / kg (peso corporal) durante 2 días, en lugar del régimen estándar para adultos de 2 g / kg (peso corporal) durante 5 días, El tratamiento del SGB requiere de un manejo multidisciplinario que consiste en cuidados médicos y de tratamiento inmunológico.(77)

4.3.11 PROGRAMA DE REHABILITACIÓN

Los pacientes con SGB pueden experimentar una variedad de problemas residuales a largo plazo, incluida la recuperación incompleta de la función motora y sensorial, así como fatiga, dolor y estrés psicológico. Antes del egreso de los pacientes, estos posibles efectos a largo plazo del SGB deben considerarse y manejarse.(77)

4.3.11.1 Función física

Organizar un programa de rehabilitación multidisciplinario con un especialista en rehabilitación, un fisioterapeuta y un terapeuta ocupacional es un paso crucial hacia la recuperación. Los programas deben dirigirse a reducir la discapacidad en las primeras etapas de la recuperación y luego a restaurar la función motora, sensorial y la condición física a los niveles basales previos a la enfermedad. Se ha demostrado que los programas de ejercicio para pacientes con SGB, que incluyen ejercicios de amplitud de

movimiento, uso de bicicleta estática, caminata y entrenamiento de fuerza, mejoran la aptitud física, la capacidad para caminar y la independencia en las actividades de la vida diaria. Por lo tanto, la intensidad del ejercicio debe monitorizarse cercanamente ya que el exceso de trabajo puede empeorar la fatiga (77)

4.3.11.2 Fatiga

La fatiga, no relacionada con los déficits motores residuales, se encuentra en el 60-80% de los pacientes con SGB y es a menudo una de las quejas más incapacitantes. Se deben considerar otras causas antes de concluir que la fatiga en un paciente es consecuencia residual del SGB. Al igual que con la recuperación de la función física, se ha demostrado que un programa de ejercicio supervisado y escalonado es útil para disminuir la fatiga.(77)

4.3.11.3 Dolor

Se informa dolor intenso en al menos un tercio de los pacientes con GBS 1 año después del inicio de la enfermedad y puede persistir durante > 10 años. El dolor crónico en el SGB principalmente se manifiesta con dolor muscular en la zona lumbar y las extremidades, parestesias dolorosas, artralgia y dolor radicular. Aunque la patogenia de este dolor no se comprende completamente, el dolor muscular y la artralgia pueden ser atribuibles a la inmovilidad, y el dolor neuropático puede ser causado por la regeneración o el daño persistente de las pequeñas fibras nerviosas. Las estrategias de manejo incluyen el fomento de la movilización y la administración de fármacos para el dolor neuropático o nociceptivo.(77)

4.3.11.4 Trastorno psicológico

La pérdida rápida de la función física, a menudo en individuos previamente sanos, puede ser muy traumática y puede causar ansiedad y / o depresión. Reconocer y tratar tempranamente la angustia psicológica es importante en los pacientes, especialmente porque el estado mental puede influir en la recuperación física y viceversa; solicitar apoyo de psicología o psiquiatría podría beneficiar algunos pacientes. Informar de forma precisa a los pacientes sobre las relativamente buenas posibilidades de recuperación y el bajo

riesgo de recurrencia (2-5%) puede ayudar a reducir su miedo. Conectar a los pacientes con otras personas que han tenido SGB también puede ayudar a guiarlos a través del proceso de rehabilitación. GBS / CIDP Foundation International, la asociación internacional de pacientes para GBS, y otras organizaciones nacionales pueden establecer estas redes de apoyo.(77)

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo comparativo, donde se estudian las diferentes variables descritas en diferentes reportes de casos clínicos de diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré y su correlación con la infección por los virus del Zika y Covid-19.

5.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda de información por sensibilidad, en bases de datos especializadas y multidisciplinarias se seleccionaron (Medline-PubMed, Science-Direct, Scielo y Scopus), y diferentes estrategias de búsqueda diferentes, las cuales se construyeron a partir de la identificación de términos sinónimos para Virus Zika SarsCov-2 (Covid-19), y síndrome Guillain Barré.

5.3 ESTRATEGIA DE PARA LA BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN TÉRMINOS BOLÉANOS.

Las seis estrategias de búsqueda fueron: Zika and Guillain Barré, ZIKV and Guillain Barré, Zika and Covid-19, ZIKV and Sars-Cov-2, Zika and Polyradiculoneuropathy, ZIKV and Polyradiculoneuropathy or Guillain Barré.

Para la búsqueda en Scopus Algunas sintaxis empleadas fueron: (Zika [Title/Abstract] and Guillain Barré [Title/Abstract]; TITLE-ABSTR-KEY(Zika) and TITLEABSTRKEY(Polyradiculoneuropathy); (ab:((ti:(zika) and (Guillain Barré))))). TITLE-ABSTRKEY(Sars-Cov-2) and TITLEABSTR-KEY (Guillain Barré); (ab:((ti:(Covid-19) and (Guillain Barré))))).

5.4 TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En esta etapa se aplicaron los siguientes criterios, reportes de casos, originales, disponibles en inglés, español o portugués, y que en su desarrollo metodológico se estudie la relación entre la infección por ZIKV Sars-Cov-2 (Covid-19) y el SGB y orientado

a las preguntas de investigación ¿Cuáles son las características y aspectos comunes clínicos y epidemiológicos en la evolución de casos de Zika y SARS CoV-2 asociados al síndrome Guillain-Barré?

5.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se realizó una síntesis de cualitativa de los estudios que cumplieran el protocolo de investigación clasificándolos en estudios de caso, descriptivos y analíticos, para cada uno se hizo una extracción de variables que permitieran una caracterización de los manuscritos en términos de tiempo, lugar y persona.

Análisis de reproducibilidad La búsqueda y selección de los estudios se hizo de manera independiente por parte de dos investigadores. Para garantizar la reproducibilidad de esta fase, las discrepancias se resolvieron por consenso. En la extracción también se garantizó la reproducibilidad a partir del diligenciamiento independiente de las variables de los estudios en un archivo plano en Excel. Dado que la relación entre la infección por ZIKV y el SGB es muy reciente, y los estudios corresponden a diseños de investigación diversos, no se aplicó ninguna guía de evaluación de la calidad metodológica de los manuscritos ni análisis estadísticos, sólo se realizó una síntesis cualitativa de los principales hallazgos de cada tipo de estudio incluido (de casos u observacionales).

5.6. ESTRATEGIA PARA LA SÍNTESIS DE DATOS

Para el análisis estadístico, utilizamos IBM SPSS Statistics versión 21. Con base en la distribución de valores, los datos continuos se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (IQR). Se realizó análisis descriptivo de las variables cualitativas en estudio, así mismo, se desarrollaron gráficas de torta y de barras para la lectura de los resultados.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Resolución Número 8030 de 1993, “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, en su artículo 11, consignado en el capítulo 1 del título II, donde se evidencia lo siguiente:

“...para efectos de reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: a. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sociológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta...”

Además, para reconocer el trabajo y demostrar el respeto en los derechos de autor, hemos listado las referencias bibliográficas y literatura citada dentro de esta investigación.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES PARA LA IDENTIFICACIÓN Y TAMIZACIÓN

En esta revisión se incluyó un total de 7739 estudios informados en diferentes motores de búsqueda 2.369 en Science Direct, 2357 en Pubmed, 749 en Scopus, 1632 Google Scholar y 632 en Scielo posteriormente se realiza depuración por Artículo con términos en título y resumen (Ver Ilustración 1). Los cuales se tamizaron 229 (37 Science Direct, Pubmed 79, Scopus 79, Scopus 49, Google Scholar 52 y 12 Scielo) después se descartaron 12 duplicados quedando 217 de los cuales finalmente se descartaron los artículos duplicados y los que no tenían las variables a evaluar en nuestro estudio, Finalmente solo 51 artículos seleccionados cumplieron con las variables, de reporte de casos.

La calidad de la evidencia para cada artículo se evaluó teniendo en cuenta la escala GRADE la cual es un consenso emergente sobre la calificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones (90).

Tabla 5 Calidad de la evidencia y definiciones

ITEM	Descripción
Alta calidad	Es muy poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto
Calidad moderada	Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
Baja calidad	Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación
Calidad muy baja	Cualquier estimación del efecto es muy incierta

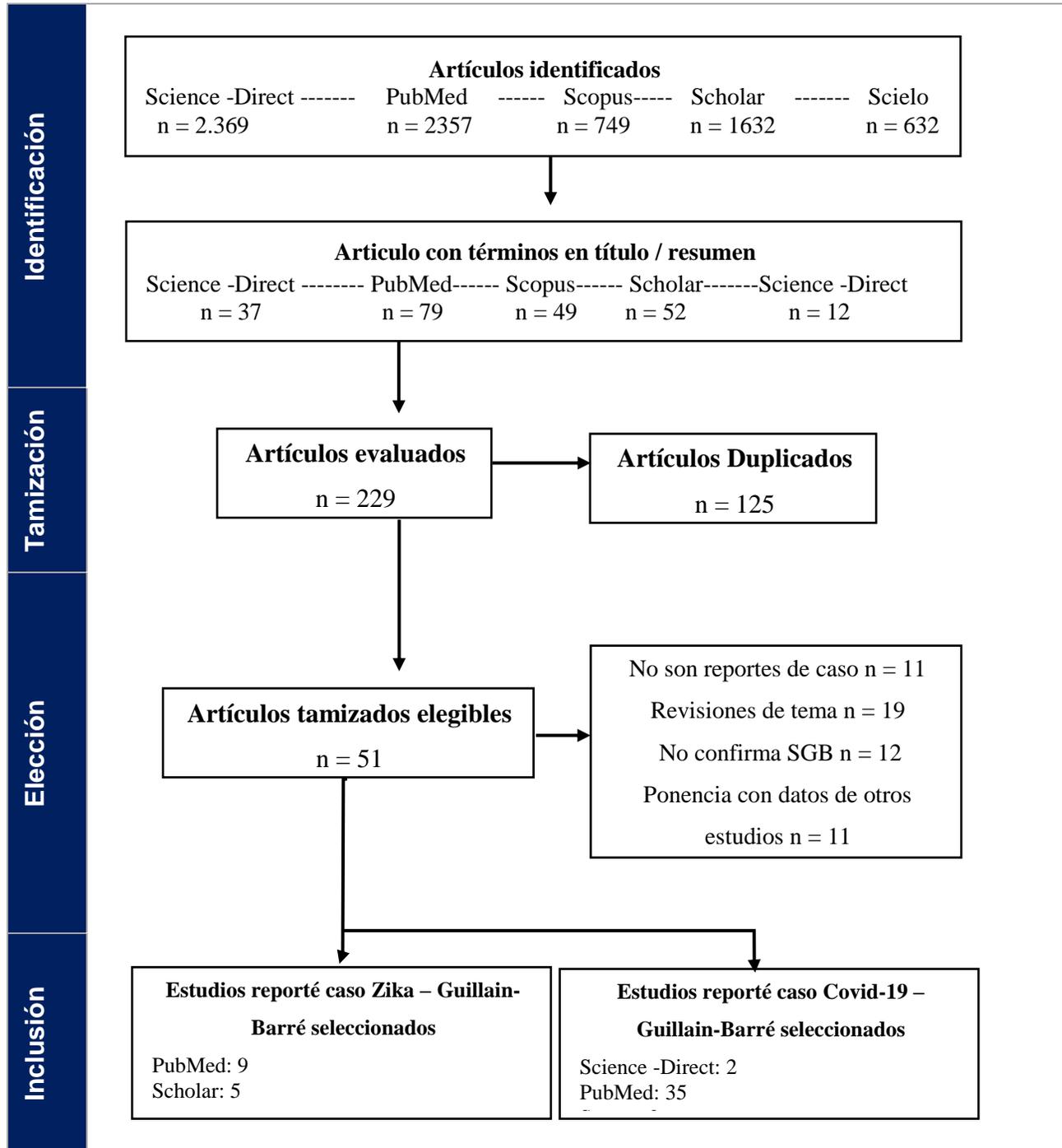
Fuente: GRADE (90)

Para la tamización de los artículos se utilizó la declaración PRISMA, esta establece la diferencia en cada etapa del proceso entre los registros y referencias bibliográficas, así mismo, en los artículos a texto completo y estudios individuales.

Dado que la relación entre la infección por ZIKV y Covid-19 y el SGB es tema muy reciente en investigación, y los estudios principales son reportes de casos clínicos, a los cuales se les realizó una síntesis cualitativa de los principales hallazgos de cada tipo de estudio incluido (de casos u observacionales), identificando variables comunes y tabulándolas posteriormente.

En la Ilustración 1 se puede observar (diagrama PRISMA) resume el flujo de los 51 artículos incluidos en la revisión.

Ilustración 1 Flujograma de identificación y selección de los artículos incluidos en la investigación



Fuente: Elaboración propia

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En la tabla 6 y 7 se pueden observar los casos seleccionados que cumplían con todos los criterios para el desarrollo del estudio, se describe el autor, el título de la investigación, así mismo se identifica el lugar donde se desarrolló el caso clínico, por otra parte se detalla el tipo de reporte pues calificaban series de casos recientes publicadas, la calidad de la evidencia para cada artículo se evaluó teniendo en cuenta la escala GRADE (Tabla 6), finalmente se describe en la última columna en número de pacientes incluidos en este estudio.

Tabla 6 Características de los estudios incluidos SARS-CoV2 asociados a Guillain Barré.

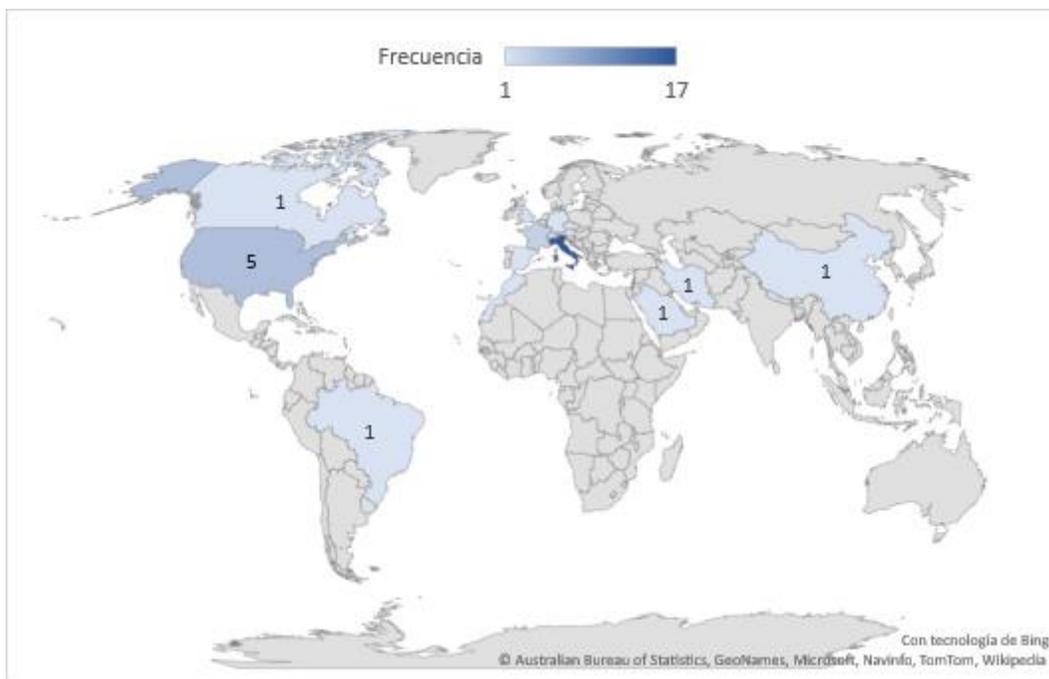
Ref	Autor	Título	Localización del Estudio	Tipo	Calificación de calidad	# casos
(91)	Rajdev, K., Victor, N., Buckholtz, E. S., Hariharan, et al. (2020)	Un caso de síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19	EE. UU.	Reporte de caso	4	1
(92)	Maher Khalifa, furious Zakaria, Yasser Ragab et al.	Guillain-Barré Syndrome Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection and Coronavirus Disease 2019 in a Child	Arabia Saudita	Reporte de caso	4	1
(93)	Assini, A., Benedetti, L., et al (2020)	New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases	Italia	Series de casos	4	
(94)	Tiet MY, AlShaikh N (2020)	Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK	Reino Unido	Reporte de caso	4	1
(95)	Toscano, Gianpaolo, palmerini francesco et al. (2020)	Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 (Serie de casos 5)	Italia	Serie casos clinicos	4	5
(96)	J.Caamaño, D. Salomón	Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome	Madrid	Reporte De caso	4	1

	Alonso et al (2020)	as a rare neurological complication of SARS-CoV-2				
(97)	C.Henrique, T. Rocha et al (2021).	Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient	Brazil	Reporte de caso	4	1
(98)	Manganotti, Paolo et al. (2021).	Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series patiente 1	Italia	Serie casos clinicos	4	
(99)	R. Heelbok et al. (2020)	Guillain-Barré syndrome in a patient with antibodies against SARS-COV-2.	Austria	Serie casos clinicos	4	
(100)	E. Naddaf, S.Laughlin, et al. (2020)	Guillain-Barré Syndrome in a Patient with evidence of Recent SARS-CoV-2 Infection	EEUU	Reporte de caso	4	1
(101)	Marta-Enguita, J et al. "Fatal (2020)	Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2	España	Reporte de caso	4	1
(102)	Scheidl, Erika et al. (2020)	Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature	Alemania	Reporte de caso	4	1
(103)	Su, Xiaowei W et al. (2020)	SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia	Pennsylvania	Reporte de caso	4	1
(104)	<u>E.Agosti,1 Georgjanne et al.</u>	Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review	Italia	Reporte de caso	3	1
(105)	Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020).	Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?	China	Reporte de caso	4	1
(106)	Sedaghat, Z., & Karimi, N. (2020).	Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report.	Iran	Reporte de caso	3	1
(65)	Ottaviani, D., Boso, F., Tranquillini, E., et al. (2020).	Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital	Italia	Reporte de caso	4	1
(107)	Alberti, P., Beretta, S., Piatti, M., Karantzoulis, et al. (2020).	Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection.	Italia	Reporte de caso	4	1

(108)	Padroni, M., Mastrangelo, V., Assoil, G. et al. (2020)	Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication?.	Italia	Reporte de caso	4	1
(109)	El Otmani, H., El Moutawakil, et al (2020).	Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence!.	Marruecos	Reporte de caso	4	1
(110)	Coen, M., Jeanson, G., Culebras Almeida, et al (2020).	Guillain-Barré syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. Brain, behavior, and immunity	Suiza	Reporte de caso	4	1
(111)	Camdessanche, J. P., Morel, J., Pozzetto, et al. (2020).	COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome.	Francia	Reporte de caso	4	1
(112)	Ahmed Virani Rabold, Erica Hanson, ATaylor et al. (2020).	Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection	EEUU	Reporte de caso	4	1
(113)	Riva, N., Russo, T., Falzone, Y. M., Strollo, et al. (2020).	Post-infectious Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection: a case report.	Italia	Reporte de caso	4	1
(114)	Bigaut, K., Mallaret, M., Baloglu, et al (2020).	Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection.	Francia	Reporte de caso	4	1

Fuente: Propia de los autores

Ilustración 2 Localización geoespacial de los casos de SARS-CoV2



Fuente: Propia de los autores

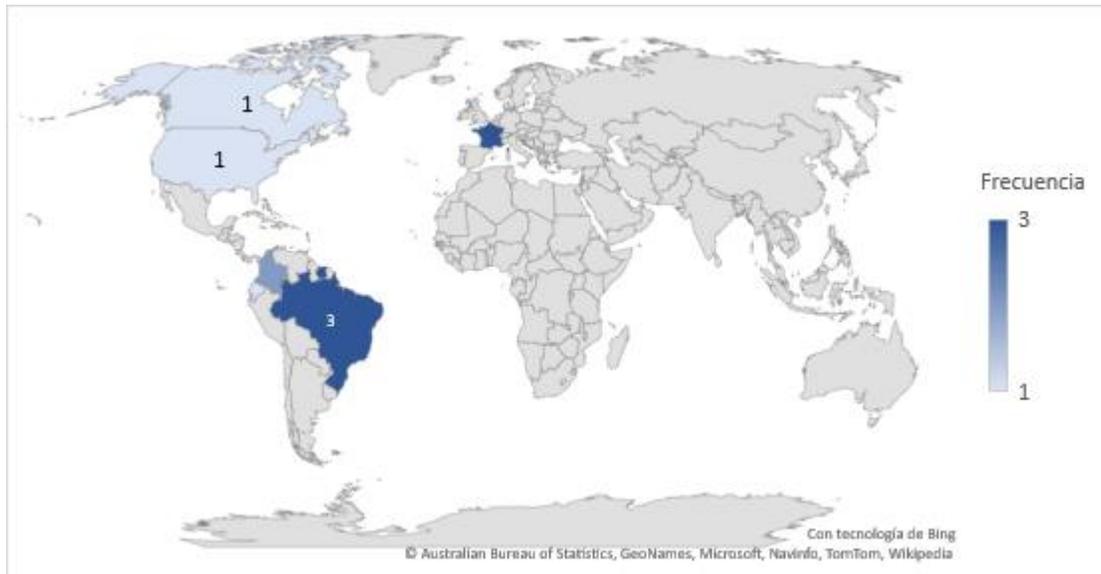
Tabla 7 Características de los estudios incluido Zikv asociados a Guillain Barré

Ref	Autor	Título	Localización del Estudio	Tipo	Calificación de calidad	# casos
(115)	do Rosário, M. S., de Jesus, P. A., Vasilakis, N., et al (2016).	Guillain-Barré Syndrome After Zika Virus Infection in Brazil.	Brasil	Serie de casos	4	2
(116)	Oehler E, Watrin L, Larre P, et al (2013)	Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report,	Polinesia Francesa	Reporte de caso	1	
(117)	Fabrizius, R. G., Anderson, K., et al. (2016).	Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in a Traveler Returning from Guyana.	Guyana	Serie de casos	1	

(118)	Wright, J.K., Castellani, L., Lecce, C. et al.	Zika Virus-Associated Aseptic Meningitis and Guillain-Barre Syndrome in a Traveler Returning from Latin America: a Case Report and Mini-Review.	Canadá	Reporte de caso	1	
(119)	Langerak, Thomas Yang, et al (2016)	Zika Virus Infection and Guillain-Barré Syndrome in Three Patients from Suriname	Surinam	Serie de casos	3	
(120)	Zambrano, H., Waggoner, J. J., et al (2016).	Zika Virus and Chikungunya Virus ColInfections: A Series of Three Cases from a Single Center in Ecuador.	Ecuador	Reporte de caso	1	
(121)	K. Akrami, Be. de Nogueira et al (2020)	The re-emergence of Zika in Brazil in 2020: a case of Guillain Barré Syndrome during the low season for arboviral infections.	Brasil	Reporte de caso	1	
(122)	Rozé Benoît, Najjioullah Fatiha, Fergé Jean-Louis (2016)	Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016	Martínica	Serie de casos	2	
(123)	G. Sanchez S.aCarrillob et al (2016)	Fiebre Zika y síndrome de Guillain-Barré. Presentación de 2 casos Zika fever and Guillain-Barré syndrome: A presentation of 2 cases	Colombia	Serie de casos	2	

Fuente: Propia de los autores

Tabla 8. Ubicación geográfica de los estudios de casos Zikv-Guillain-Barré



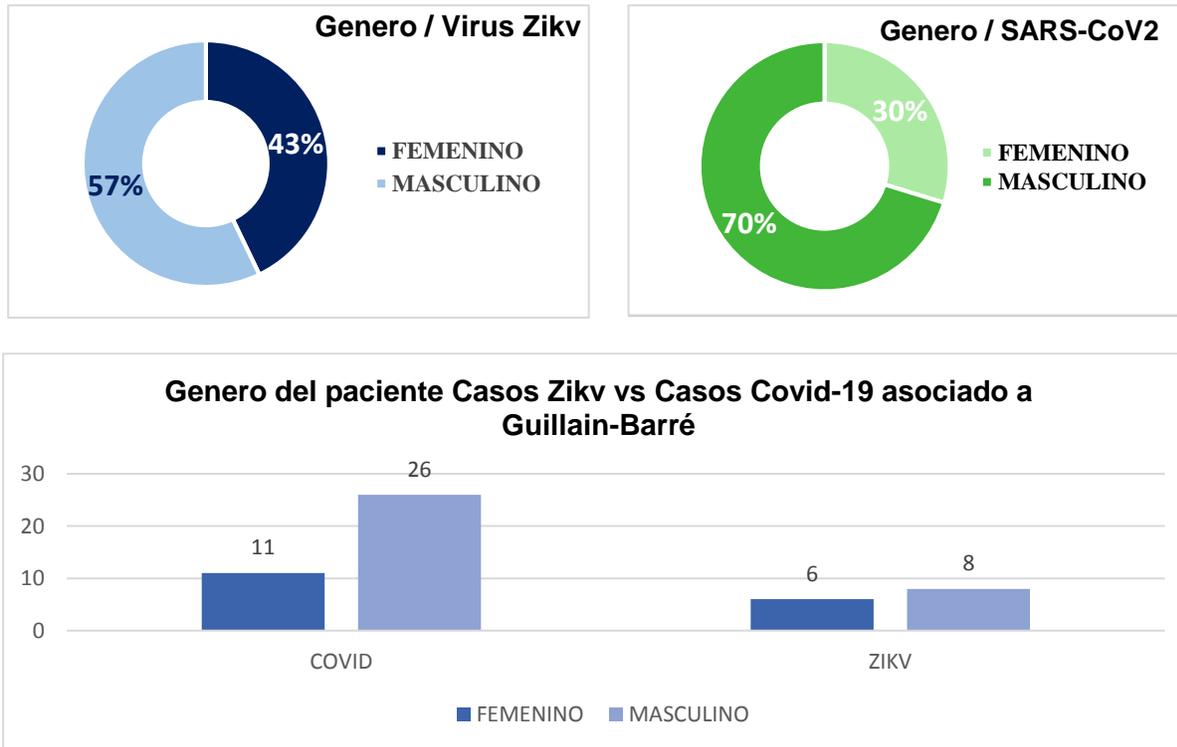
Fuente: Propia de los autores

La familiarización con los artículos incluidos en esta revisión, junto con el conocimiento de los investigadores facilitó la lectura crítica e identificación de las variables. Todos los estudios incluidos se consideraron de calidad aceptable.

6.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y SU RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV2.

La población de pacientes de los casos descritos y seleccionados que asocian al virus SARS-CoV2 con el síndrome indicó que el promedio de edad estuvo $41,7 \pm 13$ años mientras que la edad de los pacientes con la asociación del virus del Zikv estaba en promedio $60,3 \pm 17$ años. Según la prueba estadística de los dos grupos de edad de los pacientes se encontró que no hay semejanzas entre los grupos etarios de las poblaciones estudiadas. (la varianza)

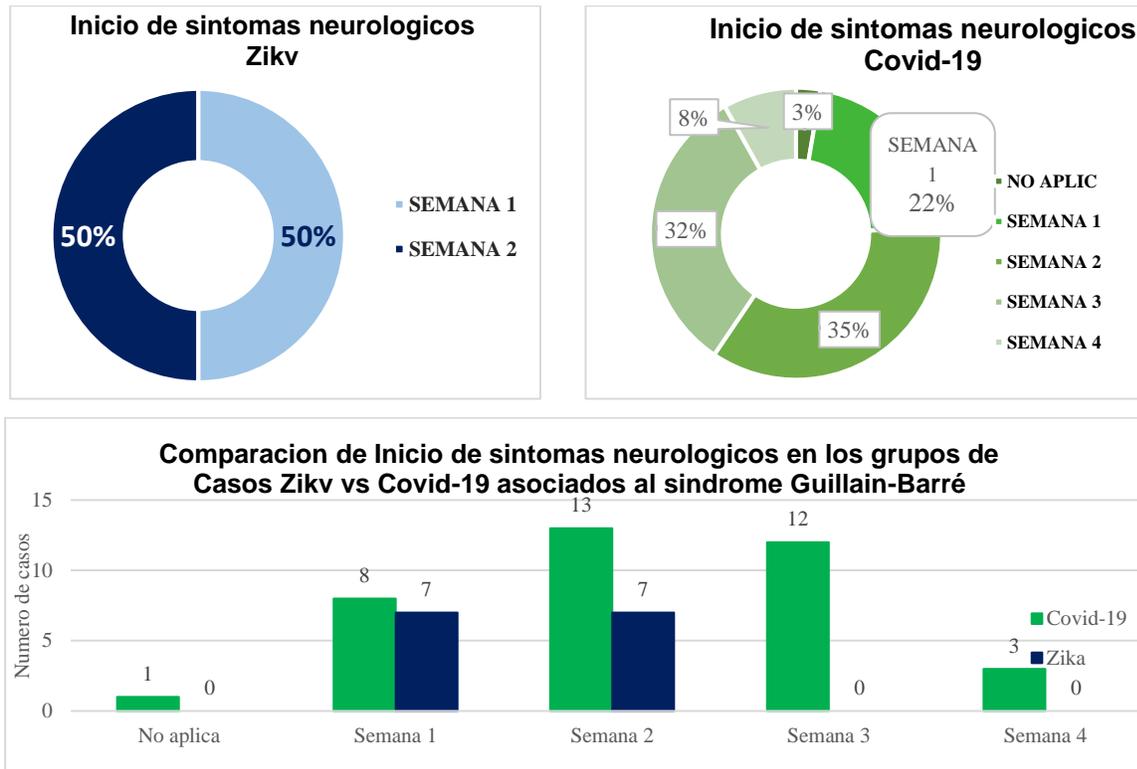
Ilustración 3 Comparación de géneros de los pacientes con casos de Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

En cuanto al género de los estudiados en los casos en los pacientes con Zikv el 57% de ellos estuvo compuesto por hombres mientras que el 43% restantes de mujeres una relación hombre mujer de 1,3;1, por otra parte, los pacientes con Covid-19 está constituido el 70% por el género masculino, por su parte el género femenino represento el 30% de los casos con una relación de 2;1.

Ilustración 4 Comparación de inicios de síntomas neurológicos de los pacientes con infección por Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré

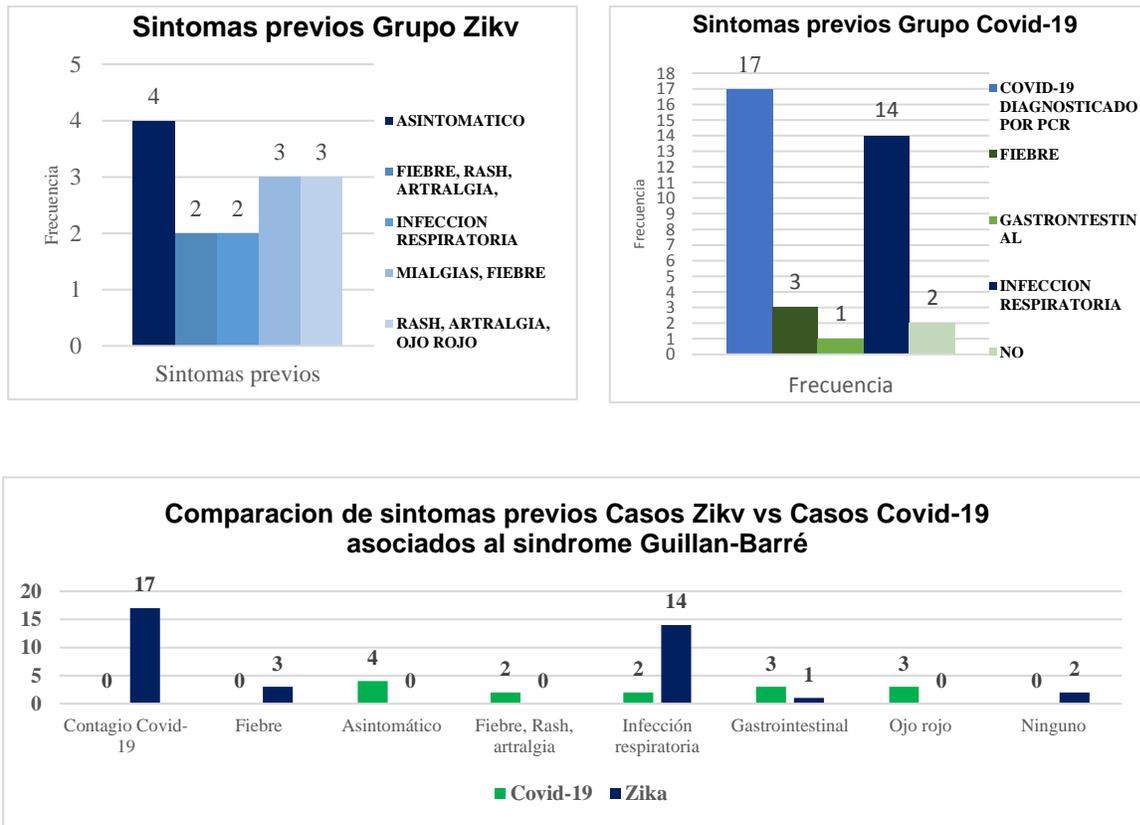


Fuente: Propia

Los inicios de los síntomas neurológicos en los dos grupos se presentaron en una gran proporción entre la semana 1 y la semana 2. En los pacientes con diagnósticos de Zikv se observó que el 50% de los casos, inicio síntomas a la primera semana, mientras que el otro 50% presento los síntomas neurológicos en la segunda semana.

El grupo de pacientes con diagnóstico de Covid-19 se pudo evidenciar que el 22% presento los síntomas en la primera semana, el 35% durante la segunda semana, en la tercera semana el otro 32%, finalmente solo el 8% de los casos presento los síntomas neurológicos en la cuarta semana y un 3% de estos casos estuvo por fuera de estos parámetros. Se puede observar que en los pacientes con infección previa por SARS-CoV-2 tienen inicio de síntomas mas variados entre semanas, mientras que en el grupo Zikv el tiempo maximo es de dos semanas.

Ilustración 5 Comparación de síntomas previos entre los pacientes Hospitalizados con casos de Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré.

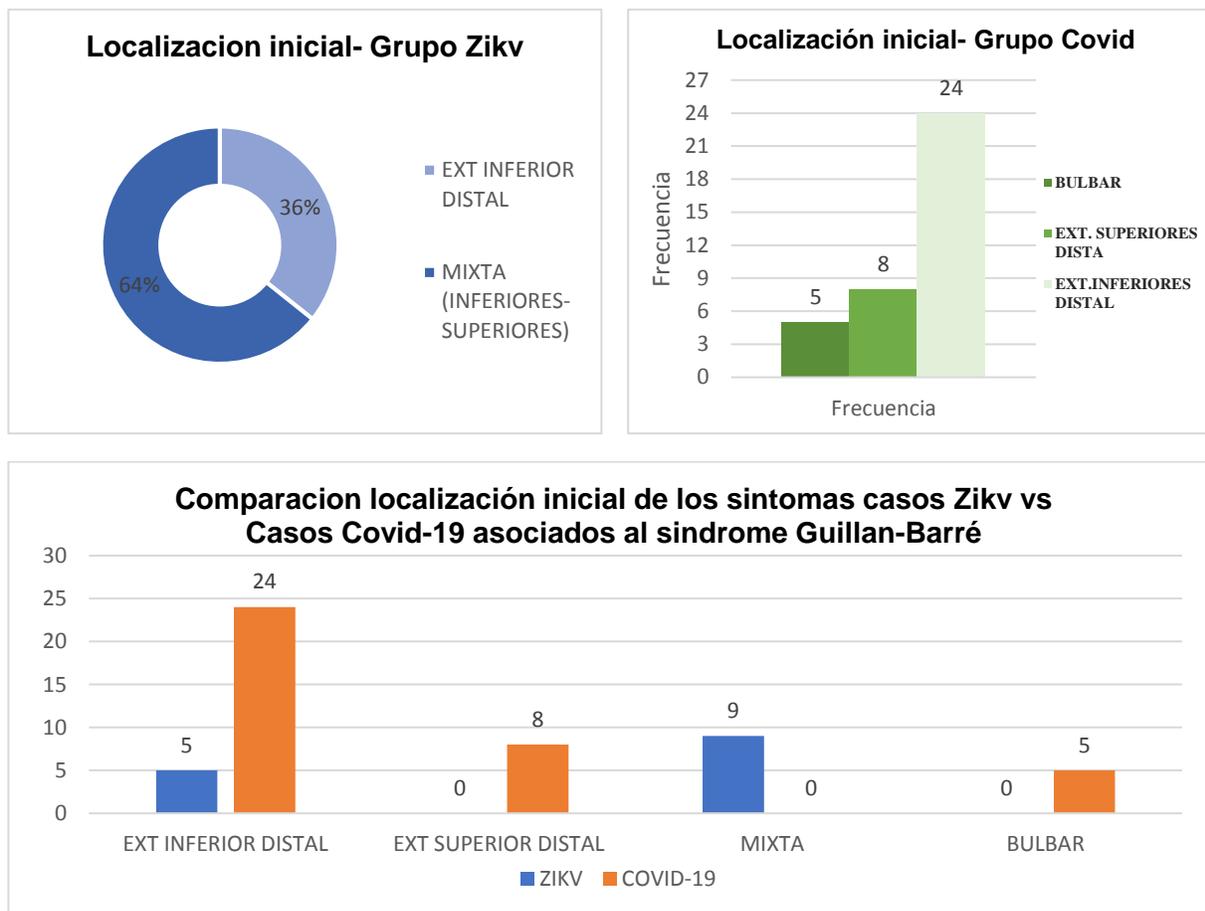


Fuente: Propia

La ilustración 5 nos muestra que en cuanto a los síntomas previos en el grupo con Zikv 4 de los casos es decir el 28% fueron asintomáticos, mientras que 14% presento fiebre, rash y artralgia, las infecciones respiratorias también se presentaron en el 14% de los casos, el otro 52% presento diversas manifestaciones con fiebre, mialgias y ojo rojo. En el grupo de casos con diagnóstico de Covid-19 se puede observar que el 45% de los casos fue diagnosticado por prueba PCR, el 37,8% presento infección respiratoria previa, el 8,1% presento fiebre, el 2,7% presento infección gastrointestinal, finalmente el 5,4% no presentó ningún síntoma.

Comúnmente se asocian en ambos grupos síntomas como la fiebre, la cual fue la segunda causa más común, la infección respiratoria fue la tercera causa común en ambos grupos.

Ilustración 6 Comparación de la localización inicial de los síntomas entre los casos de infección por Virus del Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.

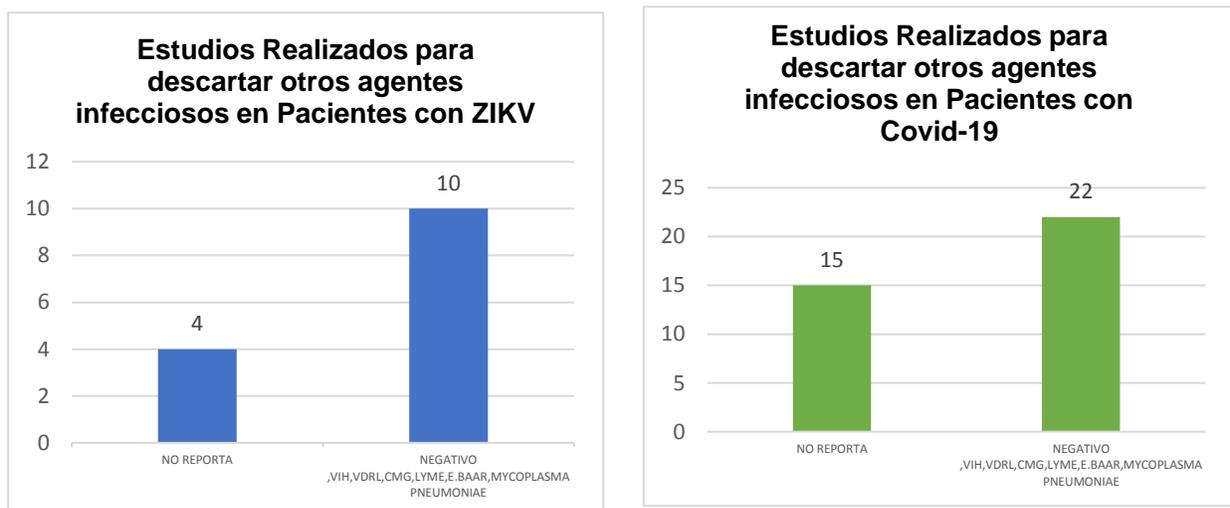


Fuente: Propia

En la ilustración 6 se ve la localización inicial del Guillain-Barré en el grupo Zikv se presentó en un 64% de forma mixta y el 36% de estos se manifestó inicialmente en las extremidades inferiores distal, por otra parte, en el grupo de casos de Covid-19, el 64,8%

se les manifestó inicialmente en las extremidades inferiores distal, el 21,6% se presentó en las extremidades superiores distal, el 13,5% lo manifestó en la parte Bulbar. Podemos concluir que en ambos grupos se observa una marcada diferencia en la presentación inicial de los síntomas entre ambos grupos.

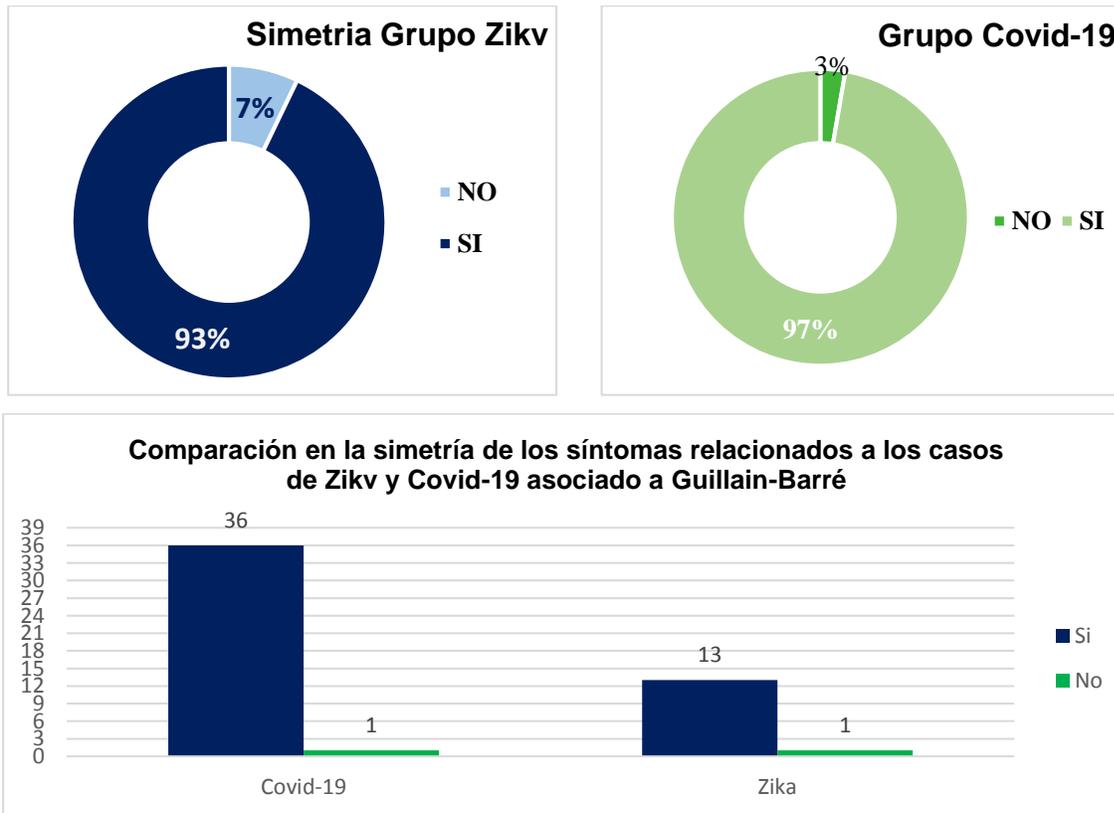
Ilustración 7 Comparación de Paraclínicos realizados en los grupos Covid-19 y ZIKV para descartar otros agentes infecciosos relacionados asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

En la ilustración 7 Se evidencia que al 71% de los pacientes con ZIKV se les descarto la presencia de otro agente infeccioso en muestras de suero o LCR y el 29% de los pacientes no se les realizo o no se documentaron en el reporte de casos. Mientras en el grupo de Covid-19 el 59,4% se les descarto la presencia de otro agente infeccioso en las muestras realizadas en suero y LCR, al restante 40,6% no se le reporto ninguna prueba realizada.

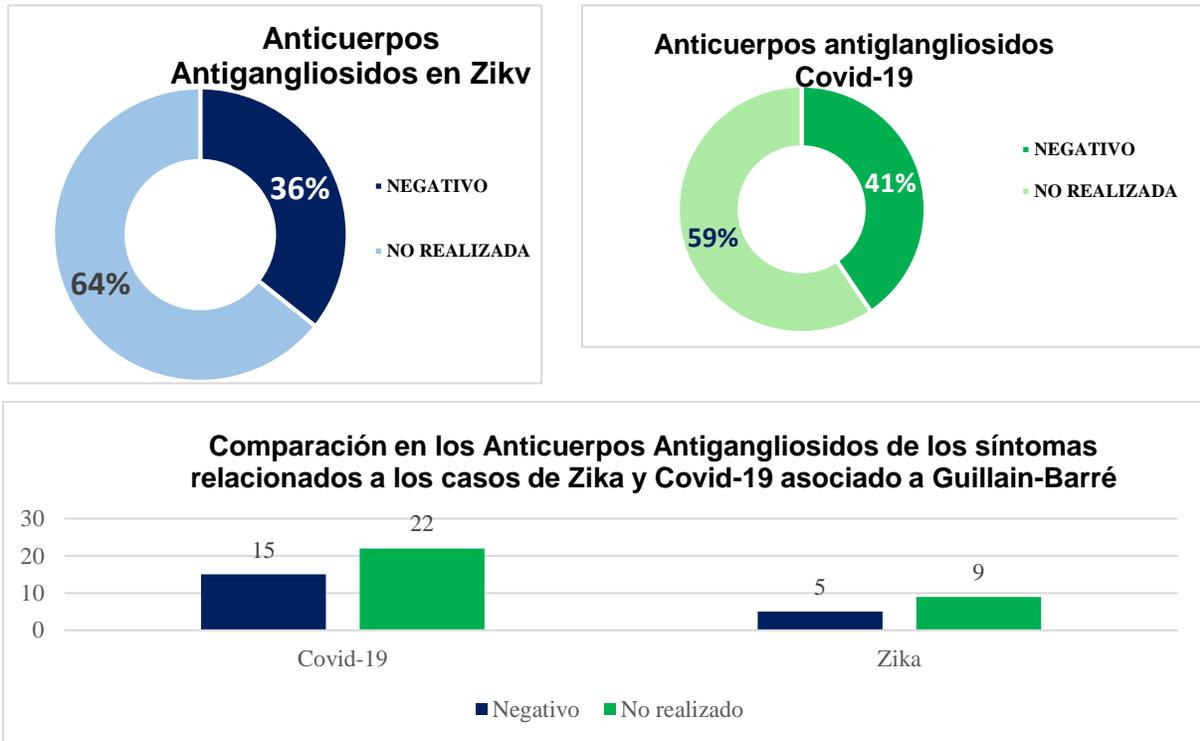
Ilustración 8 Comparación en la simetría de los síntomas relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

En la ilustración 8 la simetría de los síntomas en el grupo de casos con Zikv se puede observar que el 93% de los casos presento simetría, solo el 7% no presentaba simetría, por su parte los casos con pacientes asociados a Covid-19 el 97% de ellos presento simetría en la manifestación de los síntomas, el 3% de esos casos no presento simetría.

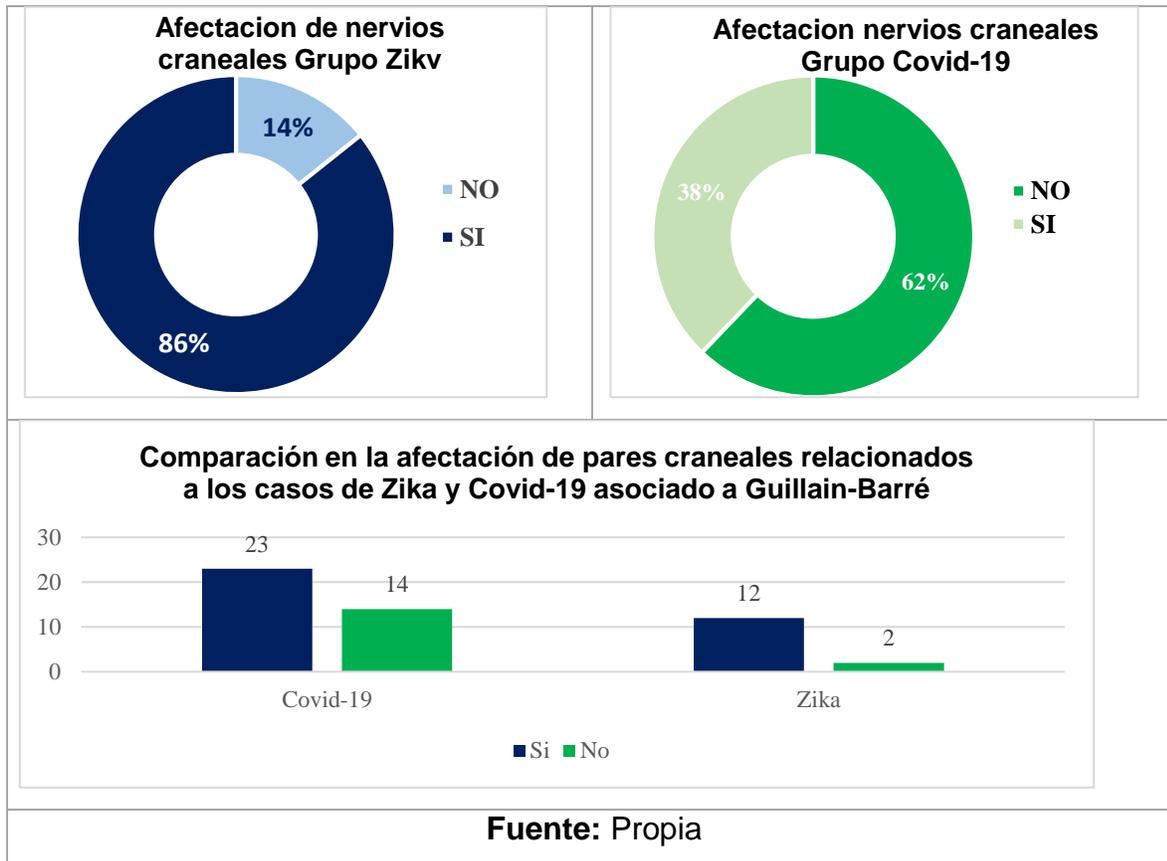
Ilustración 9 Comparación en los Anticuerpos Antigangliósidos de los síntomas relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

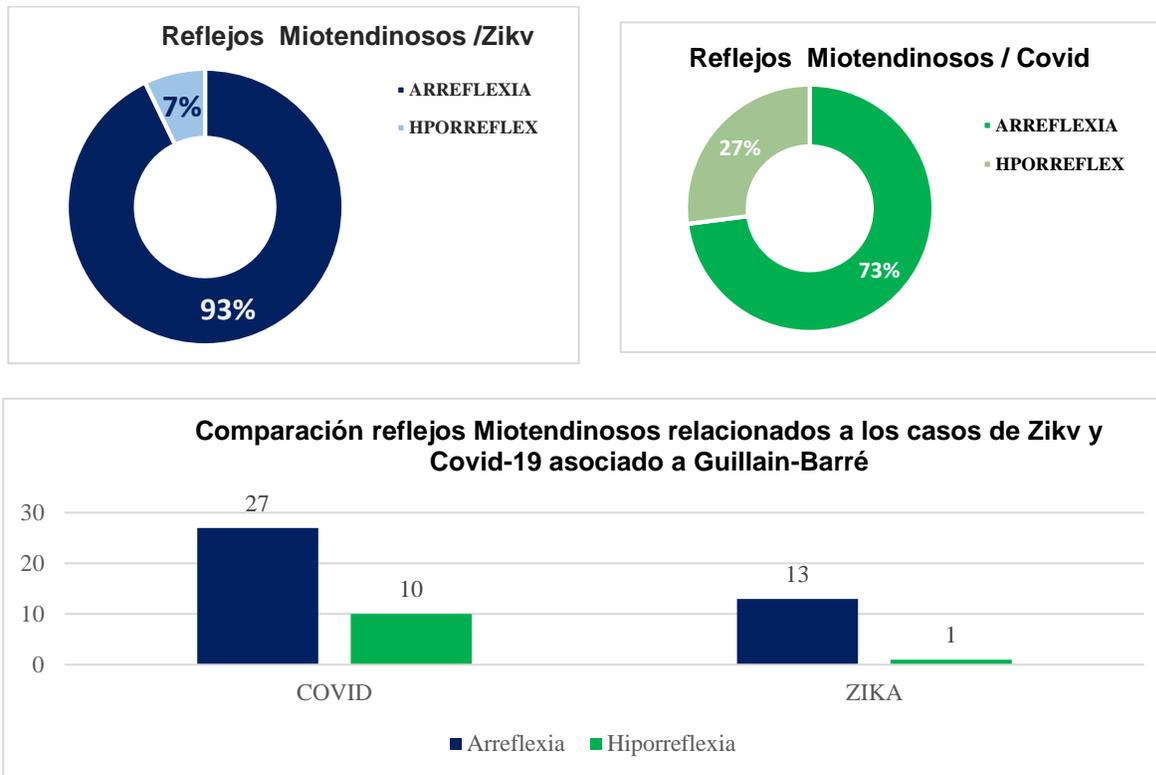
En la ilustración 9 se puede observar la comparación entre ambos grupos de estudio en relación con los Anticuerpos Antigangliósidos, en el grupo de casos de Zikv en el 36% de los casos resultaron negativos, mientras que el 64% restante no se realizó la prueba, en el grupo de los casos con Covid-19, el 41% de estos presento negativa la prueba de Anticuerpos Antigangliósidos, el 59% no se le realizó la prueba.

Ilustración 10 Comparación en la afectación de nervios craneales relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré



En la ilustración 10 se puede observar la comparación entre la afectación de pares craneales, evidenciando que el 86% de los casos de Zikv presentaban afectación de pares craneales y solo el 14% no presento ningún tipo de afectación, para los casos con Covid-19, el 38% de estos presentaba afectación de pares craneales, la mayor proporción no presento afectación de los pares craneales de estos pacientes relacionados con el Covid-19.

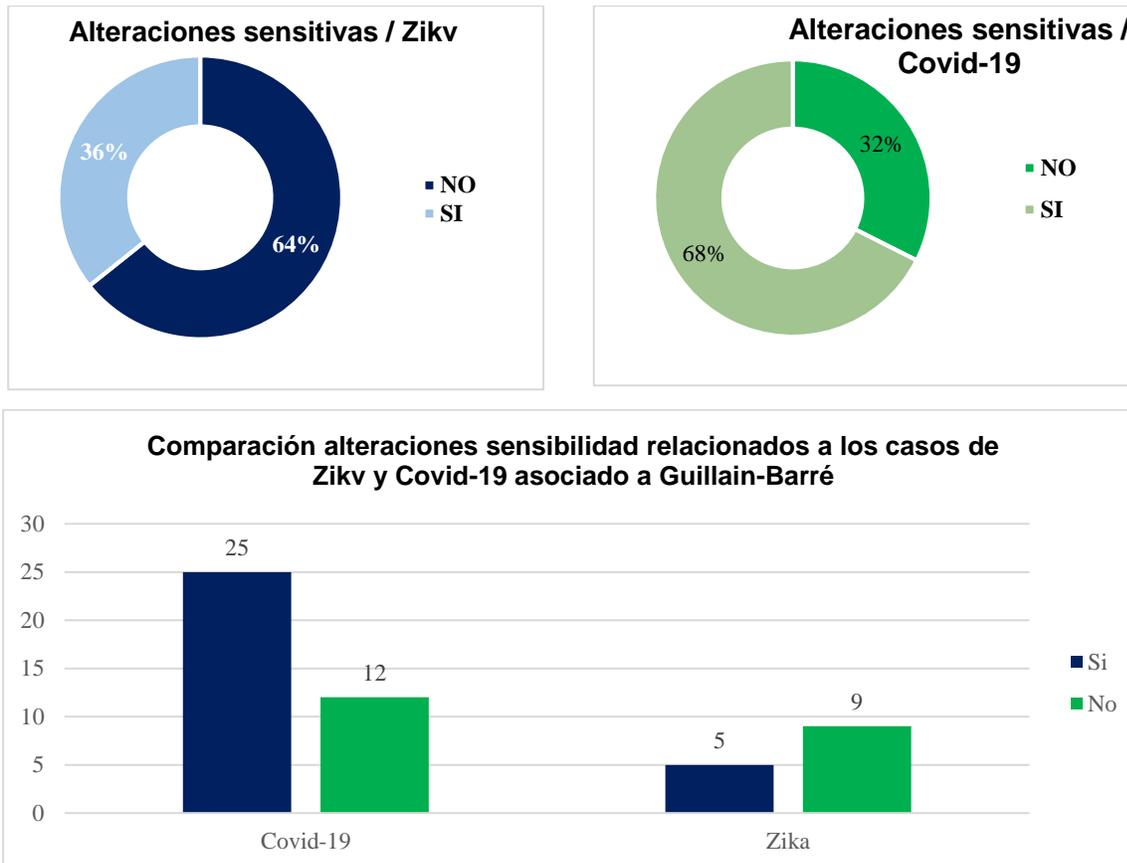
Ilustración 11 Comparación de reflejos Miotendinosos relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

En la ilustración 11 se observa el compromiso de los reflejos musculo-tendinosos en los casos de casos de Zikv que el 93% presenta arreflexia, mientras que el 7% presentan disminución de los reflejos. Por otra parte, en los casos de Covid-19 asociado a Guillain-Barré se observa arreflexia en el 73% de los casos, mientras que el 27% restante presenta hiporreflexia.

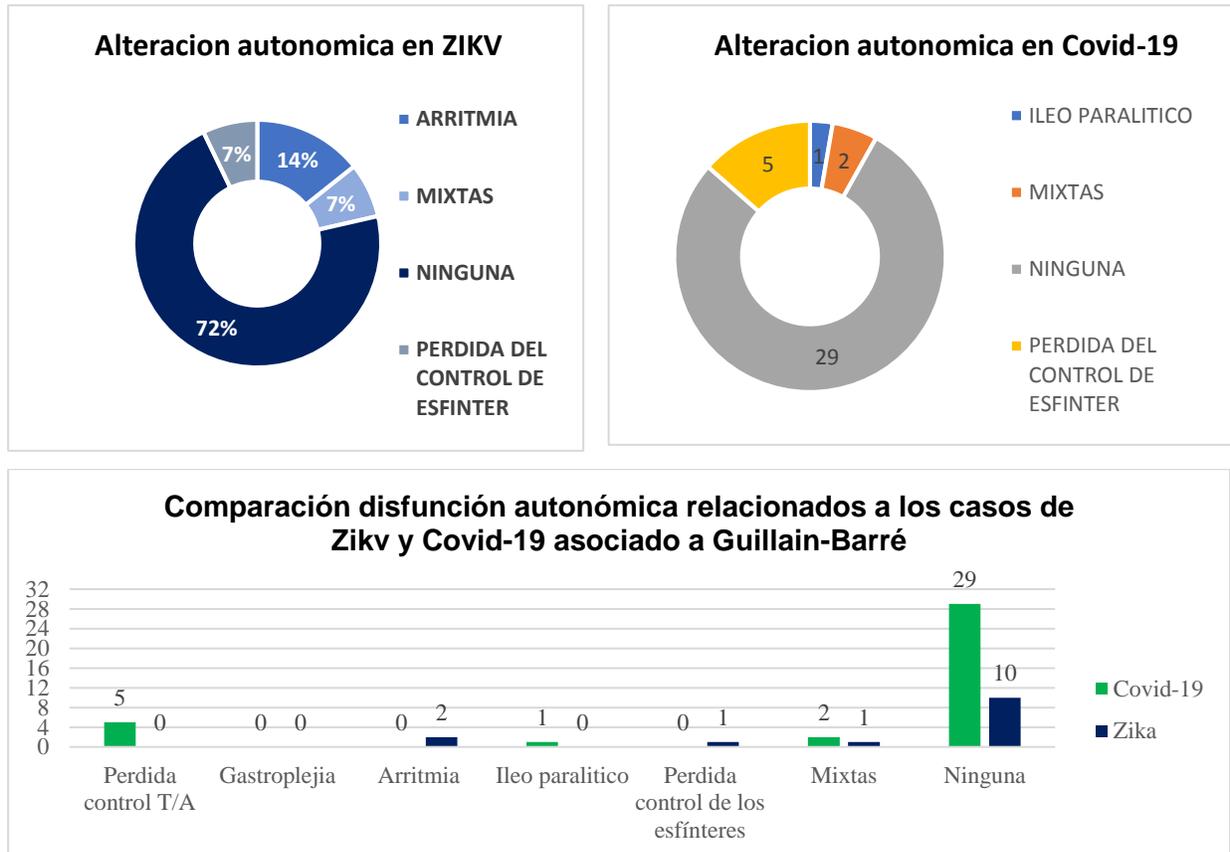
Ilustración 12 Comparación alteraciones sensitivas relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV-2 asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

En la ilustración 12 se muestran los resultados de las alteraciones de sensibilidad para ambos casos, los pacientes reportados con Zikv se observaron que el 64% no presentó alteraciones, mientras el 36% si reporto alteraciones sensitivas, por su parte, en el grupo de Covid-19 el 68% reportaron síntomas sensitivos y finalmente el 32% no presentó ninguna alteración de la sensibilidad.

Ilustración 13 Comparación alteración autonómica relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré

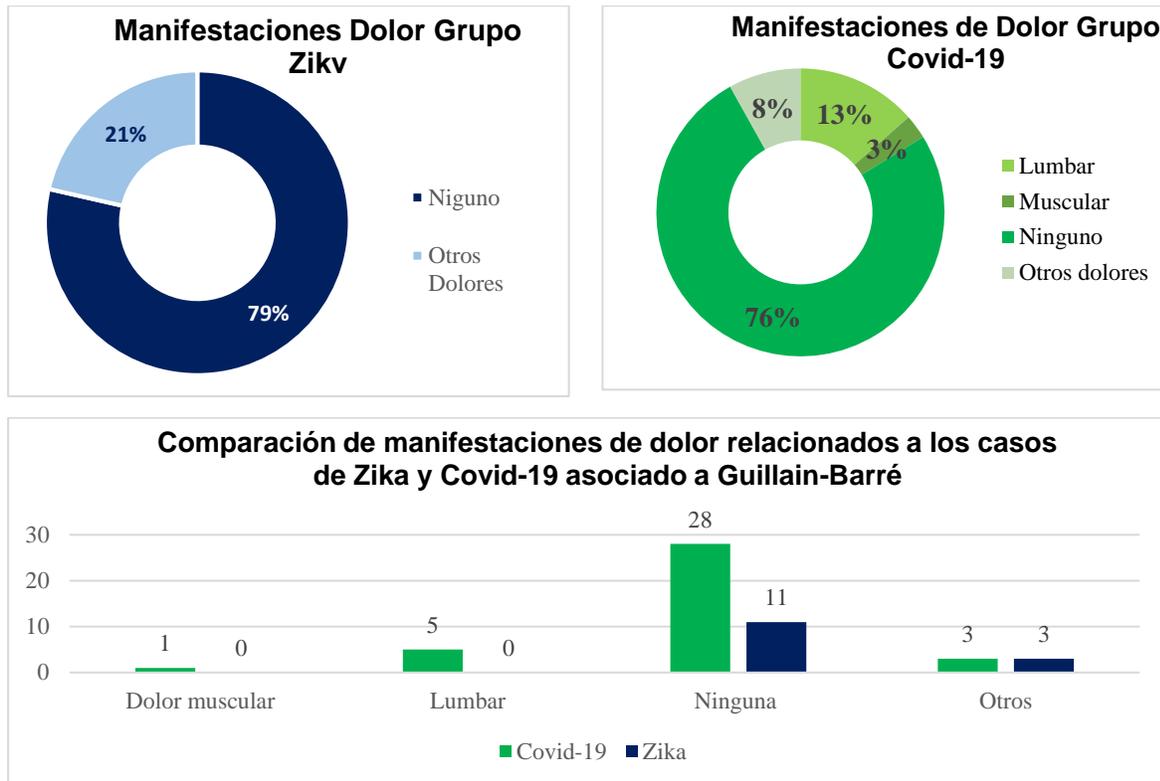


Fuente: Propia

Se puede observar en la ilustración 13 que en el grupo de pacientes con Zikv que el 72% no presenta disfunción autonómica, sin embargo, el 14% de estos casos se presentaron arritmias cardíacas, 7% pérdida del control de los esfínteres y finalmente el 7% presenta alteraciones mixtas.

Por otra parte, el grupo de casos relacionados a Covid-19 se observa que en una alta proporción el 78% de los casos no presentó ninguna alteración, el 14% sufrieron de íleo paralítico, mientras que el 5% muestra alteraciones de sensibilidad mixtas, en este grupo el 3% pérdida del control de esfínteres.

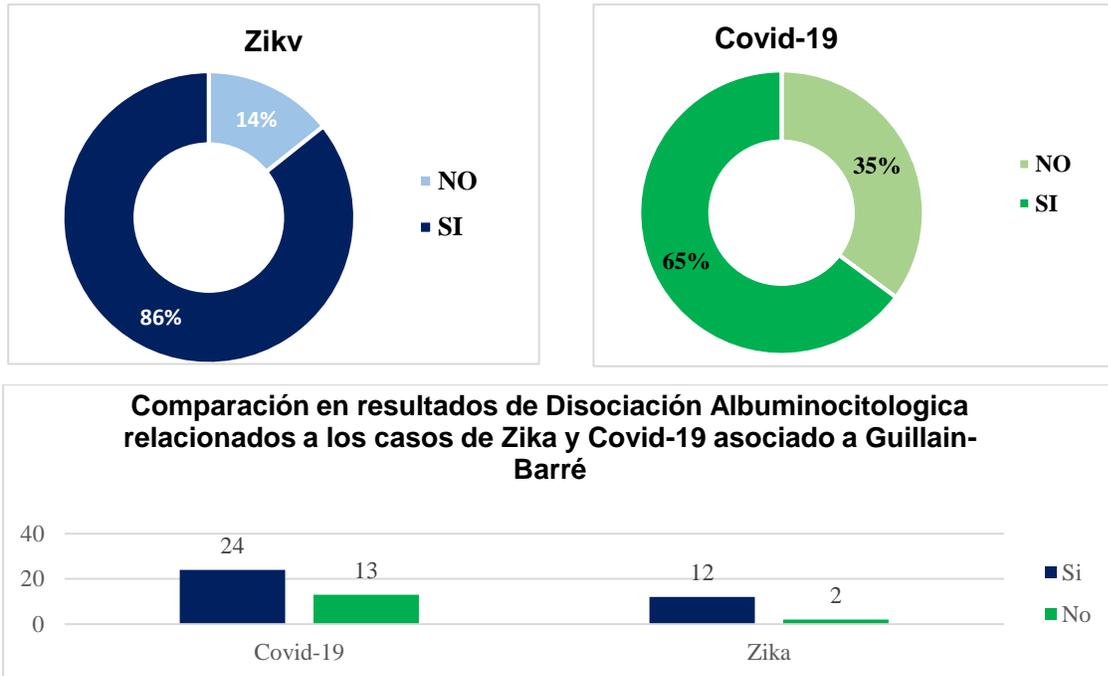
Ilustración 14 Comparación de manifestaciones de dolor relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.



Fuente: Propia

En la ilustración 14 se detalla que en el grupo de casos de Zikv que el 79% no presentó dolor, mientras que el 21% restante padecía otros tipos de dolores en la evolución del síndrome, las manifestaciones de dolor relacionados a los casos de Covid-19, el 76% de todos estos casos seleccionados no presentó ninguna manifestación, no obstante en el 13% de ellos se pudo evidenciar dolores lumbares, el 3% presentaba dolores musculares en todo el cuerpo, finalmente el 8% restante de los casos tenía manifestaciones de otro tipo de dolores en el cuerpo.

Ilustración 15 Comparación en resultados de Disociación Albuminocitológica relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré

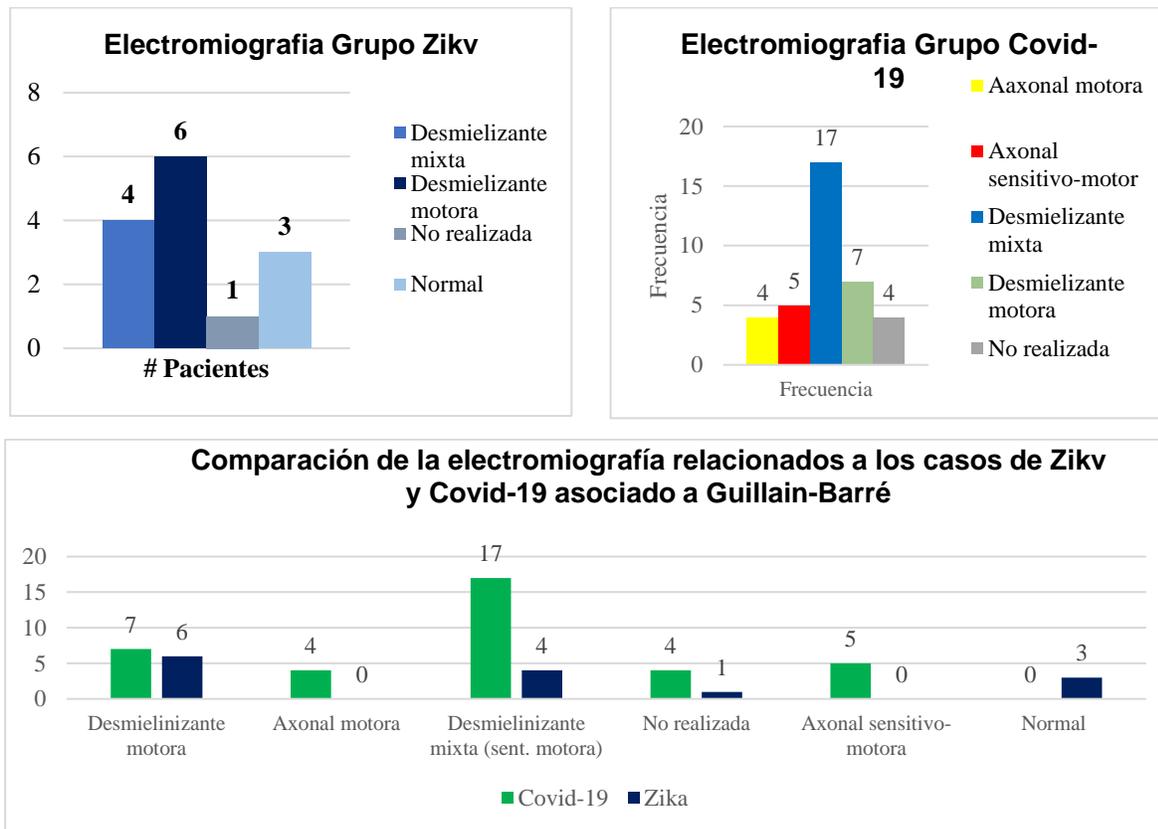


Fuente: Propia

A la elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, manteniendo un número de células normal se le denomina *Disociación Albuminocitológica*.

Para el caso de los pacientes con Zikv se puede observar en la ilustración 15 que el 86% de los pacientes presento, mientras que el 14% de esos tuvo resultados negativos en esta prueba. En los pacientes reportados con infección previa a Covid-19 se presentó que el 65% de estos *Disociación Albuminocitológica*, y diferencia del grupo Zikv la proporción de pacientes con resultados negativos fue del 35%.

Ilustración 16 Comparación de la electromiografía relacionados a los casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré

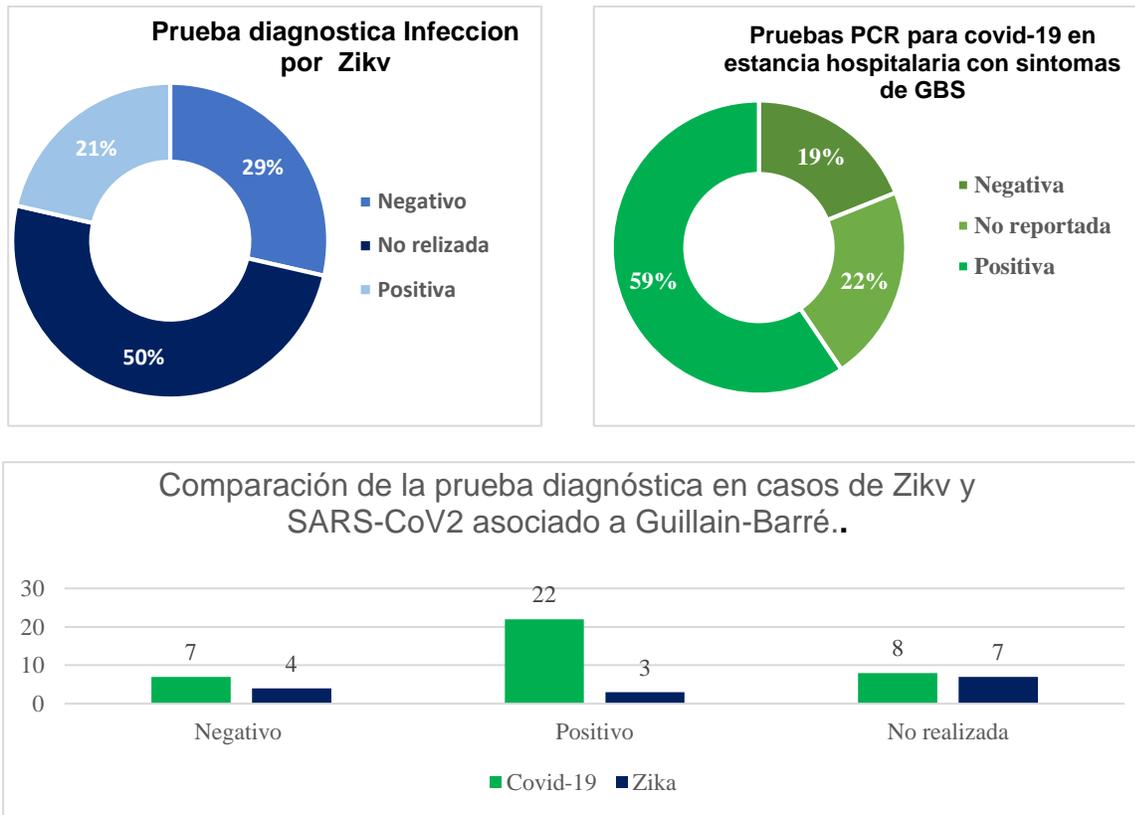


Fuente: Propia

La electromiografía (EMG) es un procedimiento de diagnóstico que se utiliza para evaluar la integridad muscular y de las células nerviosas que los controlan los resultados de las electromiografías en los pacientes con casos de Zikv el 46,1% resulto desmielinizante motora, el 30,7% desmielinizante mixta, el 23% no se le realizo y el 7,6% fueron normales, en los asociados a Covid-19 se observó afectación desmielinizante motora en 19%, el 13,5% de los casos se manifestó de manera axonal sensitivo-motor, el 10,8% presento afectación en la parte axonal motora, al 10% no se le realizó electromiografía.

Podemos concluir que las variantes atípicas se presentaron en los casos asociados a Covid-19 que en el grupo ZIKV.

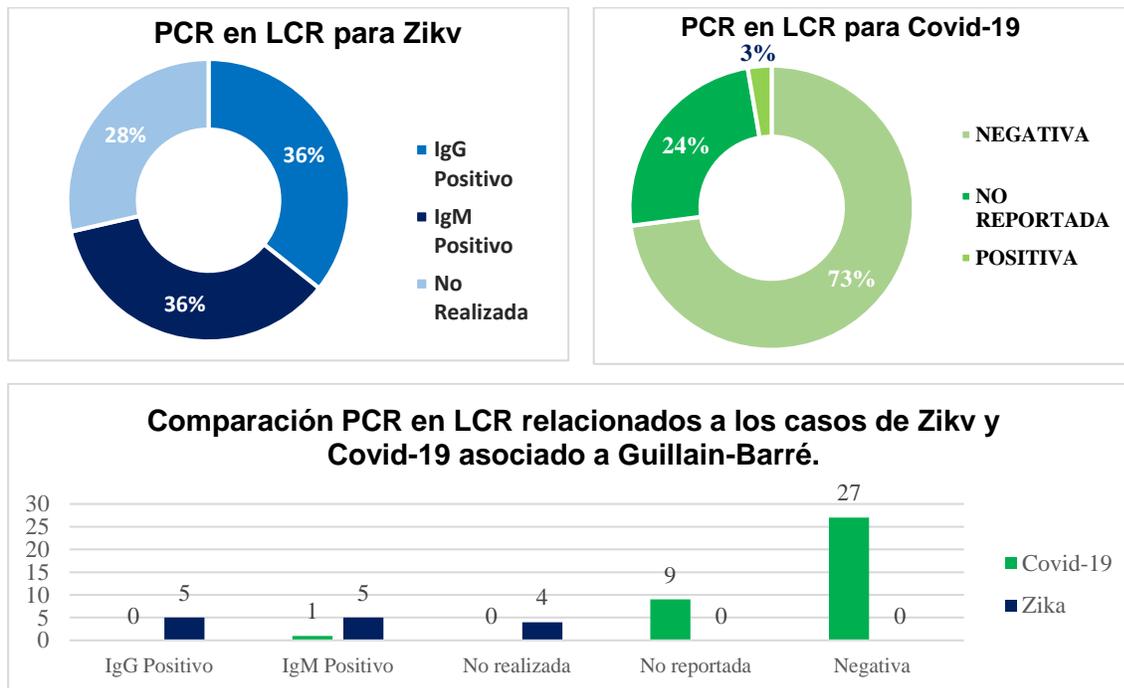
Ilustración 17 Comparación de la prueba diagnóstica en casos de Zikv y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.



Fuente: Propia

Las pruebas para el diagnóstico de la presencia de los virus desencadenantes del síndrome *Guillain-Barré* se realizaron para ambos grupos de casos, para los casos de Zikv la prueba diagnóstica en el 50% de los casos no se realizó, en los casos restantes el 21% resultaron positivos, mientras que en el 29% fue negativo. Por otra parte, las Pruebas PCR para Covid-19 en estancia hospitalaria, en un 59% fueron positivas, solo para el 19% de los casos resultó negativa y el 22% no se registra descripción de prueba PCR.

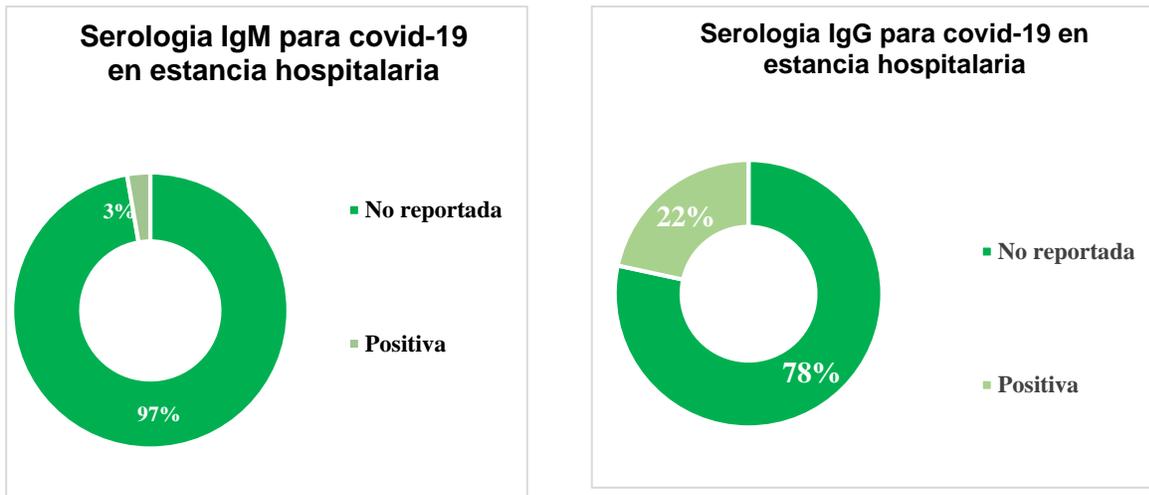
Ilustración 18 Comparación PCR en LCR relacionados a los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré.



Fuente: Propia

En cuanto a las pruebas PCR en LCR la ilustración 18 nos muestra que para el grupo de pacientes con Zikv el 36% presento anticuerpos IgM positivos, el 36% presentaron anticuerpos IgG positivos, mientras que el 28 de estos no se realizó la prueba, tal como se describe en cada uno de los casos. Por su parte, en la población de pacientes con Covid-19 la prueba PCR en LCR en un 73% de los casos fue negativa, para el 24% de los casos seleccionados no fue reportada, solo en el 3% de ellos la prueba resulto positiva

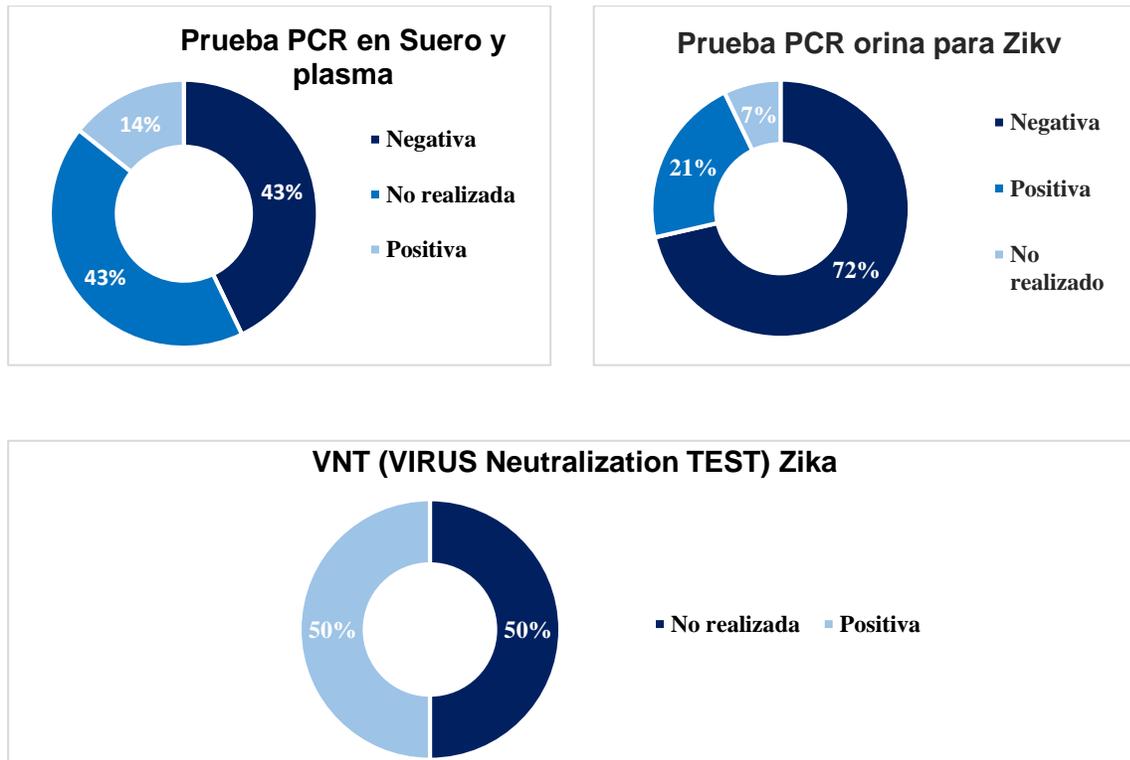
Ilustración 19 Comparación pruebas serológicas relacionados a los casos de SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.



Fuente: Propia

Durante la fase de atención hospitalaria a los casos reportados se les practicaron exámenes serológicos, para el grupo de casos asociados a Zika el 36% de ellos resulto positivo para antígenos IgM, otro 36% resulto positivo IgG, el 28% no se le practicó la prueba. La prueba serológica para los casos de Covid-19 evidencio que el 78% no reporta anticuerpos IgG, mientras que para el 22% resulto positiva, solo el 3% presento anticuerpos IgM, en las comparaciones se puede observar que el 64% de los casos de Zika asociados al síndrome asociado a Guillain-Barré, desarrollan algún tipo de anticuerpo IgM y IgG, esta misma situación se observa en los casos de Covid-19 asociados al síndrome donde más del 70% desarrollo anticuerpos IgG.

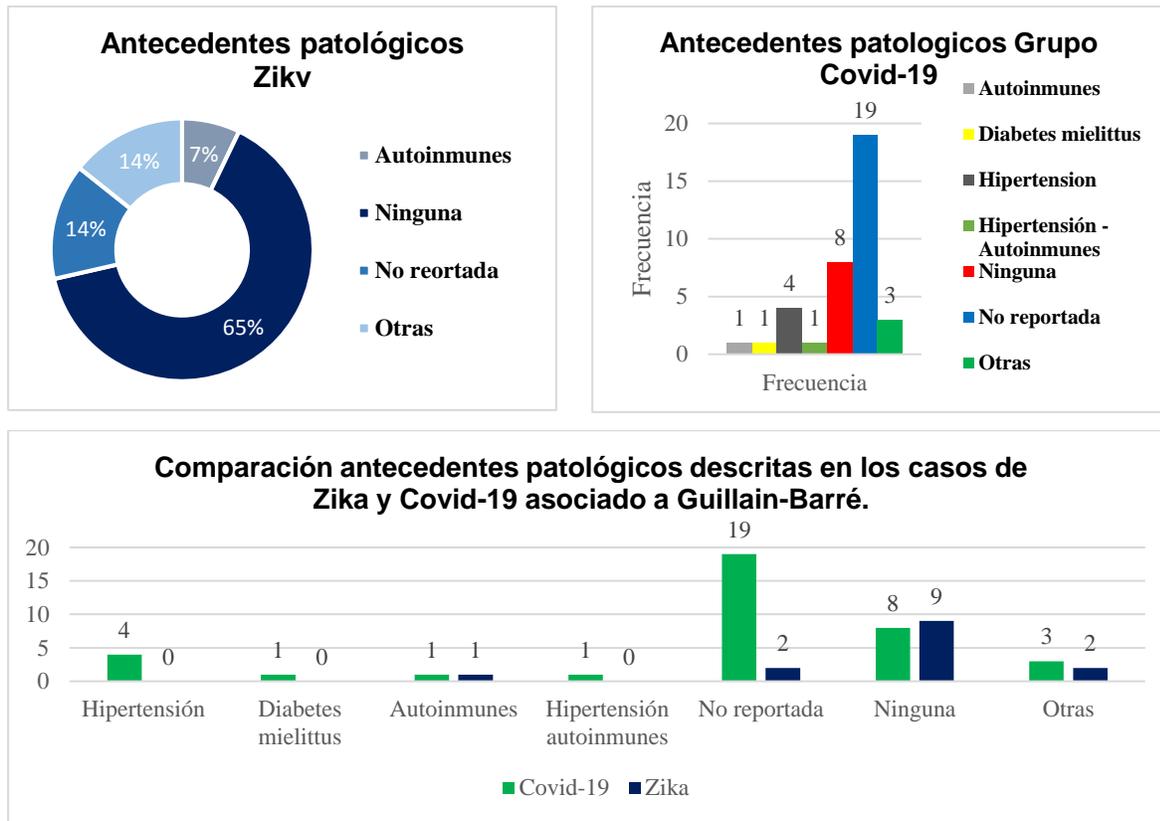
Ilustración 20 Otras pruebas complementarias descritas en los casos de Zika asociado a Guillain-Barré.



Fuente: Propia

En la ilustración 20 se observa el resultado de otras pruebas complementarias, en los casos de Zika se detallaron pruebas de PCR en suero y plasma, en estas se observa que el 43% de estos casos resulto negativa, solo el 14% evidencio resultados positivos, el 43% estos casos no se les realizo esta prueba. En los casos donde se practicó la prueba PCR en orina los resultados indicaron que en el 72% de estos reportes fue negativo, con un 21% de pruebas positivas, el 7% de estos no se realizó ninguna prueba. En los casos de Zika solo al 50% de esos casos se les realizó prueba VNT.

Ilustración 21 Comparación de antecedentes patológicos descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.

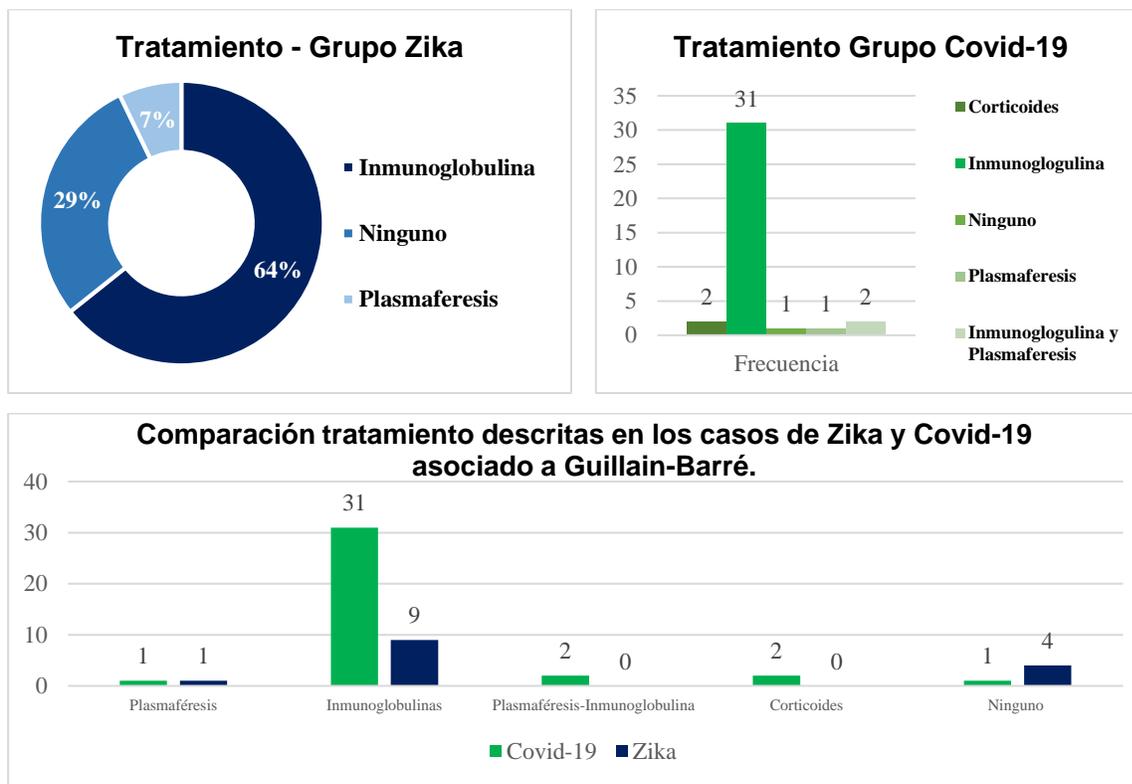


Fuente: Propia

En la ilustración 21 se observa los antecedentes patológicos descritos en los casos de Zika y Covid-19 asociado a Guillain-Barré, en los casos de Zika se observa que el 65% no presentaba ningún antecedente patológico, sin embargo, el 7% presento antecedentes de enfermedad autoinmune, el 14% no reporta nada, finalmente el 14% reporta otro tipo de antecedentes. En los casos relacionados a Covid-19 las enfermedades autoinmunes representaron el 51.3% de los casos en estudio, el 10,8% presento antecedentes de hipertensión, el 21,6% no reporto ningún tipo de antecedentes, la hipertensión con enfermedad autoinmune solo se presentó en 1 caso igualmente con la diabetes Mellitus, finalmente el 8% de estos casos muestra otro tipo antecedentes patológicos. En la

comparación de los casos se observa que para ambos grupos de casos no se observan coincidencias marcadas en cuanto a la relación de antecedentes desencadenantes comunes para descritos en los casos de Zika y Covid-19 asociado a Guillain-Barré.

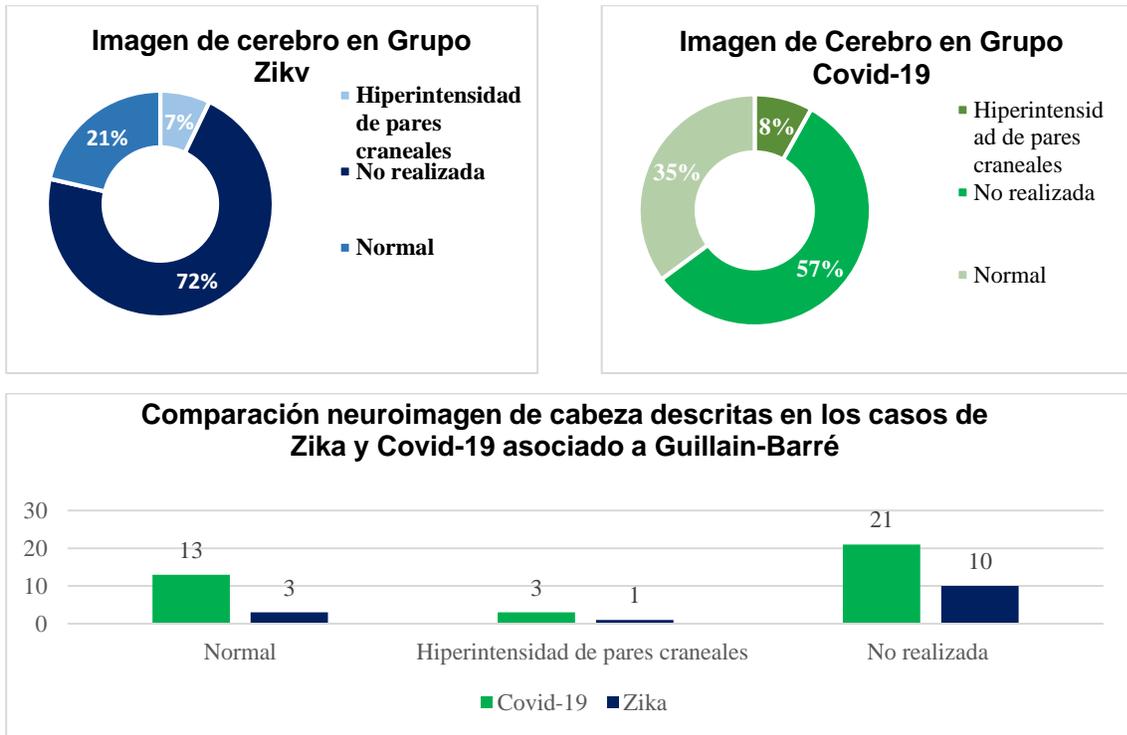
Ilustración 22 Comparación tratamiento descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.



Fuente: Propia

En la ilustración 22 se evidencia que los tratamiento descrito en los casos de Zika asociado a Guillain-Barré, el 64% de estos casos fueron tratados con inmunoglobulinas, el 7% de estos recibió plasmaféresis, cabe resaltar que dentro de este grupo el 29% no se le realizó ningún tipo de tratamiento, por su parte, los casos de SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré, el 83.7 % recibió tratamiento de inmunoglobulina, los otros tratamientos se presentaron en menor frecuencia, el tratamiento con corticoides solo se realizó en dos de los casos, igualmente el de inmunoglobulina y plasmaféresis.

Ilustración 23 Comparación de Hallazgos en MRI Cerebral descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.

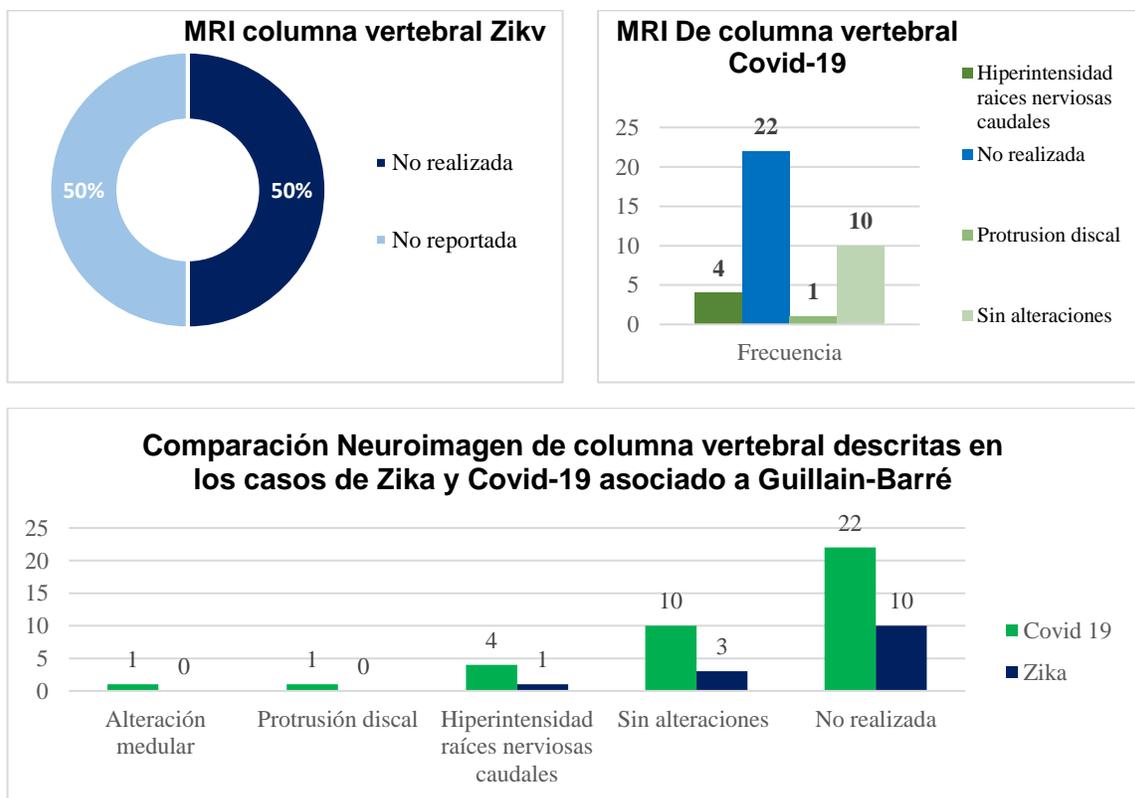


Fuente: Propia

La ilustración 23 nos muestra para el grupo de casos de Zika asociado a Guillain-Barré que el 72% de estas no se realizó el estudio de Neuroimagen de cabeza, el 21% de estos casos reporto resultados normales, no obstante, el 7% presentó hiperintensidad de pares craneales, en la revisión del grupo de reporte de casos asociados a Covid-19 se pudo evidenciar que el 35% de estos tiene resultados normales, al 57% de los casos indica que este estudio de neuroimagen no se le practicó, finalmente, 3 fueron los casos con resultados de hiperintensidad de pares craneales lo que equivale al 8% de los reportes identificados.

En la comparación de los grupos se puede observar que en relaciona los casos observados la normalidad de estos estudios representa la mayor proporción de los casos estudiados

Ilustración 24 Comparación Hallazgos en Resonancia Magnética de columna vertebral descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré

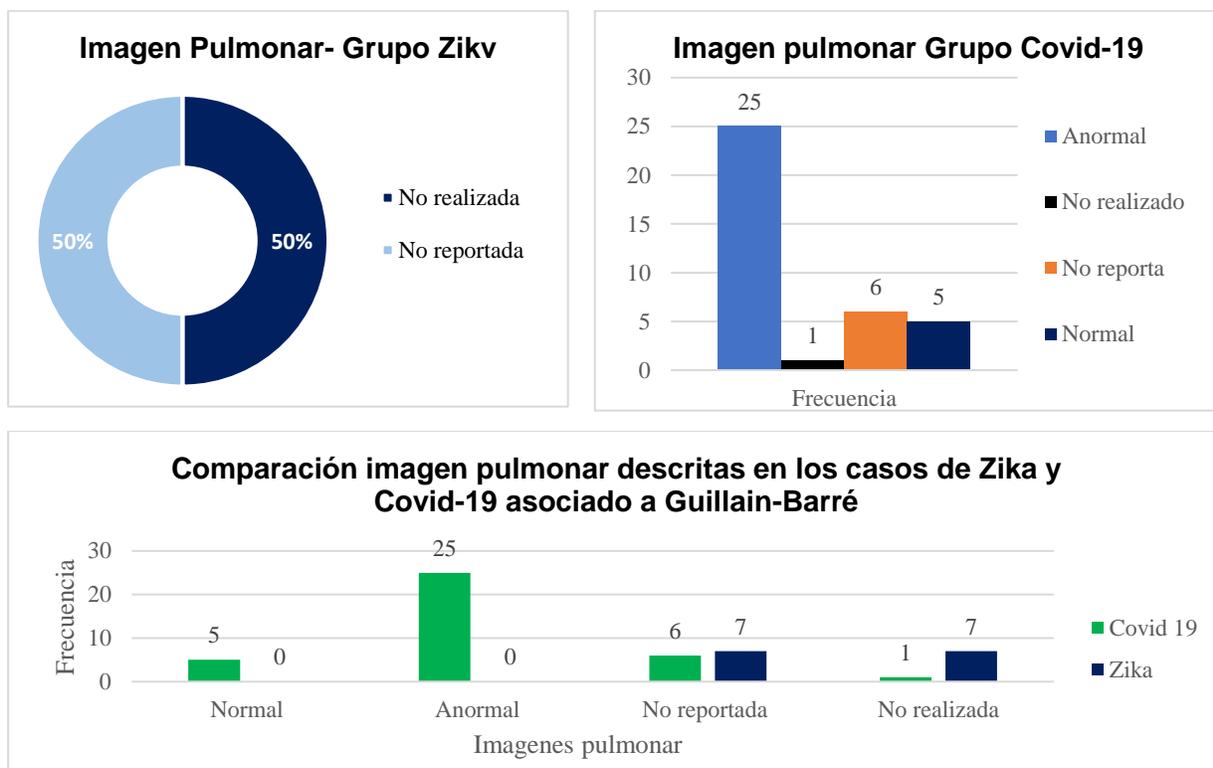


Fuente: Propia

En la ilustración 24 muestra los resultados de los estudios de neuroimagen de columna vertebral descritas en los casos de Zika y Covid-19 asociado a Guillain-Barré, para los casos de Zika el 50% no se realizó el estudio, el otro 50% restante no fue reportada dentro del caso. En los asociados a Covid-19 el 27% no presento alteraciones, el 2,7%

de los casos presento protrusión discal, el 59,4% no fue realizada, el 10,8% de los casos reportó hiperintensidad en raíces caudales.

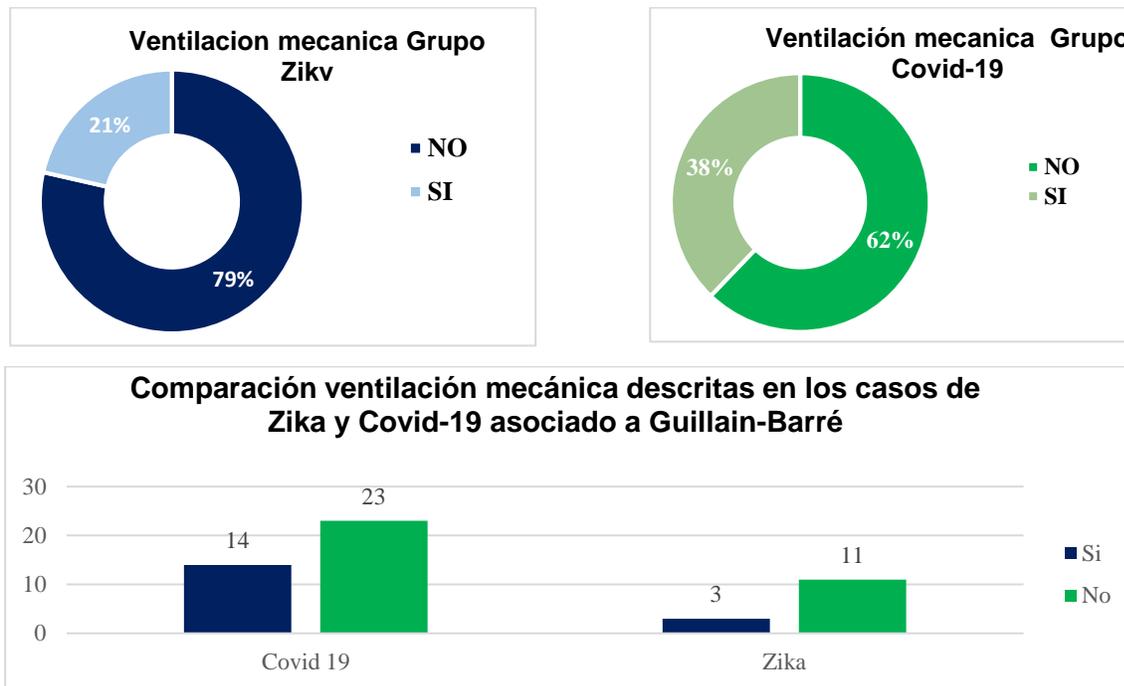
Ilustración 25 Comparación imagen pulmonar descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

En la ilustración 25 nos muestra el resultado de las imágenes pulmonares descritas en los casos de Zika y Covid-19 asociado a Guillain-Barré, para el grupo de Zika se observó que el 50% no se realizó el estudio, el otro 50% no se reportó dentro del caso descrito, por su parte los casos relacionados a Covid-19, el 67,5% tuvo resultados anormales, el 13,5% muestran resultados normales, el 16,2% no reporta realización del estudio, en uno de los casos no se realizó el estudio de imagen pulmonar.

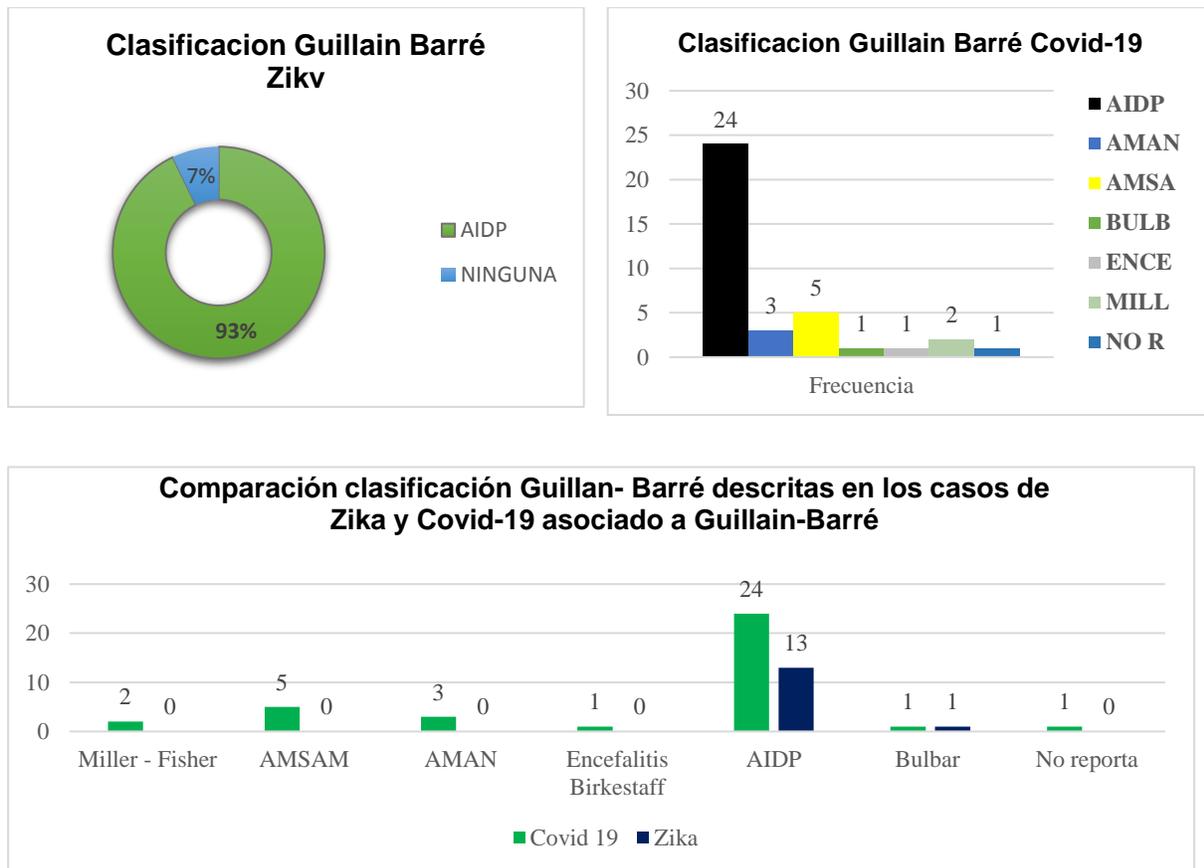
Ilustración 26 Comparación Necesidad de ventilación mecánica descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré



Fuente: Propia

La ilustración 26 se muestra que la ventilación mecánica en los casos de Zika y Covid-19 asociado a Guillain-Barré, en el grupo de casos de Zika el 79% de los casos no recibieron ventilación mecánica, mientras que el 21% recibió ventilación mecánica, en el grupo Covid-19 el 38% requirió de ventilación mecánica, mientras el 62% no necesito el soporte de ventilación mecánica.

Ilustración 27 Comparación de las variantes de Guillain- Barré descritas en los casos de Zikv y SARS-CoV2.

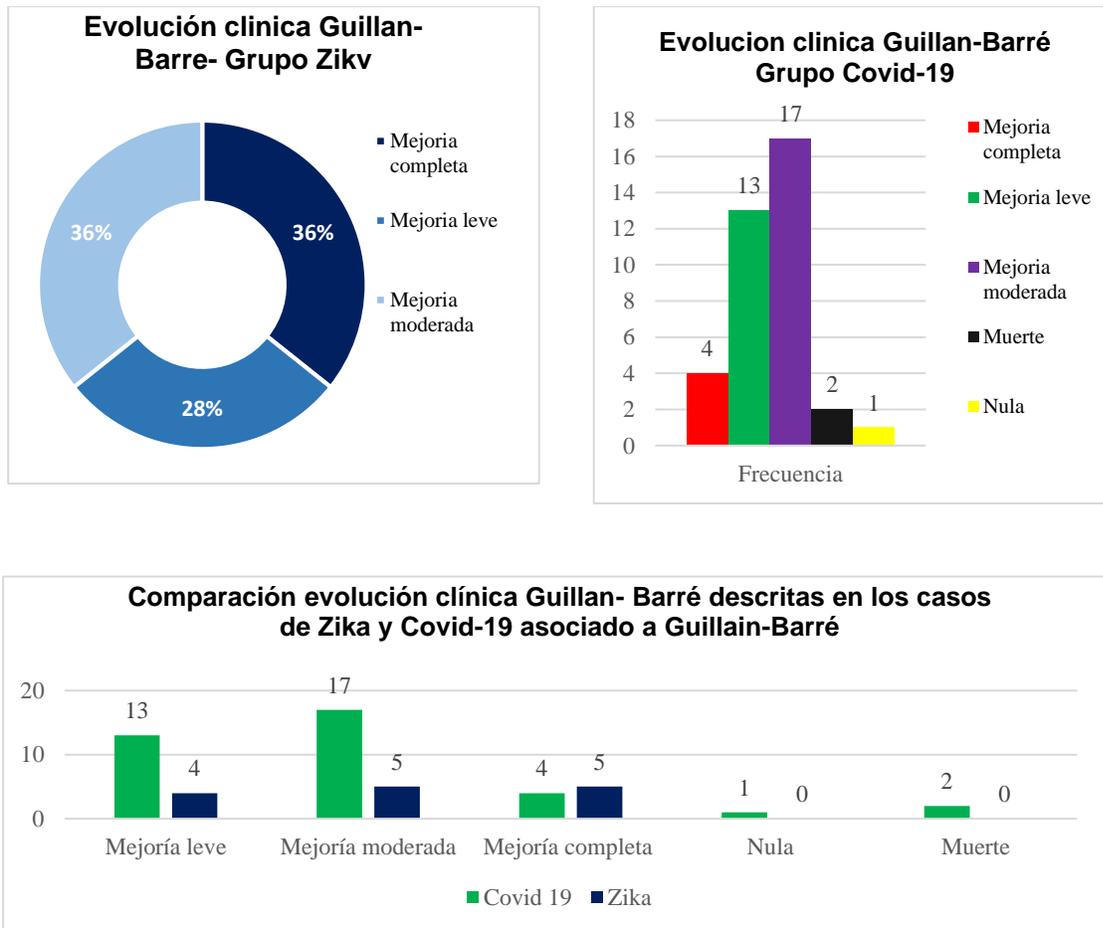


Fuente: Propia

Los casos de Zika y Covid-19 asociado a Guillain-Barré se clasificaron de manera diferente en los diferentes grupos, para los casos asociados a Zika el 93% se presentó Síndrome Guillain-Barré AIDP, mientras que el 7% lo manifestó de forma Bulbar, para el caso de Covid-19, el 64,8% se manifestó el síndrome AIDP, la variante sensitivo motriz axonal aguda del Síndrome de Guillain Barré (AMSAN) se presentó en el 13,5% , Una segunda variante axonal de pacientes con Síndrome de Guillain Barré es la neuropatía motora axonal aguda (AMAN) que se identificó en el 8,1% de los casos, el Síndrome de

Miller-Fisher se presentó en el 5,4% de los casos, la encefalitis de Birkestaff y el Bulbar en uno de los casos, finalmente el 2,7% no reporto

Ilustración 28 Comparación evolución clínica Guillain-Barré descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré.



Fuente: Propia

La evolución clínica de Guillain-Barré descritas en los casos de Zikv y Covid-19 asociado a Guillain-Barré se describe en la ilustración 28, en los reportes de los casos Zikv solo el

36% presento mejoría completa, el otro 28% presento mejoría leve, finalmente el 36% mostró mejoría moderada.

Por su parte los casos de Covid-19 asociado a Guillain-Barré mostró que el 45,9%, mostro una mejoría moderada, el 35% reflejo una mejoría leve frente al tratamiento, solo el 10,8% presenta mejoría completa, por su parte la mortalidad se vio en el 5,4% de todos los casos, solo uno de los casos no mostró mejoría de ninguna manera.

Tabla 9. Síntesis de resultados de variables descritas en los casos de Zika y SARS-CoV2 asociado a Guillain-Barré

Variable	Covid-19	Zika
Genero		
<i>Masculino</i>	26	8
<i>Femenino</i>	11	6
Inicio de síntomas neurológicos.		
<i>No aplica</i>	1	0
<i>Semana 1</i>	8	7
<i>Semana 2</i>	13	7
<i>Semana 3</i>	12	0
<i>Semana 4</i>	3	0
Síntomas previos		
<i>Contagio Covid-19</i>	0	17
<i>Fiebre</i>	0	3
<i>Asintomático</i>	4	0
<i>Fiebre, Rash, artralgia</i>	2	0
<i>Infección respiratoria</i>	2	14
<i>Gastrointestinal</i>	3	1
<i>Ojo rojo</i>	3	0
<i>Ninguno</i>	0	2
Localización inicial de los síntomas		
<i>Mixta</i>	0	9
<i>Extremidades inferiores distal</i>	24	5
<i>Bulbar</i>	5	0

Otros agentes infecciosos descartados		
<i>Negativo, VIH, VDRL, CMG, LYME, VEB, M. Pneumonia</i>	22	10
<i>No reporta</i>	15	4
Simetría de los síntomas		
<i>Si</i>	36	13
<i>No</i>	1	1
Anticuerpos Antigangliósidos		
<i>Negativo</i>	15	5
<i>No realizado</i>	22	9
Afectación de nervios craneales		
<i>Si</i>	23	12
<i>No</i>	14	2
Reflejos Miotendinosos		
<i>Arreflexia</i>	27	13
<i>Hiporreflexia</i>	10	1
Alteraciones sensitivas		
<i>Si</i>	25	5
<i>No</i>	12	9
Alteración autonómica		
<i>Perdida control T/A</i>	5	0
<i>Gastroplejia</i>	0	0
<i>Arritmia</i>	0	2
<i>Íleo paralítico</i>	1	0
<i>Perdida control de los esfínteres</i>	0	1
<i>Mixtas</i>	2	1
<i>Ninguna</i>	29	10
Manifestaciones dolor		
<i>Dolor muscular</i>	1	0
<i>Lumbar</i>	5	0
<i>Ninguna</i>	28	11
<i>Otros</i>	3	3
Disociación Albuminocitológica		
<i>Si</i>	24	12

No	13	2
Electromiografía		
<i>Desmielinizante motora</i>	7	6
<i>Axonal motora</i>	4	0
<i>Desmielinizante mixta (sensitivo-motora)</i>	17	4
<i>No realizada</i>	4	1
<i>Axonal sensitivo-motora</i>	5	0
<i>Normal</i>	0	3
Prueba diagnostica		
<i>Negativo</i>	7	4
<i>Positivo</i>	22	3
<i>No realizada</i>	8	7
PCR en LCR		
<i>IgG Positivo</i>	0	5
<i>IgM Positivo</i>	1	5
<i>No realizada</i>	0	4
<i>No reportada</i>	9	0
<i>Negativa</i>	27	0
Pruebas serológicas		
<i>IgG Positivo</i>	29	5
<i>IgM Positivo</i>	1	5
<i>No realizada</i>	0	4
<i>No reportada</i>	7	0
Antecedentes patológicos		
<i>Hipertensión</i>	4	0
<i>Diabetes Mellitus</i>	1	0
<i>Autoinmunes</i>	1	1
<i>Hipertensiones-autoinmunes</i>	1	0
<i>No reportada</i>	19	2
<i>Ninguna</i>	8	9
<i>Otras</i>	3	2
Tratamientos		
<i>Plasmaféresis</i>	1	1

<i>Inmunoglobulinas</i>	31	9
<i>Plasmaféresis-Inmunoglobulina</i>	2	0
<i>Corticoides</i>	2	0
<i>Ninguno</i>	1	4
Hallazgos en Resonancia Magnética Cerebral		
<i>Normal</i>	13	3
<i>Hiperintensidad de pares craneales</i>	3	1
<i>No realizada</i>	21	10
Hallazgos en Resonancia Magnética de columna vertebral		
<i>Alteración medular</i>	1	0
<i>Protrusión discal</i>	1	0
<i>Hiperintensidad raíces nerviosas caudales</i>	4	1
<i>Sin alteraciones</i>	10	3
<i>No realizada</i>	22	10
Imagen pulmonar		
<i>Normal</i>	5	0
<i>Anormal</i>	25	0
<i>No reportada</i>	6	7
<i>No realizada</i>	1	7
Necesidad de Ventilación mecánica		
<i>Si</i>	14	3
<i>No</i>	23	11
Variantes Guillain Barré		
<i>Miller - Fisher</i>	2	0
<i>AMSAM</i>	5	0
<i>AMAN</i>	3	0
<i>Encefalitis Bickerstaff</i>	1	0
<i>AIDP</i>	24	13
<i>Bulbar</i>	1	1
<i>No reporta</i>	1	0
Evolución clínica Guillain-Barré		
<i>Mejoría leve</i>	13	4
<i>Mejoría moderada</i>	17	5

<i>Mejoría completa</i>	4	5
<i>Nula</i>	1	0
<i>Muerte</i>	2	0

Fuente: Propia de los autores

8. DISCUSION

El síndrome de Guillain-Barré es la causa más común de parálisis flácida aguda en todo el mundo. La mayoría de los pacientes se presentan con antecedente de infección previa, con mayor frecuencia del tracto respiratorio superior, y del tracto gastrointestinal, antes del inicio de la debilidad motora progresiva. Varios microorganismos se han asociado con el síndrome de Guillain-Barré, en particular *Campylobacter jejuni*, *virus Zikv* y en 2020 el SARS-CoV2 (124).

En cuanto al género para ambos casos la incidencia y la predilección de los casos estudiados mostraba al género masculino como factor de riesgo no modificable común en ambos grupos. Diferentes estudios reportan una incidencia con una proporción de 1,4 hombres por 1 mujer (5,101,119,125). Para ambos virus se sospecha que el desarrollo de la enfermedad es más susceptible al género masculino.

El inicio de los síntomas se observa que los pacientes presentaron la sintomatología entre la segunda y cuarta semana después del proceso infeccioso, no obstante, en los casos de Zikv el tiempo máximo de inicio de síntomas fue la segunda semana, a pesar de que la literatura mundial sustenta que el comportamiento del SGB es de predominio postinfeccioso, en nuestro análisis pudimos observar que un porcentaje considerable (14%) no presentó síntomas previos ni se documentó infección por otro agente causal, sino que concomitantemente con los síntomas neurológicos típicos de SGB se asociaron a pruebas positivas contra el SARS-CoV-2 lo que puede sugerir un comportamiento parainfeccioso de la enfermedad.

Los síntomas pueden variar dependiendo al tipo de agente infeccioso previo, para los casos del SARS-CoV-2 por las características del síndrome respiratorio es mucho más frecuente este síntoma.

La localización inicial de los síntomas en los pacientes con Covid-19 ocurre en mayor frecuencia en las Extremidades inferiores distales, a diferencia que los pacientes con Zika a quienes se les presentan los síntomas inicialmente en, para todos los casos se

presentó simetría en la presentación de los síntomas, tal como se reporta en la literatura (5,85,101,119,125–128). Cabe destacar que muchos de los pacientes en estudio también no reportaban otro tipo de agentes infecciosos previos a la aparición de los síntomas como, VIH, Sífilis, Citomegalovirus, este punto es importante porque nos descarta que el síndrome sea causado por otros agentes distintos a SARS-CoV-2 y ZIKV.

El GBS está asociado con el compromiso de los nervios craneales. En nuestro estudio el compromiso de nervios craneales en los casos de Zikv fue de 86% y en los casos del grupo Covid-19 fue 38%, esto coincide con la literatura donde se reportan un 45-75% de los casos con afectación de los nervios craneales. El nervio facial (7 Nervio Craneal) es el más común de verse afectado, seguido de los músculos extraoculares y el compromiso de los nervios craneales inferiores (129).

En relación con los reflejos musculo-tendinosos en ambos grupos se presenta Arreflexia e Hiporreflexia, este hallazgo coincide con los diferentes reportes de la literatura donde la arreflexia es una de las dos características clínicas necesarias para el diagnóstico de GBS (130).

Las alteraciones de la sensibilidad son frecuentes en todos los reportes, en los casos de Covid-19 se observa la frecuencia de pérdida control de esfínteres y en los pacientes con Zikv se presentó con mayor frecuencia la arritmia, esto coincide, con lo reportado por otros autores donde la disfunción autonómica constituye la segunda causa de desmielinización de las fibras nerviosas autónomas y se considera una característica distintiva del SGB y está presente en al menos dos tercios de los casos (131). El dolor es un signo muy escaso en los dos grupos de pacientes, el dolor más común en nuestro estudio es el dolor lumbar (13%) para los pacientes del grupo Covid-19 y en el Zikv 21% dolor inespecífico.

La disociación Albuminocitológica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es un sello distintivo del diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré (132). Nuestro estudio estuvo acorde a lo referido en la literatura mundial.

La electromiografía es la prueba diagnóstica definitiva utilizada en todos los casos con sospecha del SGB, en los casos de Covid-19 hubo una frecuencia desmielinizante mixta (sensitivo-motora), mientras que en los casos de Zikv solo se presentó desmielinizante motora y ninguna variante axonal, estos diagnósticos.

Los estudios serológicos en ambas poblaciones de pacientes se realizaron, estos resultados muestran IgG Positivo predominante en los casos de Covid-19, mientras que en los casos asociados a Zikv sigue un comportamiento 50% IgG Positivo y 50% IgG Negativo, esta observación coincide con otros estudios, donde se revelan antecedentes de infección en aproximadamente el 30% a 50% de los casos (133).

En cuanto al tratamiento, aunque no existen diferencias entre la Inmunoglobulina IV y la plasmaféresis en nuestro estudio de casos no se utilizó en ningún paciente la plasmaféresis y en todo el tratamiento de elección fue la IgIV.

Las variantes de Guillain-Barré, en ambos grupos de pacientes estuvo centrada en polineuropatías desmielinizantes idiopáticas agudas (AIDP), este hallazgo coincide con los reportes epidemiológicos en estudios donde La AIDP se presenta abruptamente y sigue un curso monofásico, con debilidad simétrica bilateral progresiva que se desarrolla durante 12 a 28 días, luego se estabiliza. El 50% de los pacientes alcanza el nadir a las 2 semanas, el 80% a las 3 semanas y el 90% a las 4 semanas.

Se pudo observar que la evolución clínica de ambos grupos no es tan efectiva y una gran frecuencia de estos pacientes presentan mejorías leves y moderadas, esta evidencia, coincide con estudios donde el SGB tiene un impacto grave a largo plazo en el trabajo y la vida privada de los pacientes, incluso de 3 a 6 años después del inicio de la enfermedad. La recuperación puede ser lenta y llevar años. La discapacidad persistente se observa en 20 a 30% de los pacientes adultos, pero es menos común en los niños.

9. CONCLUSIONES

El Síndrome de Guillain-Barré, es una neuropatía monofásica inmunomediada caracterizada por la aparición aguda de debilidad predominantemente motora y es una causa común de parálisis respiratoria. Hay muchas variantes descritas con diferentes pronósticos y manifestaciones. En nuestro estudio comparativo de variables confirmamos que predominante al género masculino es más común sobre el femenino, la edad de los pacientes, el cual en el grupo de infección por el Virus Zika fueron de adultos mayores con edad promedio de $60,3 \pm 17$ años y en el grupo asociado al SARS-CoV2 indico que el promedio de edad estuvo $41,7 \pm$ años, Como antecedente en estos paciente se encontró patología autoinmune en el 7% de los casos de zika y de 51.3% en los casos de Covid19.

Los inicios de los síntomas neurológicos en los dos grupos se presentaron en una gran proporción entre la semana 1 y la semana 2. En los pacientes con diagnósticos de Zika se observó que el 50% de los casos, inicio síntomas a la primera semana, mientras que el otro 50% presento los síntomas neurológicos en la segunda semana, ninguno de ellos se presentó luego de la segunda semana, mientras el grupo de pacientes afectados por el SARS-CoV-2 la predilección fue iniciar síntomas entre la segunda y tercera semana incluso después de la cuarta, pero en términos comunes entre los dos grupos es la segunda semana.

En cuanto a la sintomatología inicial, los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y ZIKV presentaron infección respiratoria previa en ambos grupos, 37,8% para Covid-19 y 14% para ZIKV como único síntoma común en ambos grupos, particularmente en el grupo de pacientes con SARS-CoV-2 se puede observar un comportamiento tanto post-infeccioso como parainfeccioso ya que el 45% de pacientes al ingreso presentaron prueba positiva y posteriormente durante la estancia hospitalaria los pacientes positivos aumentaron al 59%, esto puede corresponder que un 14% de ellos presento un curso parainfeccioso durante la estancia hospitalaria. Respecto a las manifestaciones iniciales motoras una

particularidad llamativa ya que cada grupo presento una predilección distintiva siendo en el grupo de Zika predominio de la debilidad en 64% fue mixta (miembros inferiores y superiores distales) y en los casos de Covid-19 un 64,8% se les manifestó inicialmente en las extremidades inferiores distales.

En cuanto a la simetría de la debilidad en ambos grupos fue similar con más del 93% en ambos grupos, pero el compromiso de nervios craneales fue mayor en el grupo de ZIKV con un 86% mientras que en el grupo SARS-CoV-2 fue del 38%, el compromiso de los reflejos fue del 100% para ambos grupos siendo la arreflexia predominante en ambos grupos con 93% en ZIKV y 73% en Covid-19, con un porcentaje menor de Hiporreflexia de 7% y 27% respectivamente, el compromiso sensitivo no fue muy común en ambos grupos con una mínima predilección en el grupo ZIKV de 36% y de 32% en Covid-19, el dolor no fue un síntoma predominante ya que estuvo ausente en el 79% de los pacientes con ZIKV y en un 76% en el grupo de Covid-19, siendo el dolor lumbar el frecuente en el grupo Covid-19 con un 13%. La disautonomía una de las principales complicaciones de los pacientes con SGB no fue común para ambos grupos ya que el 72% de los pacientes con ZIKV y el 78% de Covid-19 no presentaron ninguna alteración y entre la que más se presento fue la arritmia 14% en el grupo ZIKV y pérdida del control de esfínteres (13,5%) en el grupo Covid-19.

Durante el estudio de estos pacientes presentaron disociación Albuminocitológica con predominio del grupo de ZIKV (86%) y 65% (Covid-19); a ambos grupos se les realizo tamizaje de otros patógenos infecciosos como causantes de la debilidad que en el grupo de Covid-19, en los cuales se destacan VIH, Citomegalovirus, VDRL, LYME, Epstein Barr, *Mycoplasma Pneumoniae*.

Una limitación que evidenciamos en la revisión en todos los grupos fue el alto porcentaje de pacientes a los cuales no se les realizo los anticuerpos Antigangliósidos y a quienes se les realizo el reporte fue negativo 36% en el ZIKV y 41% en el Covid-19, en los resultados de las electromiografías en los pacientes en ambos grupos el hallazgo más común fue el compromiso desmielinizante sensitivo-motor 46,1% (ZIKV) y mientras que

en el grupo Covid-19 los hallazgos fueron más cercanos entre las variantes (desmielinizante motora en 19%, el 13,5% de axonal sensitivo-motor y el 10,8% presento afectación axonal motora).

La variante más común en ambos grupos fue la variante AIDP (poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda con un 93% de los casos en Zika y 64,8% en Covid-19. Las pruebas para el diagnóstico de la presencia de los virus desencadenantes del síndrome *Guillain-Barré* se realizaron para ambos grupos de casos, para los casos de Zika la prueba diagnóstica en el 50% de los casos no se realizó, en los casos restantes el 21% resultaron positivos, mientras que en el 29% fue negativo.

Por otra parte, las Pruebas PCR para covid-19 en estancia hospitalaria, en un 59% fueron positivas, solo para el 19% de los casos resultó negativa y el 22% no se registra descripción de prueba PCR, un hallazgo poco habitual es la hiperintensidad de los nervios craneales en las neuroimágenes corroborado con solo el 7-8% de presentación para ambos grupos, lo que nos sugiere que no es de mucha ayuda realizar imágenes en el diagnóstico de la patología.

En cuanto a tratamiento en ambos grupos se prefirió el uso de la Inmunoglobulina Humana en un 64% para Zika y un 83,7% para Covid-19, a pesar de esta predilección, aun la plasmaféresis sigue siendo igual de efectiva, en cuanto al soporte ventilatorio mecánico invasivo fue mayor el grupo de pacientes Covid-19 con un 38% respecto al 21% en el Zikv.

Existe evidencia de mala calidad y escasa disponibilidad de estudios para consolidar la hipótesis de la relación entre SARS-CoV-2 y SGB, como si se documentó durante el brote de infección por el virus del Zika (ZIKV), ocurrido desde noviembre de 2015 hasta marzo de 2016, donde se observaron grupos de casos del síndrome de Guillain-Barré.(134)

A pesar de los múltiples reportes de Síndrome Guillain-Barré asociado a infección SARS-CoV-2, no podemos determinar una relación directa como agente causal del síndrome. Como si lo pudieron demostrar en ZIKV. Para confirmar que el SARS COV-2 es una

causa de SGB y no solo causa de una enfermedad leve y autolimitada, es necesario aumentar la vigilancia e intensificar la investigación epidemiológica y fisiopatológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Walling AD, Dickson G. Guillain-Barré syndrome. *Am Fam Physician*. 2013 Feb;87(3):191–7.
2. Laura Isabel Betancur Ocampo; Astrid Milena Bedoya ; Jaiberth Antonio Cardona-Arias. Relación entre síndrome de Guillain-Barré e infección por el virus Zika. *Arch Med*. 2016;12(3).
3. Zuberbühler P, Conti ME, León Cejas L, Maximiliano González F, Bonardo P, Miquelini A, et al. Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por COVID-19: revisión de casos publicados. *Rev Neurol*. 2021;72(06):203.
4. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):150–63.
5. Alter M. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S7-12.
6. Brasil P, Pereira JP, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M NR et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro: Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016;6(2).
7. World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204348/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf;jsessionid=7451A0AEE3A77C86C1BA757F5BA1E6FB?sequence=1. ZIKA SITUATION REPORT.
8. Susy Chang-Quezada EH. Síndrome de Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2. Una revisión narrativa. *Ciencia, Tecnol y Salud*. 7((3)):396–409.
9. Dash S, Pai AR, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome-challenges and needs. *Int J Neurosci*. 2015;125(4):235–40.
10. PAHO. <https://www.paho.org/es/temas/zika>. Zika. p. 1.

11. Esteban Molina A, Mata Martínez M, Sánchez Chueca P, Carrillo López A S, Val I. Sanjuan-Villarreal TA. Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por COVID-19. *Med Intensiva*. 2020;44((8)):513–4.
12. Roberts CM ,Levi M MM y co. COVID-19: un trastorno multisistémico complejo . *Br J Anaesth*. 2020;125:238–42.
13. Chen Z JWE. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(0):529–36.
14. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. *Antivir Res*. 130:69–80.
15. DICK GW CSHI. Aislamientos y especificidad serológica. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5):509–20.
16. FN. M. Virus del Zika: un informe sobre tres casos de infección humana durante una epidemia de ictericia en Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1954;48(2):139–45.
17. Baba SS FAO. Estudios preliminares sobre el uso de técnicas inmunoabsorbentes en fase sólida para la detección rápida de IgM del virus de Wesselsbron (WSLV) por inhibición de la hemaglutinación. *Infect Dis Comp Immunol Microbiol*. 22(1):71–9.
18. Hogendorf A, Stanczyk-Przyluska A, Sieniowicz-Luzencyk K, Wiszniewska M, Arendarczyk J, Banasik M et al. Is there any association between secretory IgA and lactoferrin concentration in mature human milk and food allergy in breastfed children. *Med Wieku Rozw*. 2013;17(1):47–52.
19. OMS. [The-history-of-zikavirus/www.who.int/news-room/feature-stories/detail/](http://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/). 2016;
20. Campos GS BAS. Brote de virus Zika, Bahía, Brasil. *Emerg Infect Dis*. 21((10)):1885-6.
21. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI SCL. Primer informe de transmisión

- autóctona del virus del Zika en Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110(4):569-72.
22. Hennessey M, Fischer M SJ. Zika Virus Spreads to New Areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 65((3))::55-8.
 23. Citil Dogan A, Wayne S, Bauer S, Ogunyemi D, Kulkarni SK, Maulik D et al. The Zika virus and pregnancy: evidence, management, and prevention. J Matern Neonatal Med. ;30((4))::386-96.
 24. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, Guzman H, Tesh RB WSG characterization of Z virus strains: geographic expansion of the A lineage. P. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. LoS Negl Trop Dis. 2012;6((2))::e1477.
 25. Miner JJ DM. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. Cell Host Microbe. ;21((2))::134-42.
 26. Plourde AR BEA. Literature Review of Zika Virus. Emerg Infect Dis. 22((7))::1185-92.
 27. Aliota MT, Caine EA, Walker EC, Larkin KE, Camacho E OJ. Characterization of Lethal Zika Virus Infection in AG129 Mice. PLoS Negl Trop Dis. 10((4))::e0004682.
 28. Hills SL, Fischer M PL. Epidemiology of Zika Virus Infection. J Infect Dis 017 Dec 16;216(suppl_10)S868-74. 216((suppl_10))::S868-74.
 29. GW. D. Virus Zika. II. Patogenicidad y propiedades físicas. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46:521-34.
 30. Diagne CT, Diallo D, Faye O, Ba Y, Faye O GA et al. Potencial de Aedes spp. De Senegal seleccionadas. mosquitos (Diptera: Culicidae) para transmitir el virus del Zika. BMC Infect Dis. 2015;15:492.
 31. Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, Andau M, Spielman A GD. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. Am J Trop Med Hyg. 64(5-6)::310.
 32. Zé-Zé L, Prata MB, Teixeira T, Marques N, Mondragão A, Fernandes R, Saraiva da Cunha J AM. Zika virus infections imported from Brazil to Portugal, 2015. IDCases

2. ;4:46-9.
33. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, Oestereich L, Cadar D, Muñoz-Fontela C, Bartoloni A S-CJ. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol.* (63)::32-5.
 34. Brasil P, Calvet GA SA et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004636.
 35. Musso D NEC-L. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 20((10)):O595-6.
 36. Agumadu VC RK. Zika Virus: A Review of Literature. *Cureus.* ;10((7))::e3025–e3025.
 37. Chen LH HD. Zika Virus: Rapid Spread in the Western Hemisphere. *Ann Intern Med.* (164):613–5.
 38. Morel Ayala Z, Greco J. Enfermedad de Kawasaki. Revisión de la literatura. *Pediatría (Asunción).* 2014;41(3):223–34.
 39. Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, Speer SD, Smith ARY, Goo L, et al. Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype. *Cell Rep.* 2016;16(6):1485–91.
 40. Dai L, Song J, Lu X, Deng Y-Q, Musyoki AM, 43. Dai L, Song J, Lu X, Deng Y-Q, Musyoki AM, Cheng H et al. Structures of the Zika Virus Envelope Protein and Its Complex with a Flavivirus Broadly Protective Antibody. *Cell Host Microbe.* 2016;19((5))::696–704.
 41. Sapparapu G, Fernandez E, Kose N, Cao B, Fox JM, Bombardi RG et al. N human. Antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature.* 2016;540((7633))::443–7.
 42. Atif M, Azeem M, Sarwar MR BA. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection.* 2016;44((6))::695–705.

43. <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>.
44. <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>.
45. Burrell C., Howard C. M. ; P E. Fenner and White's Medical Virology 5th Edición. 2016. 1p p.
46. Hu, B., Guo, H., Zhou P et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev. Microbiol 19,. :141–154.
47. Kramer A. SIK. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006;6:130.
48. Francisco Javier Díaz-Castrillón AIT-M. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. 2020;24(3).
49. Roland Mojica. Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: a review.”. Med Fam Semer. 2020;46(Supplement 1):65–77.
50. Irlanda Alvarado Amador,* Jessica Bandera Anzaldo LECB, Romero GFP, García AA. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Lat Infect Pediatr. 2020;33((s1):):s5–9.
51. Kampf G., Todt D. PSSP. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020;
52. Bai Y, Yao L, Wei T et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA. 323((14)):1406–1407.
53. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. ZJH. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395((10223)):497–506.
54. Salud OM de la. Vigilancia mundial de la infección humana por el nuevo coronavirus (2019-nCoV). 2020.
55. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. J Infect Public Heal. ;13((5)):667–73.
56. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China:

- a descriptive study. *Lancet* (London, England). ;395((10223))::507–13.
57. Peiris JSM GYY. Síndrome respiratorio agudo severo. *Nat Med.* 2004;10((12))::S88-S97.
 58. Ali M. Zaki, M.D., Ph.D., Sander van Boheemen, M.Sc., Theo M. Bestebroer, B.Sc., Albert D.M.E. Osterhaus, D.V.M., Ph.D., and Ron A.M. Fouchier PD. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 367:1814–20.
 59. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ, Butt KM, Wong KL, Chan KW, Lim W, Shortridge KF, Yuen KY, Peiris JS PL. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Sci .* ;302((5643))::276-8.
 60. Brennan G, Kitzman JO, Rothenburg S, Shendure J GA. Adaptive gene amplification as an intermediate step in the expansion of virus host range. *Pathog, PLoS .* 13;(10(3))::e1004002.
 61. Dabanch J. BASIC INFORMATION ABOUT EPIDEMIOLOGY, ORIGIN SOURCE, STRUCTURE AND PATHOGENICITY OF SARS-COV-2 FOR CLINICIANS. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2021;32:14–9.
 62. Cruz-Durán Alejandro* F-GNE. Fisiopatología de la COVID-19. *LUX MEDICA.* 2021;31–28.
 63. Chaolin Huang 1, Yeming Wang 2, Xingwang Li 3, Lili Ren 4, Jianping Zhao 5, Yi Hu 6, Li Zhang 1, Guohui Fan 7, Jiuyang Xu 8, Xiaoying Gu 7, Zhenshun Cheng 9, Ting Yu 1, Jiaan Xia 1, Yuan Wei 1, Wenjuan Wu 1, Xuelei Xie 1, Wen Yin 6, Hui Li 2, Min Liu 10, BC 15. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* ;395((10223))::497-506.
 64. Qun Li, M.Med., Xuhua Guan, Ph.D., Peng Wu, Ph.D., Xiaoye Wang, M.P.H., Lei Zhou, M.Med., Yeqing Tong, Ph.D., Ruiqi Ren, M.Med., Kathy S.M. Leung, Ph.D., Eric H.Y. Lau, Ph.D., Jessica Y. Wong, Ph.D., Xuesen Xing, Ph.D., Nijuan Xiang, M.Med. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel

- Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–207.
65. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, et al. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci.* 2020/05/12. 2020 Jun;41(6):1351–4.
 66. Di Nardo M, van Leeuwen G, Loreti A, Barbieri MA, Guner Y, Locatelli F et al. A literature review of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV2) infection in neonates and children. *Pediatr Res* 2. 2021;(5):(1101–8).
 67. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M PL. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem.* 66((4))::549-555.
 68. Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465–469.
 69. He, X., Lau, E.H.Y., Wu P et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:672–675.
 70. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC HP. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* ;53((3))::404-412.
 71. Lasso FA, Zamora Bastidas TO, Andrés J, García P, Idrobo BD, Médica C. Cryptococcal cerebellitis in no-VIH patient Cerebelitis criptococócica en paciente VIH negativo. *Colomb Med.* 2017;48(48):94–7.
 72. Tian Y, Rong L, Nian W HY. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* . ;51((9))::843-851.
 73. Forni G, Mantovani A, Forni G, Mantovani A, Moretta L, Rappuoli R et al. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2021;28((2))::626–39.
 74. S. J. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature.* 579((7798))::321–2.

75. Sansone P, Giaccari LG, Aurilio C, Coppolino F, Esposito V, Fiore M, et al. Post-infectious guillain–barré syndrome related to sars-cov-2 infection: A systematic review. *Life*. 2021;11(2):1–16.
76. Abolmaali M, Heidari M, Zeinali M, Moghaddam P. Guillain-Barré syndrome as a parainfectious manifestation of SARS-CoV-2 infection: A case series. *J Clin Neurosci* 2021. 2021;83:119–22.
77. 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* [Internet]. 2019;15(11):671–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>
78. KC. WE. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2007;92((3)):467–79.
79. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717–27.
80. Laparidou D, Curtis F, Akanuwe J, Jackson J, Hodgson TL, Siriwardena AN. Patients’ experiences and perceptions of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-synthesis of qualitative research. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(2 February):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245826>
81. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2016;12(11):1175–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1193006>
82. Jacobs BC, Rothbarth PH, Van Der Meche FG, Herbrink P, Schmitz PI DKME. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a casecontrol study. *Neurology*. 1998;51((4)):1110-5.
83. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: Following the path of dengue and chikungunya? *Lancet* [Internet]. 2015;386(9990):243–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61273-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61273-9)
84. Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, Speer SD, Smith ARY, Goo L, Platt DJ, Mascola

- JR, Graham BS, Mulligan MJ, Diamond MS LJP. Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype. *Cell Rep.* 2016;16((6)):1485-1491.
85. Ansar V, Valadi N. Guillain-Barré Syndrome. *Prim Care - Clin Off Pract [Internet]*. 2015;42(2):189–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2015.01.001>
 86. Madariaga MLL, Shanmugarajah K, Michel SG, Villani V, LaMuraglia GM, Torabi R et al. Immunomodulatory strategies directed toward tolerance of vascularized composite allografts. *Transplantation.* ;99((8))::1590–7.
 87. Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):467–79.
 88. Phillips Morales Ó. Actualización en el Síndrome de Guillain-Barré. *Rev Medica Sinerg.* 2019;4(11):e290.
 89. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(8):469–82.
 90. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr;336(7650):924–6.
 91. Rajdev K, Victor N, Buckholtz ES, Hariharan P, Saeed MA, Hershberger DM, et al. A Case of Guillain-Barré Syndrome Associated With COVID-19. *J Investig Med high impact case reports.* 2020;8:2324709620961198.
 92. Khalifa M, Zakaria F, Ragab Y, Saad A, Bamaga A, Emad Y, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection and Coronavirus Disease 2019 in a Child. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Sep;9(4):510–3.
 93. Assini A, Benedetti L, Di Maio S, Schirinzi E, Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barrè syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. Vol. 41, *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical*

- Neurophysiology. Italy; 2020. p. 1657–8.
94. Tiet MY, AlShaikh N. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK. *BMJ Case Rep.* 2020 Jul;13(7):e236536.
 95. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(26):2574–6.
 96. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci.* 2020;77:230–2.
 97. Frank CHM, Almeida TVR, Marques EA, de Sousa Monteiro Q, Feitoza PVS, Borba MGS, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient. *J Trop Pediatr.* 2021 Jun;67(3).
 98. 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.* 2020/07/27. 2021 Feb;93(2):766–74.
 99. R. HELBOK ET AL. Guillain-Barre syndrome in a patient with antibodies against SARS-COV-2. *Eur J Neurol.* 2020;1754–6.
 100. Elie Naddaf M, Ruple S, Laughlin M, Christopher J, Klein M. Guillain-Barré Syndrome in a Patient With Evidence of Recent SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1797–809.
 101. Marta-Enguita J, Rubio-Baines I, Gastón-Zubimendi I. Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2 TT - Síndrome de Guillain-Barré fatal tras infección por el virus SARS-CoV-2. *Neurologia.* 2020/04/18. 2020 May;35(4):265–7.
 102. 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 Jun 1;25(2):204–7.

103. Su XW, Palka S V, Rao RR, Chen FS, Brackney CR, Cambi F. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle Nerve*. 2020/06/01. 2020 Aug;62(2):E48–9.
104. doardo Agosti corresponding authoEr AG, D'Amore F, Vinacci G, Sergio Balbi 1 and Davide Locatelli1. Guillain-Barrè syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. *Neurol Sci*. 42(2):: 607–612.
105. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Vol. 19, *The Lancet. Neurology*. 2020. p. 383–4.
106. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020/04/15. 2020 Jun;76:233–5.
107. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020 Apr;7(4):e741.
108. 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*. 2020/04/24. 2020 Jul;267(7):1877–9.
109. El Otmani H, El Moutawakil B, Rafai M-A, El Benna N, El Kettani C, Soussi M, et al. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence! *Rev Neurol (Paris)*. 2020/04/24. 2020 Jun;176(6):518–9.
110. Coen M, Jeanson G, Culebras Almeida LA, Hübers A, Stierlin F, Najjar I, et al. Guillain-Barré syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020/04/28. 2020 Jul;87:111–2.
111. Camdessanche J-P, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2020/04/15. 2020 Jun;176(6):516–8.
112. Ahmed Virani, Rabold E, Hanson At, Aaron Haag, Rawiya Elrufay, c Tariq Cheema, a Marvin Balaan a and NB. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*. 2020;20:e00771.

113. Riva N, Russo T, Falzone YM, Strollo M, Amadio S, Del Carro U, et al. Post-infectious Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection: a case report. *J Neurol*. 2020/05/26. 2020 Sep;267(9):2492–4.
114. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, Nemoz B, Morand P, Baicry F, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020 May;7(5):e785.
115. do Rosário MS, de Jesus PAP, Vasilakis N, Farias DS, Novaes MAC, Rodrigues SG, et al. Guillain-Barré Syndrome After Zika Virus Infection in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2016/09/19. 2016 Nov;95(5):1157–60.
116. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F, Baudouin L, Mallet H P, Musso D GF. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French. *Euro Surveill*. 2013;19(9):pii=20720.
117. Fabrizius RG, Anderson K, Hendel-Paterson B, Kaiser RM, Maalim S, Walker PF. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in a Traveler Returning from Guyana. *Am J Trop Med Hyg*. 2016/10/17. 2016 Nov;95(5):1161–5.
118. Wright JK, Castellani L, Lecce C, Khatib A, Bonta M, Boggild AK. Zika Virus-Associated Aseptic Meningitis and Guillain–Barre Syndrome in a Traveler Returning from Latin America: a Case Report and Mini-Review. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(1):3.
119. Langerak T, Yang H, Baptista M, Doornekamp L, Kerkman T, Codrington J, et al. Zika Virus Infection and Guillain–Barré Syndrome in Three Patients from Suriname. *Front Neurol*. 2016;7:233.
120. Zambrano H, Waggoner JJ, Almeida C, Rivera L, Benjamin JQ, Pinsky BA. Zika Virus and Chikungunya Virus CoInfections: A Series of Three Cases from a Single Center in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 2016/07/11. 2016 Oct;95(4):894–6.
121. Akrami KM, de Nogueira BMF, do Rosário MS, de Moraes L, Cordeiro MT, Haddad R, et al. The re-emergence of Zika in Brazil in 2020: a case of Guillain Barré Syndrome during the low season for arboviral infections. *J Travel Med*. 2020

Nov;27(7).

122. Rozé Benoît, Najioullah Fatiha, Fergé Jean-Louis, Apetse Kossivi, Brouste Yannick, Cesaire Raymond, Fagour Cédric, Fagour Laurence, Hochedez Patrick, Jeannin Séverine, Joux Julien, Mehdaoui Hossein, Valentino Ruddy, Signate Aïssatou, Cabié André on behalf of the GZWG. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(9):pii=30154.
123. Sanchez Silva GL, Carrillo DA, Moncayo Alvarado H. Fiebre Zika y síndrome de Guillain-Barré. Presentación de 2 casos. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2016;16(3):238–41.
124. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2021 Mar;397(10280):1214–28.
125. María Guimaraes Rocha, Brucki SD, Lima AA de SC, Poti ÚW. Características epidemiológicas del síndrome de Guillain-Barré en São Paulo, Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 4AD;62(1).
126. Esposito, S., & Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):96-101.
127. Hills SL, Fischer M, Petersen LR. Epidemiology of Zika Virus Infection. *J Infect Dis.* 2017 Dec;216(suppl_10):S868–74.
128. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya J GM. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2016;12(11):1175–89.
129. Nanda SK, Jayalakshmi S, Ruikar D, Surath M. Twelfth cranial nerve involvement in Guillain Barre syndrome. *J Neurosci Rural Pract.* 2013 Jul;4(3):338–40.
130. Singhal V, Bhat KG. Guillain-Barre syndrome with hyperreflexia: A variant. *J Pediatr Neurosci.* 2011 Jul;6(2):144–5.
131. Mulroy E, Anderson NE. Altered mental status in “Guillain-Barré syndrome” –a noteworthy clinical clue. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Dec;7(12):2489–507.
132. Rath J, Zulehner G, Schober B, Grisold A, Krenn M, Cetin H, et al. Cerebrospinal

- fluid analysis in Guillain–Barré syndrome: value of albumin quotients. *J Neurol.* 2021;268(9):3294–300.
133. Mishu B, Ilyas AA, Koski CL et al . Evidencia serológica de infección previa por *Campylobacter jejuni* en pacientes con síndrome de Guillain-Barré. *Ann Intern Med.* 1993;(118):947–53.
134. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1513–23.