

Síndrome de Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2. Una revisión narrativa

Guillain-Barré Syndrome in patients with a history of epidemic virus of Zika virus and SARS-CoV-2. A narrative review

Susy Chang-Quezada, Elisa Hernández

¹Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: susychang20145@gmail.com

Recibido: 09 de agosto 2020 / Revisión: 22 de septiembre 2020 / Aceptado: 03 de noviembre 2020

Resumen

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una neuropatía periférica autoinmune que ha sido asociado recientemente con las infecciones de los virus del Zika (ZIKV) y el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El objetivo de esta revisión es describir la importancia de la actualización de los avances sobre SGB, la incidencia, autoinmunidad, fisiopatología, genética, diagnóstico, tratamiento y su pronóstico. Para ello, se realizó una revisión de la literatura de los mecanismos que presenta SGB secundarios a los virus epidémicos ZIKV y SARS-CoV-2. Fue revisada la base de datos de NCBI, NEJMc, JAMA, PubMed, NSR y Google Scholar e incluyeron 61 artículos relacionados con estas patologías. Las alteraciones genéticas y epigenéticas producidas por ZIKV y SARS-CoV-2 en el sistema neurológico, contribuyen a la aparición del SGB, caracterizado por ser de inicio agudo y subagudo, produce debilidad ascendente y progresiva en extremidades superiores e inferiores, arreflexia, pérdida de sensibilidad, insuficiencia respiratoria, disociación albumino citológica, cuadriplejía e incluso, la muerte. Durante los últimos años, han surgido varias investigaciones que relacionan el SGB con la infección de ZIKV y SARS-CoV-2. Se han realizado análisis moleculares, histológicos y epidemiológicos que explican dicha relación. La revisión presenta una recopilación de varios artículos y casos que explican cómo están relacionadas las infecciones víricas y las consecuencias crónicas que pueden presentarse en el sistema nervioso.

Palabras claves: Enfermedad autoinmune, síndrome agudo respiratorio severo, anticuerpos antigangliósidos, neuropatía

Abstract

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune peripheral neuropathy that has recently been associated with Zika virus (ZIKV) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections. The objective of this review is to describe the importance of updating advances on GBS, incidence, autoimmunity, pathophysiology, genetics, diagnosis, treatment, and prognosis. To do this, a literature review of the mechanisms that GBS presents secondary to epidemic viruses, ZIKV and SARS-CoV-2, was carried out. The NCBI, NEJMc, JAMA, PubMed, NSR and Google Scholar database was reviewed and 61 articles related to these pathologies were included. Genetic and epigenetic alterations produced by ZIKV and SARS-CoV-2 in the neurological system contribute to the appearance of GBS, characterized by being of acute and subacute onset, producing ascending and progressive weakness in upper and lower extremities, areflexia, loss of sensitivity, respiratory failure, cytological albumine dissociation, quadriplegia and even death. In recent years, several investigations have emerged linking GBS to ZIKV and SARS-CoV-2 infection. Molecular, histological and epidemiological analyzes have been carried out to explain this relationship. The review presents a compilation of several scientific articles and cases that explain the way in which viral infections are linked and the chronic consequences that can occur in the nervous system.

Keywords: Autoimmune disease, severe acute respiratory syndrome, anti-ganglioside antibodies, neuropathy

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) conocido como poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda de tipo desmielinizante, es una de las neuropatías más frecuentes de evolución rápida y potencialmente fatal. Tiene la característica epidemiológica de presentarse en 1/1,000 personas (Dash et al., 2015). El cuadro es más común en hombres que en mujeres en una relación de 1.5:1 (Jasti et al., 2016). La variante del síndrome de Miller Fisher (SMF) es menor de 1 millón de personas (Guisset et al., 2016).

El SGB, es una enfermedad autoinmune de inicio agudo y progresión rápida a cuadriparesia flácida, arreflexia, con o sin déficit de los nervios craneales con predominio de parálisis facial (Muñoz et al., 2017). Debemos diferenciar que la parálisis flácida es un tipo de parálisis en la cual el músculo se torna laxo y blando, no resistiendo a un estiramiento pasivo, lo que da lugar a una debilidad extrema y la pérdida completa de los reflejos tendinosos y cutáneos. Al definir la localización de la debilidad muscular ayudará al diagnóstico si la debilidad distal sugiere una neuropatía como el SGB que es de tipo inmunitario y electrofisiológicamente es una variante axonal con un proceso desmielinizante. Los primeros síntomas del síndrome de Guillain-Barré son debilidad y parestesias de miembros inferiores seguidos de una diplejía facial, ataxia, tetraparesia o tetraplejía flácida generalizada. La patogénesis implica una respuesta desencadenada por una infección, inmunización o procedimiento quirúrgico. El diagnóstico clínico ha sido en gran medida a través del electro diagnóstico y por laboratorio inmunológico (Dash et al., 2015). Sin embargo, se especula que los trastornos son causados por la autoinmunidad a las proteínas ubicadas en el nodo de Ranvier o componentes de la mielina de los nervios periféricos. No se han identificado anticuerpos asociados a la enfermedad para todos los trastornos, debido a los numerosos subtipos de neuropatías inmunomediadas (Kieseier et al., 2018).

Se tiene documentado que en diferentes partes del mundo SGB tiene una clínica de signos y síntomas similares. Por lo que el 32.1% de los pacientes que presentaron esta patología, debieron ser cambiados o retirados de sus de sus trabajo por las secuelas neurológicas que presentaron y el 21.43% debió modificar sus actividades de tiempo libre (Silva et al., 2020). A nivel mundial ha causado muchos casos con secuelas y fallecidos. En 2011 se estimó por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados

Unidos que la incidencia del SGB en todo el mundo era 0.89-1.89 casos/100,000 habitantes/año, con predominio del género masculino de 1.78:1. El aumento en el número de casos de SGB durante el brote de virus de Zika (ZIKV) en las Américas proporciona evidencia epidemiológica del vínculo entre la infección por ZIKV y el SGB (Carod-Artal, 2018).

Entre 2015 y 2016, surgieron grupos de SGB poco después del brote de ZIKV en las Américas, en un patrón que destacó una asociación temporal y geográfica entre los casos de SGB y la transmisión del ZIKV (Rebolledo-García et al., 2018). Clínicamente predominó entre las regiones afectadas por la epidemia, pero el espectro de enfermedades neurológicas en los adultos parece más amplio, ya que también se han informado casos de encefalopatía, encefalitis, meningitis, mielitis y convulsiones. Se ha descrito un perfil temporal para-infeccioso de SGB asociado a ZIKV en estudios clínicos, lo que sugiere un efecto neuropático viral directo. Se consideran cambios genéticos virales adaptativos e interacciones inmunológicas con otros flavivirus circulantes y otros factores (Muñoz et al., 2017).

Por su parte, para el SARS-CoV-2, durante la pandemia mundial de COVID-19 que se vive en este momento, se han documentado varios casos de SGB secundario a SARS-CoV-2, siendo un total de 10 pacientes, ocho masculinos y dos femeninos. El primer caso documentado fue el caso de un paciente masculino de Wuhan, en diciembre 2019, seguido de los casos de Francia, Irán e Italia, así como de las dos pacientes femeninas entre enero y marzo 2020 (Virani et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Estos datos epidemiológicos dejan claro que existe una relación entre el ZIKV y el SARS CoV-2 y el aumento de casos del SGB. Derivado que SGB es una poliradiculoneuropatía inflamatoria inmune de tipo desmielinizante, se desencadena por múltiples estímulos antigénicos, principalmente por infecciones víricas, bacterianas o vacunas. SGB es una parálisis motora ascendente con arreflexia y disociación albumino citológica en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, no es un fenómeno totalmente comprendido, por lo que es necesario seguir realizando investigaciones acerca del tema y recopilar la información más pertinente que permita desarrollar metodologías preventivas que reduzcan el daño al sistema nervioso por parte de ambos virus. Para el desarrollo de esta revisión se consultó la base de datos de NCBI, NEJMc, JAMA, PubMed, NSR y Google Scholar, se detectaron 61 artículos, de

los cuales 55 fueron revisados y analizados. Se revisaron los últimos 10 años, sobre la presentación de esta enfermedad en base a sus antecedentes históricos, epidemiológicos, la respuesta del sistema inmunológico ante ambos virus y su diagnóstico.

Contenido

Virus del Zika (ZIKV)

El ZIKV es un arbovirus, transmitido por artrópodos y es miembro del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, los ZIKV están envueltos, son icosaédricos y contienen un genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario y no segmentado, que codifica tres proteínas estructurales y siete no estructurales que se expresan como una sola poliproteína que posteriormente se divide. El ARN genómico del Zika se replica en el citoplasma de las células huésped infectado. El virus permaneció oscuro, con algunos casos humanos confinados a África y Asia. Existen dos linajes del ZIKV, africano y asiático. La cepa asiática causó brotes en Micronesia en 2007 y en la Polinesia Francesa en 2013-2014. A partir de aquí, el virus se propagó a Brasil, documentado con el primer informe de transmisión autóctona de ZIKV en las Américas en marzo de 2015 (White et al., 2016). Se incluye otros patógenos humanos a nivel mundial como el virus del dengue (DENV), el virus de la fiebre amarilla (VFA), el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (VETG).

En la actualidad se hacen estudios del genoma del VNO 3' y 5', se han identificado secuencias que forman la interacción ARN-ARN de larga distancia requerida para el inicio de la hebra negativa y se han mapeado los sitios de contacto en el bucle de ARN de 5' para NS5 (Brinton, 2014).

El ZIKV es un virus envuelto con un genoma de ARN simple de sentido positivo de aproximadamente 10.7 kb de longitud con dos regiones no codificantes flanqueantes (5' y 3'NCR) y un solo marco de lectura, que codifica para una poliproteína de 3,419 residuos de aminoácidos, 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2BNS3-NS4A-NS4B-NS5-3' que se escinde en la cápsida (C), precursor de membrana (prM), envelope (E) y siete proteínas no estructurales (NS), de las cuales las más conservadas son NS1, NS3 y NS5. Las proteínas NS2A, NS2B, NS4A y NS4B son pequeñas e hidrofóbicas. (Pimenta-Rodríguez et al., 2016; Kuno & Chang, 2007).

ZIKV es miembro del grupo de virus Spondweni dentro del grupo de flavivirus transmitidos por mosquitos, estando estrechamente relacionado con los cuatro serotipos del DENV, con aproximadamente un 43% de identidad de aminoácidos en la poliproteína viral y en el ectodominio de E (González-Collantes, 2017).

Las cepas de ZIKV aisladas de humanos o mosquitos durante 1947-2014, se clasificaron mediante análisis de secuencia de nucleótidos en dos genotipos; africano y asiático. Las cepas epidémicas del ZIKV (aisladas durante 2007-2016) pertenecen al genotipo asiático. El linaje asiático ZIKV reemergente que se introdujo en la Polinesia Francesa en 2014 y luego se extendió a Brasil y América probablemente surgió de un fundador viral común, que comparte una homología de secuencia de nucleótidos >98% y exhibe una mayor neurovirulencia que el linaje asiático de Yap descrito en 2007. Sin embargo, los cambios genéticos en el genoma viral o las sustituciones de aminoácidos en las proteínas virales no pueden explicar el cambio en la neurovirulencia del genotipo asiático, desde la enfermedad leve inducida en la población de Yap hasta el aumento dramático de las complicaciones neurológicas asociadas con el ZIKV en las Américas (González-Collantes, 2017).

En mayo de 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó sobre la primera transmisión local del ZIKV en la región de las Américas, con casos autóctonos identificados en Brasil (Maluca et al., 2015). La situación epidemiológica del ZIKV (en mayo de 2015) registró 47 países/territorios de las Américas que confirmaron casos autóctonos de la infección y 23 países confirmaron casos de microcefalia en el 2016. Durante el brote en la región de la Polinesia Francesa de 2014, se reportaron 42 casos de SGB secundario a ZIKV. Posteriormente Brasil, Colombia, El Salvador, Surinam y Venezuela reportaron un aumento del SGB (Muñoz et al., 2017).

Dentro de las vías de transmisión observadas por el ZIKV se encuentran la transmisión propiamente del virus por vector, por transfusión sanguínea, transmisión sexual y la transmisión materna fetal con manifestación clínica de la microcefalia. En Colombia una epidemia que inició en septiembre de 2015 y terminó el 23 de enero de 2016 produjo 20,297 casos de los cuales 1,050 fueron confirmados por laboratorio, 17,115 fueron confirmados por clínica y 2,132 casos fueron solamente sospechosos (Rodríguez y Willamil, 2016). El 26 de junio del 2018 se presentaron datos en la Conferencia Anual de la Sociedad de Teratología, se indicó que la etiología de la microcefalia y los de-

fectos del sistema nervioso central (SNC) durante la epidemia de Zika en Colombia; el estudio diseño los datos clínicos para casos de microcefalia y/o defectos del SNC notificados nacionalmente entre 2015 y 2017. Se analizaron infecciones congénitas y anomalías cromosómicas. Se clasificaron en teratogénicas, genéticas, multifactoriales y desconocidas. Se los casos ingresados al estudio como potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV, se obtuvo 858 casos, respaldados con el diagnóstico de microcefalia o defectos del SNC. De estos, 124 (24.7%) tuvieron evidencia fuerte, 232 (46.1%) moderada, 147 (29.2%) limitado. Los otros 355(41.4%), se atribuyeron a otras como sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes virus 1 y 2, desconocido 265 (30.9%) y multifactorial 42 (4.9%). Se llegó a la conclusión que el 58% de los casos de microcefalia y/o defectos del SNC fueron potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV (Shapiro-Mendoza et al., 2017).

A partir de su etiología se clasificaron en teratogénicas, genéticas, multifactoriales y desconocidas. De los casos ingresados al estudio como potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV, se obtuvo 858 casos respaldados con el diagnóstico de microcefalia o defectos del SNC. De estos, 124 (24.7%) tuvieron evidencia fuerte, 232 (46.1%) moderada, 147 (29.2%) limitado. Los otros 355 (41.4%) se atribuyeron a otras como sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes virus 1 y 2, desconocido 265 (30.9%) y multifactorial 42 (4.9%). Se llegó a la conclusión que el 58% de los casos de microcefalia y/o defectos del SNC fueron potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV (Shapiro-Mendoza et al., 2017).

En otro estudio realizado en las Islas Vírgenes de Estados Unidos, entre el 19 al 24 marzo del 2018, se organizó una brigada en las islas de St. Thomas y St. Croix para realizar exámenes a los bebés nacidos de madres con evidencia de laboratorio de exposición al ZIKV durante el embarazo. Por la falta de especialistas, los costos de los exámenes y la complejidad de hacer visitas dentro y fuera de las islas, hizo que las brigadas brindaran la visita de neurólogos pediátricos, audiólogos pediátricos y pediatras del desarrollo. Se visitó tres a cuatro veces por año, se evaluaron a 88 lactantes, 23 (26.1%) era de St. Croix, 65 (73.9%), 53 (60.2%) eran varones, 35 (39.8%) eran mujeres, por edad, de 0-2 meses 8 (9.1%), 3-6 meses 18 (20.5%), 7-12 meses 40 (45.4%), y de 13-24 meses 22 (25.0%) (Hillman et al., 2018).

Dentro de los hallazgos que se han encontrado están la microcefalia, con una medida ajustada para

la edad gestacional y sexo, medición que se hace al nacimiento, dentro de las 2 semanas de vida, o bien con pérdida de embarazo con más de tres desviaciones estándar por debajo de la media basada en ultrasonido o circunferencia de la cabeza del feto menor que desde que el tercer percentil, que van desde los 22 cm de perímetro cefálico, anormalidades cerebrales, microcefalia, calcificaciones intracraneales, anormalidades del cuerpo calloso, formación cortical anormal, pie zambo, displasia congénita de cadera, sordera congénita, defectos del tubo neural, anomalías oculares, cataratas, calcificaciones intraoculares, microftalmia o enoftalmia, atrofia del nervio óptico, artrogriposis (contractura articular), atrofia cerebral, ventriculomegalia, hidrocefalia y anomalías cerebelosas por estudios de radio imágenes (Honein et al., 2017).

En julio de 2015, el estado de Bahía, Brasil, informó 42 casos de SGB, de los cuales el 42% tenía antecedentes consistentes con infección por ZIKV. Según estudios epidemiológicos, en 2016 la incidencia estimada de SGB aumentó entre 2.0 y 9.8 veces en siete países de las Américas afectados por la epidemia de ZIKV (Dos Santos et al., 2016).

En Colombia, antes de la introducción del ZIKV, la frecuencia promedio de SGB era de 242 casos/año, lo que equivale a una incidencia de 0.49 casos/100,000 habitantes/año. Entre noviembre de 2015 y marzo de 2016, Colombia notificó 320 casos de SGB, lo que representa un aumento del 211% en la incidencia de SGB en comparación con la incidencia antes de la introducción del ZIKV. Hubo clara evidencia de una asociación temporal entre la epidemia de ZIKV y el marcado aumento en el número de casos de SGB en este país (Shapiro-Mendoza et al., 2017). Se ha relacionado ZIKV, como un trastorno neurológico donde aumentaron los casos por la transmisión de la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, dando como consecuencia su relación con microcefalia y SGB, así como síntomas de conjuntivitis, artralgia, erupción cutánea, fiebre y dolor muscular (Shapiro-Mendoza et al., 2017).

En estudios realizados de la incidencia de SGB en las Américas se pudieron documentar 9,853 casos sin contar Guatemala, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, México, Estados Unidos y otros países de América del Sur. La OMS indica que para 2013 y 2014, hay un brote de 42 casos en la Polinesia Francesa que dieron positivos a dengue y a ZIKV. Los antecedentes anuales de Índice Regional (IR) de SGB en América Latina oscilaron entre 0.40 en Brasil y 2.12/100,000 en Chile. El IR anual agrupado en el Caribe fue 1.64 (IC 95% 1.29-2.12, $I^2 < 0.01$, $p = 0.44$). Durante la epidemia

de ZIKV, los IR de SGB variaron de 0.62/100,000 en México a 9.35/100,000 en Martinica. El SGB aumentó 2.6 (IC 95% 2.3-2.9) veces durante ZIKV y 1.9 (IC 95% 1.1-3.4) veces durante brotes de Chikunkunya sobre las tasas de fondo (Capasso et al., 2019).

Los resultados del examen postmortem de pacientes con SGB, indican desmielinización del nervio ciático y craneal IV, lo que proporciona evidencia de una polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda. Se considera en este estudio que la fisiopatología fue mediada por anticuerpos sin Neurotropismo. El hallazgo fue de un infiltrado linfocítico mononuclear perivascular y pérdida leve de mielina asociada. En el análisis de coloración de Inmuno Histoquímica para CD68 fueron positivas por inmunohistoquímica con abundantes macrófagos (Dirlikov et al., 2018).

En mayo del año 2015 se presentaron los primeros casos de transmisión autóctona de ZIKV en Brasil, seguido de esto fueron detectados diversos casos en Colombia, El Salvador, Guatemala, Paraguay, Surinam y Venezuela. En México fue reportado el primer caso de zika en noviembre del año 2015 en un paciente con residencia en Nuevo León, quien no había realizado ningún viaje a lugares donde circula el vector ni contacto con casos confirmados de zika ((Ortega et al., 2017).

El primer caso documentado de ZIKV en Guatemala se registró en la semana epidemiológica No. 46 del 2015 (15 al 21 de noviembre) en un paciente masculino de 26 años de edad, originario y residente del departamento de Zacapa, positivo a RT-PCR del ZIKV, en diagnóstico realizado en el Laboratorio Nacional de Salud y confirmado por el CDC. Para finales del 2015 se acumularon 223 casos sospechosos que cumplieran los criterios clínicos epidemiológicos según el Protocolo elaborado para el Sistema Institucional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud pública y Asistencia Social (MSPAS) de los cuales 68 fueron confirmados por laboratorio. La notificación al sistema institucional de vigilancia epidemiológica registra a la semana epidemiológica No. 34 (que finaliza el 27 de agosto) 2,728 casos sospechosos. La caracterización de los casos reportados durante el 2016 muestra: los hombres han sido 869 (32%) y las mujeres 1,859 (68%). Para el presente año el ZIKV continúa afectando principalmente al grupo en edad productiva, en los de 15 a 49 se han notificado 1,6976 (62%). El 65% de casos notificados se encuentran en Guatemala, Santa Rosa, Chiquimula, Quetzaltenango y Zacapa. Los casos con manifestaciones neurológicas confirmados provienen

tres de Santa Rosa, dos de Zacapa, Quetzaltenango y Guatemala y uno de San Marcos, Jutiapa, Huehuetenango y Alta Verapaz. Desde el 11 de noviembre del año 2015 a la fecha del 14 de diciembre 2016, el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social - MSPAS, tiene registrados: 3,236 casos sospechosos, 703 casos confirmados, 965 sospechosos en embarazadas, 275 confirmados en embarazadas, 33 niños sospechosos de microcefalia, 17 fueron confirmados con microcefalia (MSPAS, 2016).

Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)

Los coronavirus son virus de ARN grandes, envueltos y de cadena con orientación positiva. Tienen el genoma más grande entre todos los virus ARN, que suelen oscilar entre 27 y 32 kb. Su genoma está empaquetado dentro de una cápside helicoidal formada por la proteína nucleocápside (N) y además rodeada por una envoltura. Asociadas con la envoltura viral hay al menos tres proteínas estructurales: la proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E) involucradas en el ensamblaje del virus, mientras que la proteína espiga (S) media la entrada del virus en las células huésped. El alfa y el beta coronavirus infectan a los mamíferos, los gamma coronavirus infectan a las especies de aves y el delta coronavirus infecta a las especies de mamíferos y aviares (Shang et al., 2018).

Se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se expresa en el SNC en condiciones normales (Hamming et al., 2004). Se desconoce si la expresión de ACE2 se induce en condiciones patológicas como la infección por SARS-CoV-2. Debido a la existencia de ACE2 en el SNC, es posible inducir la invasión SARS-CoV-2 a través de ACE2 en la membrana celular neuronal y causar lesión cerebral y síntomas neurológicos. Según un estudio previo sobre el coronavirus, la unidad S1 de la proteína de espiga en la superficie del coronavirus se une al receptor neuronal ACE2 y se une a la superficie de las células diana; entonces, la proteasa de la serina TMPRSS2 activa la proteína de la espiga, y el virus entra en la neurona (Hoffmann et al., 2020).

Además, las células endoteliales de los vasos sanguíneos tienen alta expresión de ACE2 y la infección por SARS-CoV-2 puede atacar las células endoteliales en los vasos sanguíneos cerebrales a través del receptor ACE2 y alterar la barrera hematoencefálica (BBB), lo que resulta en una mayor permeabilidad del BBB,

edema cerebral e hipertensión intracraneal. Un BBB interrumpido puede promover la invasión en los tejidos cerebrales y las neuronas. En humanos, los coronavirus suelen afectar en especial al tracto respiratorio superior y al tracto gastrointestinal. Los síntomas pueden ser leves, como los de un resfriado común, hasta llegar a bronquitis e incluso a neumonías con afectación renal. No se consideraron altamente patógenos para los humanos hasta el brote del SARS en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China. Se confirmó que el SARS-CoV era la causa del SARS. Este patrón de invasión del SNC fue confirmado para otros coronavirus (Bleau et al., 2015; Cowley & Weiss, 2010).

Se identificó la presencia de SARS-CoV en el hipotálamo y las neuronas corticales de los pacientes con SRAS (Ding et al., 2004). Además de la invasión de los vasos sanguíneos, los virus pueden entrar en el SNC a través de los terminales del nervio olfativo (Arbour et al., 1999). Es importante destacar que el transporte axonal también apoya la rápida propagación de la neurona a la neurona (Dubé et al., 2018). Un estudio reciente mostró que casi no se detectaron partículas de virus en células no neuronales en áreas cerebrales infectadas (Li et al., 2020), por lo tanto, el daño cerebral también puede ser causado por citoquinas secretadas de las neuronas infectadas, especialmente cuando el virus invade el sistema nervioso en individuos susceptibles con baja inmunidad a este virus (Desforges et al., 2014; Skinner et al., 2019).

En el mes de diciembre del pasado año, en Wuhan (China), fueron notificados varios pacientes con síntomas respiratorios y neumonía que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV), cuya designación taxonómica, el 11 de febrero de 2020, fue síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Pocas horas después la enfermedad fue nombrada: coronavirus disease 2019 (COVID-19). Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor celular de la enzima (ACE2), el cual se expresa en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino (Castellón, 2020; Baig et al., 2020).

Para el 12 de marzo de 2020, la OMS consideró como pandemia un brote infeccioso causado por un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, puesto que se habían notificado 125,000 casos en 118 países (Adhanom, 2020). Se considera que su origen está en los murciélagos con transmisión a otras especies y posteriormente al humano, principalmente por vía respiratoria. El foco original de la pandemia fue la

ciudad de Wuhan, China, extendiéndose rápidamente a otros continentes.

Dentro de las complicaciones clínicas de la enfermedad causada por este virus, se encuentran tos, fatiga, producciones de esputo, disnea, mialgias, artralgia y cefalea. Se suman las complicaciones neurológicas derivadas a una alta carga viral y por una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado tormenta de citocinas y que recuerda al síndrome de linfocitocitosis hemofagocítica desencadenada por otras infecciones virales. Dentro de las posibles complicaciones neurológicas en estudios epidemiológicos de los síndromes inmunomediados se encuentra el SGB (Carod-Artal, 2020).

Un fenómeno relacionado con el SGB es la parálisis flácida aguda (PFA). La PFA es una entidad clínica caracterizada por arreflexia, hiporreflexia y debilidad que alcanza un máximo en días o semanas. Los poliovirus, enterovirus, flavivirus, herpes virus y virus de la rabia son bien conocidos como agentes etiológicos virales. La parálisis flácida ocurre por el daño de las neuronas motoras inferiores en el asta anterior de la médula espinal o los nervios periféricos, ya sea por invasión directa o por mecanismos inmunitarios para-infecciosos y/o postinfecciosos. Es una entidad clínica potencialmente mortal caracterizada por debilidad en los músculos de todo el cuerpo, a menudo acompañada de parálisis respiratoria y bulbar. La causa más común es el SGB, pero las infecciones, las enfermedades de la médula espinal, las enfermedades neuromusculares como la miastenia grave, las drogas y las toxinas, la parálisis hipopotasémica periódica, las alteraciones electrolíticas y el botulismo deben considerarse en el diagnóstico diferencial. Un caso pediátrico reportó un ingreso con infección del tracto respiratorio inferior y parálisis flácida aguda, que detectó coinfección por un coronavirus humano (Turgay et al., 2015). Estos datos demuestran que pueden vincularse infecciones de estos virus con alteraciones neurológicas.

Sumando a esto, un estudio que analizó 214 pacientes del Hospital Unión de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong en Wuhan, China, se determinó que la enfermedad era más frecuente en hombres, la edad promedio fue 52.7 años, 88 de ellos tenían enfermedad respiratoria severa, 78 presentaron manifestaciones neurológicas del SNC (mareos, dolor de cabeza, alteración del conocimiento, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), manifestaciones del sistema nervioso periférico (alteraciones del gusto, del olfato, de la visión y dolor

nervioso) y esquelético con manifestaciones de lesiones musculares. Según estudios recientes, la infección por SARS-CoV-2 es la causa del espectro de enfermedades neurológicas, encefalitis, meningoencefalitis, accidente cerebrovascular isquémico y accidente cerebrovascular hemorrágico (Mao et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Xiang et al., 2020; Li, Xue & Xu, 2020). Figura 1.

Además de los síntomas más comunes de la hipertensión craneal, como dolor de cabeza, náuseas y vómitos, algunos pacientes también presentan síntomas neurológicos, como mareos, fatiga y locura (Chen et al., 2020). En otro estudio de SARS-CoV-2 se observaron síntomas neurológicos en pacientes infectados. Un tercio de los pacientes experimentaron diversos síntomas neurológicos, incluida la afectación del SNC (mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, aguda enfermedad cerebrovascular, ataxia y epilepsia), del sistema periférico nervioso (alteración del gusto, alteración del olfato, discapacidad visual y neuralgia) y daño al músculo esquelético. La lesión del músculo esquelético se define cuando un paciente tiene dolor en dicho músculo y suero elevado con nivel de creatina quinasa por encima de 200 U/L (Capasso et al., 2019). En pacientes con manifestaciones del sistema nervioso, los síntomas más comunes fueron mareos y dolor de cabeza. En pacientes con manifestaciones periféricas del sistema nervioso, la mayoría las quejas comunes fueron el deterioro del gusto y el olfato (Jin et al., 2020).

Las manifestaciones del sistema nervioso fueron significativamente más comunes en pacientes con infección grave, que se manifiesta como accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia cerebral diagnosticada por síntomas clínicos y tomografía cerebral con alteración de la conciencia y lesión del músculo esquelético. El deterioro por un accidente cerebrovascular, contribuye a la alta tasa de mortalidad por la hiperactivación de factores inflamatorios que finalmente causa una tormenta inflamatoria (Jin et al., 2020).

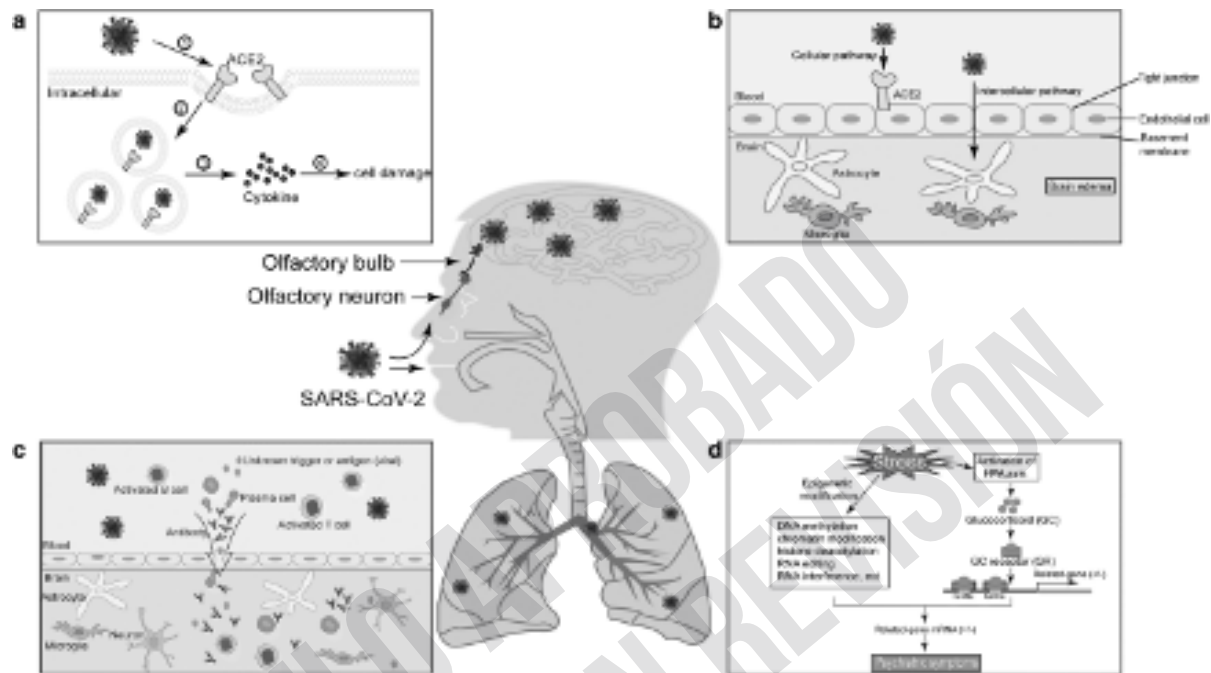
En una revisión sistemática analizaron artículos publicados que relacionan los síntomas neurológicos presentados en pacientes con SARS-CoV-2. La evaluación clínica, neurológica, electrofisiológicas, oftalmológica y otorrinolaringológica indican el deterioro de las fibras nerviosas. Estudios en cadáveres han mostrado ADN dentro del LCR, tejido nervioso y muscular. Se considera que el ingreso del virus es por una infección nasal ya que el coronavirus ingresa al SNC a través del bulbo olfatorio, causando inflamación y desmielinización de las fibras nerviosas (León-Castellón et al., 2020).

Un estudio mostró que las secuencias del genoma SARS-CoV se detectaron en el cerebro de todas las autopsias del SARS con RT-PCR en tiempo real (Gu et al., 2005). Es importante destacar que las señales eran fuertes en el hipocampo, donde encontramos inflamación en el cerebro del paciente. Un estudio reciente afirma que la secuencia genómica es similar entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 (Yu et al., 2020), especialmente los dominios de unión a receptores del SARS-CoV son estructuralmente similares a los del SARS-CoV-2 (Lu et al., 2020). Esto puede llevar a que SARS-CoV y SARS-CoV-2 compartan el ACE2 como un receptor. Esa podría ser la razón por la que SARS-CoV y SARS-CoV-2 podrían invadir el mismo lugar en el cerebro humano.

Los principales síntomas reportados fueron mareos (16.8%), cefalea (13.1%), hipogeusia (5.6%) e hiposmia (5.1%). Helms y colaboradores reportaron compromiso neurológico en el 84% de los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos. Las principales manifestaciones fueron encefalopatía, agitación, confusión y presencia de signos del tracto cortico espinal adicionalmente. Toscano y colaboradores (2020) describieron la presencia del SGB como complicación neurológica en cinco pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Italia, con un intervalo desde los síntomas respiratorios hasta los síntomas del síndrome de 5-10 días. Asimismo, se ha evidenciado que las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con SARS-CoV-2 de mayor severidad y riesgo cardiovascular (Orozco-Hernández et al., 2020).

Dentro de la pandemia mundial que se vive en este momento, se han detectado varios casos de SGB secundario a SARS-CoV-2, siendo 10 pacientes, ocho masculinos y dos femeninos, dentro de las edades de 51-61 años dentro del periodo de diciembre de 2019 a diciembre 2020. El primer caso documentado fue el caso de un paciente masculino de Wuhan, en diciembre 2019, seguido de los casos de Francia, Irán e Italia, así como de las dos pacientes femeninas entre enero y marzo 2020 (Camdessanche et al., 2020; Padroni et al., 2020; Toscano et al., 2020; Virani et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Un estudio reciente, evidenció que un paciente de 61 años tuvo fiebre y tos sin disnea el día 1 de la enfermedad, fue diagnosticado y tratado como una infección por SARS-CoV-2 con neumonía tratada con hidroxiquina y lopinavir/ritonavir durante 14 días. Hay pocos casos conocidos de SGB relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Este caso fue propues-



Li, H., Xue, Q., & Xu, X. (2020). Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotoxicity Research*, 38: 1–7 (2020) <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00219-8>

Figura 1. Posibles mecanismos de los síntomas del SNC relacionados con la infección por SARS-CoV-2. a SARS-CoV-2 puede entrar en el cerebro a través de las terminaciones nerviosas olfativas e infectar directamente las neuronas a través de la proteína ACE2 en la superficie de las neuronas. El transporte axonal puede promover la rápida propagación de las neuronas a las neuronas. Además, las citoquinas secretadas de las neuronas infectadas dañan las neuronas cercanas y las células gliales. b SARS-CoV-2 puede entrar en los vasos sanguíneos a través de la mucosa y los pulmones infectados. SARS-CoV-2 se une a la proteína ACE2 que se expresa abundantemente en las células endoteliales, interrumpiendo las células endoteliales y la barrera hematoencefálica y conduce al edema cerebral y la hipertensión intracraneal. c Después de la infección por SARS-CoV-2, las células inmunitarias humanas producen anticuerpos contra este coronavirus; sin embargo, algunos autoanticuerpos también atacan las células endoteliales de los vasos y las neuronas, lo que resulta en encefalitis autoinmune. d El estrés causado por el pánico o la infección por SARS-CoV-2 provoca la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRF), así como la activación del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HPA), lo que resulta en la sobreactivación de los glucocorticoides y GR del eje HPA y exhiben diferentes comportamientos. Al mismo tiempo, el estrés ambiental provoca cambios en la modificación epigenética de los genes relacionados con el estrés y conduce a una expresión génica anormal. Por lo tanto, el estrés ambiental de la pandemia COVID-19 puede causar afecciones psiquiátricas como depresión, ansiedad, síntomas psiquiátricos o trastorno de estrés posttraumático (TEPT).

to como una variante rara de SGB en el contexto de infección SARS-CoV-2, debido a su cronología, manifestaciones clínicas y hallazgos de LCR. Se considera que la infección por SARS-CoV-2 podría haber desencadenado esta variante clínica atípica de SGB, que relacionen las variantes típicas de infección por SGB y SARS-CoV-2, por lo que se sugirió una posible asociación entre ellos, pero se necesitan más casos para respaldar la causalidad. La ausencia de anticuerpos

antigangliósidos que prueben los datos disponibles es un factor limitante en la comparación de estos casos (Caamaño & Beato, 2020).

En la provincia china de Hubei en diciembre de 2019 se documentó uno de los primeros casos de SGB y SARS-CoV-2. El examen neurológico reveló debilidad muscular predominantemente proximal en las extremidades superiores de 0/5 en los músculos proximales y 4/5 en los músculos distales, en las extremidades

inferiores debilidad proximal de 0/5 en el psoas y 1/5 en los cuádriceps y debilidad distal de 2-3/5 en los músculos tibiales anteriores. El paciente presentó arreflexia global e hipoestesia en ambas piernas, progresando distalmente desde las rodillas. Sin embargo, los síntomas de tetraparesia progresiva y arreflexia cumplen con los principales criterios clínicos para el diagnóstico del SGB. La presencia de afectación motora simétrica, alteraciones sensoriales de leves a moderadas, el dolor lumbar irradiado al inicio y los síntomas bulbares también respaldan este diagnóstico (Marta-Enguita et al., 2020). Vale la pena señalar que algunos pacientes no tienen síntomas obvios, a pesar de que los resultados de las pruebas de ácido nucleico para SARS-CoV-2 son positivos (Tong et al., 2020). Las manifestaciones neurológicas cayeron en tres categorías: manifestaciones del sistema nervioso central (mareo, dolor de cabeza, deterioro de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), manifestaciones del sistema nervioso periférico (deterioro del gusto, deterioro del olfato, deterioro de la visión y dolor nervioso) y manifestaciones de lesiones musculares esqueléticas (Mao et al., 2020).

Avances necesarios

Guatemala acumula miles de casos de infección por SARS-CoV-2 en los últimos meses, siendo una amenaza a la salud pública y economía del país. A pesar de esto, la información generada sobre este agente infeccioso y las patologías crónicas que puede llegar a producir, son escasas. Para el desarrollo de las investigaciones clínicas y moleculares de esta enfermedad, dentro del país, son necesarias varias entidades y recursos que deben ser utilizados. Entre estos se encuentra el Programa de Monitoreo de Enfermedades Emergentes (ProMED) de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas (ISID). ProMED se lanzó en 1994 como un servicio de internet para identificar eventos de salud inusuales relacionados con enfermedades infecciosas y toxinas emergentes y reemergentes que afectan a humanos, animales y plantas. ProMED es el sistema público más grande que realiza informes globales de brotes de enfermedades infecciosas. Es utilizado diariamente por líderes internacionales de salud pública, funcionarios del gobierno en todos los niveles, médicos, veterinarios y otros trabajadores de la salud, investigadores, empresas privadas, periodistas y el público en general.

ProMED, ha sido el primero en informar sobre numerosos brotes de enfermedades mayores y menores, incluyendo SARS, *Middle East respiratory Syndrome* (MERS), Ébola, la propagación temprana del ZIKV y muchos otros. ProMED es un contribuyente importante y de larga data en el panorama global de vigilancia de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes.

Por lo tanto, la finalidad del estudio, en base a la serie de casos documentados tanto en Guatemala como en el resto del mundo, es recolectar las características generales de la enfermedad, su prevalencia, autoinmunidad, edad de inicio, fisiopatología, ecología, genética, diagnóstico y tratamiento más efectivo y maneras de prevenir las complicaciones. Es necesario continuar la producción y recopilación de la información que relacionen tanto las infecciones por ZIKV como de SARS-CoV-2, que aporte al conocimiento de su relación con el SGB y así poder mejorar su prevención y tratamiento.

Como resultado del apareamiento de la enfermedad por el coronavirus en forma global, las estadísticas de John Hopkins University of Medicine, en su registro COVID-19 *Dashboard by the Center for System Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University, Coronavirus Resource Center*, para el día de hoy 27 de octubre de 2020 hay más de 43.561.060 millones de casos confirmados, 1.160.421 casos fallecidos, 29.234.996 recuperados en todo el mundo. Para Guatemala 113,543 casos registrados y 3,858 fallecidos, con una tasa de mortalidad de 3.4%. Entre las manifestaciones neurológicas encontradas, se reportaron complicaciones como el accidente cerebrovascular, el síndrome de GBS, mielitis transversa aguda y la encefalitis aguda. Hay dos mecanismos de daño en el SNC por lesión cerebral hipóxica y mediación inmunitaria en casos graves de pacientes chinos, franceses, iraníes, italianos (Ahmad & Rathore, 2020). Es importante destacar que la afectación del SNC puede estar asociada con un mal pronóstico y un empeoramiento de la enfermedad. Aquí, discutimos los síntomas y la evidencia de la afectación del sistema nervioso (directa e indirectamente) causada por la infección por SARS-CoV-2 y posibles mecanismos. Los síntomas del SNC podrían ser un indicador potencial de mal pronóstico. La creciente evidencia indica que SARS-CoV-2 también afecta a diferentes órganos y sistemas, incluyendo el SNC (Li, Xue, & Xu, 2020). Sin embargo, se considera necesario seguir investigando ya

que los casos positivos, se han detectado clínicamente, teniendo déficit de estudios por el riesgo de contagio y que muchos de los fallecidos deben ser cremados y enterrados lo antes posible, lo que no permite realizar estudios postmortem de cómo estos virus actúan en el sistema nervioso. Además, que no se efectúan de rutina estudios del LCR en los pacientes positivos por estar en cuidados intensivos con soporte ventilatorio. Aun cuando históricamente toma relevancia un brote de SGB secundario a SARS-CoV-2 en la provincia de Hubei en el norte de China entre los años de 2019 y 2020, es necesario seguir investigando los casos de SGB secundario a ZIKV y SARS-CoV-2 (Rebolledo-García et al., 2018).

El primer caso de meningitis asociado con SARS-CoV-2, fue un paciente transportado en ambulancia debido a una convulsión acompañada de inconsciencia, en Wuhan, China. El ARN específico del SARS-CoV-2 no se detectó en el hisopo nasofaríngeo, sino que se detectó en un CSF. No se detectaron anticuerpos Anti-HSV 1 y varicela-zoster IgM en muestras de suero. Una resonancia magnética cerebral mostró hiperintensidad a lo largo de la pared del ventrículo lateral derecho y cambios en la señal de hiperintesto en el lóbulo temporal mesial derecho y el hipocampo, lo que sugiere la posibilidad de meningitis por SARS-CoV-2. Este caso advierte a los médicos de los pacientes que tienen síntomas del SNC (Moriguchi, et al., 2020).

Conclusiones

El SGB es una de las poliradiculoneuropatías inflamatorias agudas que se han presentado y diagnosticado desde que Sir Guillian-Barre las describió, sin embargo, en la epidemia de ZIKV hubo un incremento de casos en adultos y niños, así como la presencia en mujeres embarazadas de la presencia de microcefalia y demás problemas neurológicos secundarios al virus. Esto llevó a la creación de estrategias de diagnóstico, creando nuevas pruebas de laboratorio y mejorando las existentes. Se logra integración mundial al compartirse datos estadísticos de casos sospechosos, casos positivos, casos graves en hospitalización y muertes. Para la relación de casos de SGB, se han encontrado receptores dentro del tejido nervioso que lo hace susceptible a la transmisión genética de la carga viral dentro de las células objetivo, generando sus manifestaciones neurológicas.

En estudios postmortem se han encontrado fragmentos de ARN del virus de ZIKV siendo neurotrópico en la estructura nerviosa, la existencia de reservorios virales en tejidos, como el riñón, sirviendo de amplificadores potenciales de la replicación viral y/o la fuente antigénica de una respuesta inflamatoria antiviral, con importancia patogénica en el desarrollo de síndromes neurológicos, incluso después de la viremia. Es de suma importancia continuar investigando y documentando los hallazgos encontrados para contrarrestar futuras epidemias y pandemias que arriesguen la eliminación parcial de la raza humana.

Dentro de la pandemia mundial que se vive en este momento, se han documentado varios casos de SGB secundario a SARS-CoV-2. Se han descrito algunas manifestaciones neurológicas centrales como periféricas y músculo esquelético como mareos, hipoguesia, hiposmia, hipoestesia, encefalopatía y confusión principalmente, que evolucionan a SGB. Se ha evidenciado que las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con SARS-CoV-2 de mayor severidad y riesgo cardiovascular. Es necesario continuar la producción y recopilación de la información que relacionen tanto las infecciones por ZIKV, como de SARS-CoV-2, que aporte al conocimiento de su relación con el SGB y así poder mejorar su prevención y tratamiento. Podemos concluir que la infección por SARS-CoV-2 está relacionada con la encefalitis, las enfermedades cerebrovasculares, la alteración de la conciencia, la ansiedad y la depresión en pacientes con COVID-19. Los síntomas del sistema nervioso se consideran un indicador potencial de mal pronóstico, por lo tanto, la prevención y el tratamiento de los síntomas del SNC podrían ser cruciales para la recuperación de pacientes con COVID-19

Referencias

- Ahmad, I., & Rathore, F. A. (2020). Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
- Adhanom, T. (2020). WHO Director-General is opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <https://www.who.int/dg>

- Arbour, N., Côté, G., Lachance, C., Tardieu, M., Cashman, N.R., Talbot, P.J. (1999) Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *Journal of Virology*, 73, 3338-3350.
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(7), 995-998. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00122>
- Bleau, C., Filliol, A., Samson, M., Lamontagne, L. (2015) Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells. *Journal of Virology*, 89, 9896–9908. <https://doi.org/10.1128/jvi.01501-15>.
- Brinton, M. A. (2014). Replication cycle and molecular biology of the West Nile Virus. *Virus*, 6(1), 13-53. <https://doi.org/10.3390/v6010013>
- Caamaño, D. S. J., & Beato, R. A. (2020). Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *Revista de Neurociencia. Clínica*, 77, 230-232. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.016>.
- Camdessanche, J. P., Morel, J., Pozzetto, B., Paul, S., Tholance, Y., & Botelho-Nevers, E. (2020). COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Revue Neurologique*, 176, 516-518. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.003>
- Capasso, A., Ompad, D. C., Vieira, D. L., Wilder-Smith, A., & Tozan, Y. (2019). Incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015–2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(8), e0007622. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007622>.
- Carod-Artal, F. J. (2018). Neurological complications of Zika virus infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 16(5), 399-410. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1466702>.
- Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70, 311-322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Castellón, R. L., del Busto, J. E. B., & Pérez, L. C. V. (2020). Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2).
- Chen, N. (2020a) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- Cowley, T.J., Weiss, S.R. (2010) Murine coronavirus neuropathogenesis: determinants of virulence. *Journal of Neurovirology*, 16, 427-434. <https://doi.org/10.3109/13550284.2010.529238>
- Dash, S., Pai, A. R., Kamath, U., & Rao, P. (2015). Pathophysiology and diagnosis of Guillain–Barré syndrome—challenges and needs. *International Journal of Neuroscience*, 125(4), 235-240. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.913588>.
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Brison, E., Meessen-Pinard, M., Talbot, P.J. (2014) Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 807, 75-96 [doi:https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0_6](https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0_6)
- Ding, Y., & Dai, J. (2019). Advance in stress for depressive disorder. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1180, 147-178. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_8
- Dirlikov, E., Torres, J. V., Martinez, R. B., Reagan-Steiner, S., Pérez, G. V., Rivera, A., & Zaki, S. R. (2018). Postmortem findings in-patient with Guillain-Barre syndrome and Zika virus infection. *Emerging Infectious Diseases*, 24(1), 114. <https://doi.org/10.3201/Feid2401.171331>.
- Dos Santos, T., Rodriguez, A., Almiron, M., Sanhueza, A., Ramon, P., de Oliveira, W.K., & Pimentel, R. (2016). Zika virus and the Guillain-Barré syndrome case series from seven countries. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1598-1601. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc160901>
- Dubé, M., Le Coupanec, A., Wong, AHM, Rini, JM., Desforges, M., Talbot, P.J. (2018) Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *Journal of Virology*, 92, e00404. <https://doi.org/10.1128/jvi.00404-18>

- González Collantes, S. (2017). Situación epidemiológica del virus zika. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(1), 73-78. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13025>
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., ... Leong, A. S-Y. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3), 415-424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
- Guisset, F., Ferreiro, C., Voets, S., Sellier, J., Debaugnies, F., Corazza, F., & Prigogine, C. (2016). Anti-Q1b antibody syndrome presenting as acute isolated bilateral ophthalmoplegia: Report on two patients and review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(3), 439-443. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.02.002>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, ML., Lely, AT., Navis, G., van Goor, H. (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*, 203, 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Hillman, B., Petersen, D. N., Galang, R. R., Godfred-Cato, S., Mayers, C., Thomas, Y., & Reynolds, M. (2019). 2018 US Virgin Islands Zika health brigade: Providing recommended pediatric health screenings for infants born to mothers with laboratory evidence of Zika virus exposure during pregnancy. *Birth Defects Research*, 111(7), 360. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1486>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 *Cell* 181, 271-280.e8.
- Honein, M. A., Dawson, A. L., Petersen, E. E., Jones, A. M., Lee, E. H., Yazdy, M. M., & Ellington, S. R. (2017). Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 317(1), 59-68. <https://doi:10.1001/jama.2016.19006>
- Jasti, A. K., Selmi, C., Sarmiento-Monroy, J. C., Vega, D. A., Anaya, J. M., & Gershwin, M. E. (2016). Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(11), 1175-1189. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1193006>
- Jin, H., Hong, C., Chen, S., Zhou, Y., Wang, Y., Mao, L., & Wang, D. (2020). Consensus For prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology*. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>
- Kieseier, B. C., Mathey, E. K., Sommer, C., & Hartung, H. P. (2018). Immune-mediated Neuropathies. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-23 <https://doi.org/10.1038/s415-018-027-2>
- Kuno, G., & Chang, G-J. J (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Archives of Virology*, 152(4), 687-696. <https://doi.org/10.1007/s00705-006-0903-z>
- León-Castellón, R., Bender del Busto, J. E., & Velásquez Pérez, L. C. (2020). Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2).
- Li, H., Xue, Q., & Xu, X. (2020). Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotoxicity Research*, 38, 1-7 (2020) <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00219-8>
- Li, YC., Bai, WZ., Hashikawa, T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 522-555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Marta-Enguita, J., Rubio-Baines, I., & Gastón-Zubimendi, I. (2020). Fatal Guillain-Barre Syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurología (English Edition)*, 35(4), 265-267 <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.004>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., & Miao, X. (2020). Neurologic Manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., ... Shimada, S. (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03>
- MSPAS (2016). Guía para la vigilancia y manejo de la infección del virus Zika y sus Complicaciones en

- Guatemala.pdf. Retrieved from website <https://www.mspas.gob.gt>
- Muñoz, L. S., Parra, B., Pardo, C. A., & Neuroviruses emerging in the Americas Study. (2017). Neurological implications of Zika virus infection in adults. *Journal of Infectious Diseases*, 216(10), 897-905. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix511>
- OMS. (2016) Síndrome de Guillain-Barré: Brasil. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <http://www.who.int/csr/don/8-february-2016-gbs-brazil/en/>.
- OMS. (2016) Síndrome de Guillain-Barré: El Salvador. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <http://www.who.int/csr/don/21-january-2016-gbs-elsalvador/en/>.
- OMS. (2016). Síndrome de Guillain-Barré: Colombia y Venezuela. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <http://www.who.int/csr/don/12-february-2016-gbs-colombia-venezuela/en/>.
- OPS/OMS. (2016). Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OPS/OMS website: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=docview&Itemid=270&gid=32879&lang=en
- Orozco-Hernández, J. P., Marin-Medina, D. S., & Sánchez-Duque, J. A. (2020). Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2. *Semergen*, 113(20), 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.004>
- Ortega-Soto, E., Arellano-Anaya, ZE y Barrón, BL (2017). Chikungunya y Zika en América y México. *Investigación en Discapacidad*, 6(2), 57-68. <http://www.medigraphic.com/rid>
- Padroni, M., Mastrangelo, V., Asioli, G. M., Pavolucci, L., Abu-Rumeileh, S., Piscaglia, M.G., & Foschi, M. (2020). Guillain-Barré Syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *Journal of Neurology*, 267, 1877-1879 <https://doi.org/10.1007/s00415-02-09849-6>
- Pimienta-Rodríguez, E. T., & Fando-Calzada, R. (2016). Vacunas experimentales contra el Zika. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 47(3), 138-146. <https://www.researchgate.net/publication/311425739>
- Raj, V. S., Osterhaus, A. D., Fouchier, R. A., & Haagmans, B. L. (2014). MERS: emergence of a novel human coronavirus. *Current Opinions in Virology*, 5, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.01.010>
- Rebolledo-García, D., González-Vargas, P. O., & Salgado-Calderón, I. (2018). Síndrome Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. *Medicina Interna de México*, 34(1), 72-81. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1922>
- Rodríguez-Morales, A. J., & Willamil-Gómez, W. E. (2016). El reto de Zika en Colombia y América Latina: Una urgencia sanitaria internacional. *Infectio*, 20(2), 59-61. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2016.02.001>
- Shapiro-Mendoza, C. K., Rice, M. E., Galang, R. R., Fulton, A. C., Van Maldeghem, K., Prado, M. V., & Ellington, S. R. (2017). Pregnancy outcomes after maternal Zika virus infection during pregnancy—US Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(23), 615. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6623e1>
- Shang, J., Zheng, Y., Yang, Y., Liu, C., Geng, Q., Luo, C., & Li, F. (2018). Cryo-EM Structure of infectious bronchitis coronavirus spike protein reveals structural and functional evolution of coronavirus spike proteins. *PLoS Pathogens*, 14(4). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007009>
- Skinner, D., Marro, BS., Lane, TE. (2019) Chemokine CXCL10 and coronavirus-induced neurologic disease. *Viral Immunology*, 32, 25-37. <https://doi.org/10.1089/vim.2018.0073>
- Silva, M. A., Palacios, E., Castillo G. A., Monsalve, J. A., & Leal-Castaño, L. F. (2020). Secuelas neurológicas del síndrome de Guillain-Barré en pacientes adultos. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217273.972>
- Tong, ZD. (2020) Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(5), 1052-1054. <https://doi.org/10.3201/eid2605.200198>

- Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Cavallini, A., Mivieli, G. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 382, 2574-2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Turgay, C., Emine, T., Ozlem, K., Muhammet, S. P., & Haydar, A. T. (2015). A rare cause of Toscano, G., of acute flaccid paralysis: human coronaviruses. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 10(3), 280. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.165716>.
- Yu, F., Du, L., Ojcius, D. M., Pan, C., & Jiang, S. (2020). Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes and Infection*, 22(2), 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.003>
- Virani, A., Rabold, E., Hanson, T., Haag, A., Elrufay, R., Cheema, T., & Bhanot, N. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*, 20, e00771. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>
- White, M. K., Wollebo, H. S., David Beckham, J., Tyler, K. L., & Khalili, K. (2016). Zika Virus: an emergent neuropathological agent. *Annals of Neurology*, 80(4), 479-489. <https://doi.org/10.1002/ana.24748>
- World Health Organization. (2020). Coronavirus Disease 2019. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Xiang, P. (2020) First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. ChinaXiv T20200300015
- Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome Associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence. *Lancet Neurology*, 19(5), 383-384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)