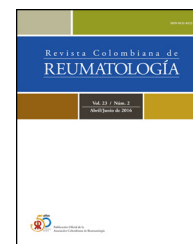




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Síndrome de Guillain-Barré como manifestación neurológica autoinmune asociado a COVID-19: Una revisión de la literatura

Yonatan Andrés Naranjo Arango*, Juan Pablo García Henao,
Abraham Yamit Amin Ariff Farfán Cortés y Daniela Álvarez Correa

Grupo de Investigación en Medicina Interna, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de octubre de 2020

Aceptado el 12 de enero de 2021

On-line el xxx

Palabras clave:

Coronavirus

COVID-19

Síndrome de Guillain-Barré

Enfermedades reumáticas

Keywords:

Coronavirus

COVID-19

Guillain-Barré syndrome

Rheumatic diseases

R E S U M E N

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) producida por el SARS-CoV-2 ha sido un reto para los servicios de salud en todo el mundo. La pandemia se ha extendido ampliamente con más de 80 millones de casos confirmados y más de un millón de muertes a nivel mundial, por lo que ha estado bajo constante investigación para entender todos los aspectos de la enfermedad. Recientemente se han reportado varios casos de pacientes con síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19 como manifestación principal, convirtiéndola en la primera enfermedad neurológica autoinmune desencadenada por SARS-CoV-2; sin embargo, es necesario obtener más información para entender completamente los mecanismos inmunopatogénicos implicados en esta asociación.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Guillain-Barré syndrome as an autoimmune neurological manifestation associated with COVID-19: A review of the literature

A B S T R A C T

The coronavirus disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 has been a challenge for health services around the world. The pandemic has spread widely, with more than 80 million confirmed cases and more than one million deaths globally. There have been many studies to understand all aspects of the disease. Recently, several cases have been reported of patients with Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 as the main manifestation.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yonatanarango24@gmail.com (Y.A. Naranjo Arango).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.01.004>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

As it may be one of the first autoimmune neurological diseases triggered by SARS-CoV-2, it is necessary to obtain more information to fully understand the immunopathogenic mechanisms involved in this association.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La pandemia por COVID-19 ha tenido grandes repercusiones a lo largo del presente año en los servicios de salud a escala global; gran parte de los recursos sanitarios se han redirigido al manejo de este grupo de pacientes. El área de la reumatología también se ha visto enfrentada a grandes retos, principalmente con respecto a la decisión de continuar los tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores que muchos de los pacientes reciben para mantener estable su enfermedad¹. Es sabido que la infección por SARS-CoV-2 puede cursar con formas asintomáticas o leves, pero también existe una pequeña proporción de pacientes que desarrolla formas graves y complicaciones. La evidencia más reciente también indica la presencia de manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 con compromiso cardíaco, gastrointestinal, cutáneo, hepático, renal y neurológico como algunos de sus ejemplos². Dentro de las manifestaciones del sistema nervioso periférico se ha reportado el síndrome de Guillain-Barré en pacientes con COVID-19³. El presente artículo tiene como objetivo presentar un panorama actual de la pandemia por COVID-19, seguido de una breve mención de las manifestaciones neurológicas, haciendo hincapié en los aspectos más relevantes del síndrome de Guillain-Barré con la COVID-19 y los mecanismos inmunomediados propuestos de esta novedosa asociación.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Science Direct y Scopus usando los términos de búsqueda «Guillain-Barré Syndrome», «COVID-19», «Coronavirus», «2019-nCoV», «SARS-CoV-2», «Severe Acute Respiratory Syndrome». No hubo restricciones de fechas durante la búsqueda. Se seleccionaron los artículos que cumplieran con los términos de búsqueda en el título o en el resumen y posteriormente se eligieron aquellos relevantes para la revisión, de donde se extrajo la información relevante para los propósitos del artículo.

Resultados

La búsqueda de la literatura arrojó un total de 192 artículos. Se excluyeron los artículos no relevantes para la revisión, aquellos duplicados y aquellos sin acceso a texto completo. Finalmente, se seleccionó un total de 71 artículos relevantes para la revisión de tema. En la [figura 1](#) se presentan los resultados de la búsqueda y selección de los artículos.

Panorama general de la pandemia

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) ocasionada por el SARS-CoV-2 se remonta a finales del año 2019, cuando surgieron cuadros de neumonía de origen desconocido en Wuhan, China^{4,5}. La etiología de estas neumonías era un nuevo coronavirus llamado 2019-nCoV⁶. Dos características importantes pudieron establecerse hasta ese punto: el origen de la transmisión animal-humano y la posterior diseminación por el contacto humano-humano⁷. Tras la propagación global del virus, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al SARS-CoV-2 como una emergencia internacional⁸. Debido al número reproductivo promedio (R0) que puede ser de hasta un 3,58^{9,10}, el virus tuvo una fácil diseminación a más de 200 países en menos de 3 meses¹¹. En el momento de la presente revisión se reportan más de 80 millones casos confirmados de COVID-19 a escala mundial, con más de un millón de muertes¹². En Colombia, los casos confirmados ascienden a 1.626.461 y los fallecidos a 42.909¹³.

Para todos los países ha representado un reto hacer control de la propagación de la COVID-19, por lo que múltiples estudios han propuesto que uno de los pilares para realizar el control de brotes recae sobre una adecuada estrategia de identificación temprana de contactos de casos positivos^{14,15}. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos y dificultad respiratoria, pero adicionalmente se ha descrito ageusia, anosmia, mialgias, fatiga, diarrea, congestión nasal y odinofagia¹⁶. La característica dificultad respiratoria se puede presentar a la semana de iniciar los síntomas hasta en un 50% de los casos, pudiendo evolucionar a un síndrome de dificultad respiratoria agudo¹⁷. No es despreciable el porcentaje de pacientes asintomáticos, pues puede oscilar entre el 2 y el 79%¹⁸. Los principales hallazgos en las imágenes de pacientes con COVID-19 son el patrón en vidrio esmerilado y las consolidaciones alveolares¹⁹. Existe mayor riesgo de mortalidad en los pacientes ancianos (≥ 65 años) y aquellos con enfermedades crónicas como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes, EPOC y cáncer²⁰.

Compromiso neurológico de la COVID-19

Espectro de manifestaciones clínicas

La COVID-19 es una patología que puede afectar en pequeña proporción el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), en comparación con la enfermedad respiratoria, pero debido a la muy apreciable cantidad de casos en el mundo, el número de aquellos con compromiso neurológico es elevado²¹. Esto afecta a personas de diferentes grupos de edad, con síntomas

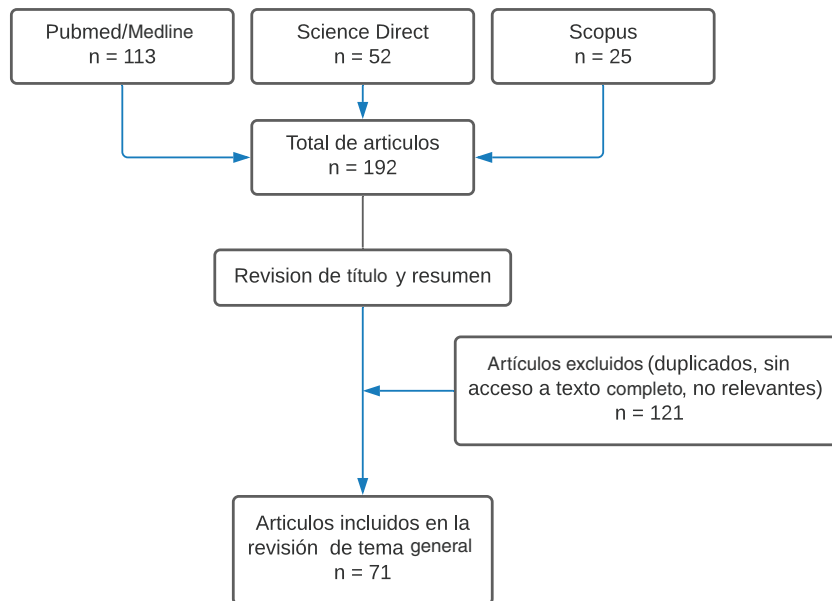


Figura 1 – Flujograma de selección de artículos.

dentro de los cuales los más comunes a nivel del SNC son cefalea, mareo y alteraciones del estado de conciencia; a nivel del SNP se presentan alteraciones musculoesqueléticas, hiposmia e hipogeusia²²⁻²⁴. Estos síntomas pueden ser efectos directos del virus sobre el sistema nervioso o relacionarse con una respuesta inmunomediada parainfecciosa o postinfecciosa, y es posible que se presenten manifestaciones y complicaciones neurológicas de los efectos sistémicos de la COVID-19 como encefalopatía, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré y accidente cerebrovascular^{21,25}.

Mecanismos de la neuroinvasión

Existen diferentes mecanismos sugeridos de invasión al sistema nervioso por parte del SARS-CoV-2, de acuerdo con los síntomas neurológicos presentados en COVID-19, entre los que se encuentran la propagación hematogena y la propagación axonal retrógrada. Los posibles mecanismos de daños neuronales son la infección del SNC y del SNP, la lesión cerebrovascular, la lesión hipóxica y la lesión inmunomediada.

La tormenta de citocinas es el mecanismo inmunomediado al que se atribuye la agresión cerebral, lo que implica la sobreproducción y liberación de cantidades excesivas de leucocitos y citocinas (principalmente IL-6), lo cual lleva a la activación de macrófagos, linfocitos y células endoteliales que activan excesivamente el sistema del complemento y la cascada de coagulación. Esto resulta en una hipercitocinemia potencialmente fatal y una coagulación intravascular diseminada subsiguiente, lo que conduce a una falla multiorgánica^{26,27}.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (GBS, por sus siglas en inglés) es un término usado para describir un grupo de trastornos autoinmunes que tienen en común la presencia de parálisis

progresiva aguda/subaguda, aunque presenten patogénesis distintas^{28,29}. La incidencia anual en los Estados Unidos y Europa oscila entre 0,81 y 1,89 (mediana 1,11) casos por cada 100.000 adultos al año, siendo más común en hombres³⁰ y con mayor incidencia en invierno, relacionado posiblemente con los periodos prodrómicos de algunos agentes infecciosos²⁹.

El GBS representa una enfermedad inmunomediada, relacionada frecuentemente con infecciones agudas previas cuyos síntomas comienzan a aparecer días a semanas después de una infección respiratoria o gastrointestinal³¹. Dentro de los agentes etiológicos más comúnmente implicados se encuentran el *Campylobacter jejuni*, el *Mycoplasma pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae*, el citomegalovirus, el virus Epstein-Barr, el herpesvirus, la hepatitis A y E, el virus de la varicela zóster y el VIH^{31,32}.

La fisiopatogenia del GBS se ha explicado por un mimetismo molecular entre el agente infeccioso y los gangliósidos (GM1, GD1, GT1, GQ1) en el axolema. Los anticuerpos (IgM e IgG) producidos contra los residuos de ácido siálico que hacen parte de los agentes infecciosos pueden unirse de igual manera al axolema y generar una reacción cruzada de anticuerpos. Los principales mecanismos efectores están determinados, en primer lugar, por la acción de macrófagos que atraviesan la membrana basal de las células de Schwann sanas y hacen contacto directo con las laminillas de mielina más externas, lo que lleva a la destrucción de la superficie de la vaina de mielina. Posteriormente, las células T que liberan citocinas y quimiocinas aumentan la permeabilidad vascular, lo que atrae más macrófagos, células T y, finalmente, las proteínas fijadoras del complemento³¹.

En el GBS típico se presenta debilidad bilateral ascendente rápidamente progresiva, que comienza en las extremidades inferiores distales y suele ser bilateral, con pérdida de reflejos tendinosos profundos y dolor significativo^{28,33}. La enfermedad puede estar asociada con síntomas como sensación de mal-estar, náuseas, diarrea, letargo y ocasionalmente dolores de

Tabla 1 – Criterios diagnósticos para GBS típico

Características requeridas
Debilidad motora progresiva de más de un miembro (en algunos casos inicia solo en piernas)
Arreflexia o hiporreflexia
Características que apoyan fuertemente el diagnóstico
<i>Características clínicas (en orden de importancia)</i>
Progresión de los síntomas a lo largo de días hasta 4 semanas
Simetría relativa de los síntomas
Signos o síntomas sensoriales leves
Compromiso de los nervios craneales, especialmente debilidad bilateral de los músculos faciales
Recuperación (inicia 2-4 semanas después de que cesa la progresión)
Disfunción autonómica (taquicardia, hipotensión postural, hipertensión, etc.)
Ausencia de fiebre al inicio de los síntomas
<i>Características del LCR</i>
Aumento de proteínas en el LCR
Conteo de células ≤ 10 cel/mm ³
<i>Características electrodiagnósticas</i>
Electrodiagnóstico anormal con conducción más lenta u ondas F prolongadas
Características que ponen en duda el diagnóstico
Debilidad asimétrica marcada y persistente
Disfunción vesical o intestinal al inicio
Disfunción vesical o intestinal persistente
Más de 50 células/mm ³ en LCR
Presencia de PMN en LCR
Nivel sensitivo agudo

cabeza occipitales²⁸. El diagnóstico es principalmente clínico. Los criterios propuestos por Asbury y Cornblath³⁴ para el GBS típico se presentan en la [tabla 1](#).

El GBS se clasifica en 5 grupos desde el punto de vista fisiopatológico³⁵: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA), neuropatía axonal motora aguda (NAMA), neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (NASMA), variante faríngea-cervico-braquial (vFCB) y síndrome de Miller Fisher (SMF). Las diferencias clínicas y serológicas entre los 5 grupos^{35,36} se detallan en la [tabla 2](#).

El manejo de los pacientes consiste en la monitorización respiratoria y cardíaca regular, idealmente en una UCI, con énfasis en el electrocardiograma para detectar arritmias tempranamente, medición de la presión arterial y oximetría de pulso. Además, en un 25% de los casos los pacientes requieren ventilación asistida por la debilidad de los músculos respiratorios³⁶. De igual forma, se recomienda el uso profiláctico de heparina subcutánea y de medias de compresión como medidas para evitar la embolia pulmonar en aquellos pacientes que no pueden caminar³².

La inmunoterapia se basa en el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o de plasmaféresis, y ambas presentan una eficacia comparable en la mejoría de los resultados clínicos cuando se administran de forma precoz en pacientes que no pueden caminar o presentan insuficiencia respiratoria³⁷.

La fisioterapia también debe iniciarse tempranamente y la recuperación puede demorar varios meses. En general, un 80% de los pacientes se recupera de manera completa o presenta déficits leves³⁶, en tanto que un 5% muere a causa de complicaciones como sepsis, neumonía o embolia pulmonar, o bien por paro cardíaco³².

Síndrome de Guillain-Barré en la pandemia por COVID-19

El GBS constituye la primera enfermedad neurológica autoinmune desencadenada por el reciente SARS-CoV-2. La información reciente indica que en el contexto de la actual pandemia cualquier persona que curse con una enfermedad paralítica aguda similar a GBS, encefalitis o miositis, ello puede representar la primera manifestación de COVID-19, incluso en ausencia de síntomas sistémicos³⁸.

El primer caso reportado, y el único en Wuhan, fue el de una mujer de 61 años que luego de llegar a Shanghái desde Wuhan presentó debilidad aguda de miembros inferiores, asociado con arreflexia, y 3 días después del ingreso los síntomas progresaron. El citoquímico de LCR reportó proteínas elevadas y la electromiografía mostró características de neuropatía desmielinizante, por lo que se confirmó GBS y se inició tratamiento con IGIV. Posteriormente, la paciente desarrolló fiebre, tos y neumonía a los 4 días; se le realizó la RT-PCR para SARS-CoV-2, la cual salió positiva, además de linfocitopenia y trombocitopenia. A las 3 semanas se encontraba estable y con mejoría clínica³⁹, mas este fue solo el inicio de una serie de casos que fueron reportados con posterioridad.

Toscano et al. presentaron una serie de 5 pacientes en Italia, entre 23-77 años, que tuvieron fiebre, tos, anosmia, ageusia y dolor de garganta entre 5 y 10 días antes del inicio de los síntomas neurológicos, que consistieron en debilidad y parestesias en miembros inferiores en 4 de ellos y diplejía facial seguida de ataxia y parestesia en el paciente más joven. En 4/5 pacientes fue positiva la RT-PCR para SARS-CoV-2 en el hisopado nasofaríngeo y el quinto de ellos presentaba serología con IgG positiva para SARS-CoV-2⁴⁰. El LCR fue negativo para SARS-CoV-2 pero se encontraron proteínas elevadas en 3 de los casos y conteo de leucocitos menor de 5 cel/mm³ en todos ellos. Los pacientes fueron tratados con IGIV, 2 recibieron un segundo ciclo y uno recibió plasmaféresis. A las 4 semanas de tratamiento, 2 de los pacientes continuaban en la UCI con ventilación mecánica, 2 se encontraban en fisioterapia por persistencia de paraplejía flácida y uno había sido dado de alta sin dificultades para la marcha.

Hallazgos similares de GBS también se han reportado en otras partes del mundo, con presencia de fiebre, anosmia y ageusia previamente a la clínica neurológica, compromiso de pares craneales, proteínas elevadas en el LCR, linfopenia en los laboratorios, realce en la resonancia magnética de nervios craneales, tronco encefálico y meninges, además de características consistentes en la electromiografía de neuropatía desmielinizante y mejoría con la IGIV en una gran parte de los pacientes⁴¹⁻⁶³. También se han descrito asociaciones de COVID-19 con variantes menos frecuentes como el síndrome Miller-Fisher^{41,42,56,64-67}. El GBS había sido asociado anteriormente con otras epidemias virales como H1N1, el virus del Nilo occidental, chikunguña, zika e incluso con otros coronavirus como el MERS-CoV y el SARS-CoV^{68,69}.

Mackenzie et al. reportaron el primer caso en Colombia de GBS asociado con COVID-19, en una paciente femenina de 39 años admitida en un hospital universitario de Barranquilla, que cursó con un cuadro clínico de 6 días de evolución consistente en debilidad general progresiva, de predominio en

Tabla 2 – Diferencias clínicas y paraclínicas de los subtipos de GBS

Subtipo de GBS	PDIA	NAMA	NASMA	SMF	vFCB
Manifestaciones clínicas	GBS sensitivo motor, asociado a menudo con déficit de nervios craneales y disfunción autonómica frecuente	GBS motor puro, nervios craneales rara vez son afectados	Similar a NAMA grave, asociado con déficits sensoriales por afectación de fibras sensitivas	Ataxia, oftalmoplejía y arreflexia	Debilidad marcada de los músculos orofaríngeos, faciales, del cuello y los hombros
Hallazgos en el estudio de conducción nerviosa	Polineuropatía desmielinizante	Polineuropatía axonal, potencial de acción sensorial normal	Polineuropatía axonal, potencial de acción sensorial reducido o ausente	Normal en la mayoría de los casos, puede haber cambios discretos en la conducción sensorial	Normal en la mayoría de los casos, puede presentarse compromiso de brazos con patrón axonal
Anticuerpos	Desconocidos	GM1a, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a	GM1, GM1b, GD1a	GQ1b, GT1a	GT1a

miembros inferiores, con imposibilidad para la marcha, asociado con tos y mialgias. Además, la paciente reportó síntomas previos de ageusia, anosmia y cefalea en los 20 días antes del ingreso al hospital. Fue llevada a la unidad de cuidados intensivos debido a que desarrolló emergencia hipertensiva y debilidad diafragmática progresiva. Dentro de los hallazgos de laboratorio se encontró leucocitosis, neutrofilia, LDH y dímero-D elevados. Se realizó RT-PCR del hisopado nasal para SARS-CoV-2, con resultado positivo. En el LCR se encontró disociación albuminocitológica y la electromiografía confirmó el diagnóstico de GBS. La paciente fue manejada con medidas de soporte y plasmaféresis por 5 días y fue dada de alta a los 20 días de hospitalización con mejoría clínica⁷⁰.

Abu-Rumeileh et al. llevaron a cabo una revisión sistemática de 73 casos de GBS en asociación con SARS-CoV-2 a lo largo de 52 publicaciones⁷¹, y encontraron que la edad media fue de 55 años, con predominio de hombres (68,5%). En la mayor parte de los casos hubo presencia de síntomas respiratorios o sistémicos y desarrollo de GBS posteriormente a la COVID-19, pero también se reportaron 2 casos asintomáticos de esta última enfermedad. Los síntomas más comunes fueron fiebre (73,6%), tos (72,2%), disnea o neumonía (63,8%), hipo/ageusia (22,2%) e hipo/anosmia (20,8%). La forma clínica más prevalente fue la variante sensitivo-motora clásica (70% de los casos), mientras que el 81,8% de los pacientes con estudios electrofisiológicos cumplía criterios para polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA). No se encontró ARN del SARS-CoV-2 en el LCR, por lo que se podría plantear la ausencia de replicación intratecal o una infección directa de la raíz nerviosa, aunque falta más evidencia para soportar esta idea.

La disociación albuminocitológica clásica estuvo presente en el 71,2% de los casos, con un nivel de proteínas promedio de 100 mg/dl. Con respecto al manejo, la mayoría de los pacientes recibió IGIV y en 10 de ellos se administró plasmaféresis, de los cuales 4 también recibieron IGIV y 2 recibieron esteroides. En el 21,4% y 7,1% de los pacientes se requirió ventilación mecánica por empeoramiento del GBS o de la COVID-19. De aquellos casos que contaban con datos sobre su evolución (n=68), el 72,1% presentó una mejoría clínica con remisión parcial o completa, el 10,3% no mostró mejoría, el 11,8% todavía

necesitaba manejo en cuidados intensivos y el 5,8% había fallecido.

La mejoría clínica principalmente debida al manejo con IGIV y la presencia de anticuerpos anti-GD1b en un caso con SMF⁴¹ y anti-GM2, en un paciente de 84 años con GBS sensitivo-motor clásico⁷², puede sugerir una respuesta inmune desencadenada por el SARS-CoV-2 similar a la que se presenta en otros casos de GBS asociados con virus³¹.

En el momento no existe evidencia que indique que los pacientes con enfermedades neurológicas autoinmunes clínicamente estables (por ejemplo, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, miastenia gravis y miopatías inflamatorias) en manejo con inmunoterapia tengan un mayor riesgo de COVID-19 en comparación con la población general. Con respecto a las terapias biológicas, se ha observado que el uso inicial de terapias inmunomoduladoras no se asocia con peores resultados de COVID-19 con tasas de hospitalización similares a la población general⁷³.

En relación con los mecanismos inmunopatogénicos planteados de esta asociación GBS-SARS-CoV-2, la evidencia sugiere que puede estar mediada por una respuesta autoinmune por mimetismo molecular y no por la invasión viral directa. Se conoce que la proteína viral S (Spike) no solo utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) para la entrada, sino también a las glicoproteínas y gangliósidos que contienen ácido siálico en las superficies celulares⁷⁴. Como la proteína S de la COVID-19 interactúa con el residuo GalNAc de GM1 y los dímeros de gangliósidos para anclarse a los gangliósidos de la superficie celular, existe la probabilidad de reactividad cruzada entre los epítomos de los gangliósidos que portan la proteína S y los glucolípidos de los nervios periféricos⁷⁵.

Conclusiones

La actual pandemia por COVID-19 ha implicado muchos cambios en la práctica médica habitual y las investigaciones continúan con el objetivo de conocer más aspectos sobre esta enfermedad. Es importante que los médicos tengan presente esta nueva asociación entre el SARS-CoV-2 y el GBS

en aquellos pacientes que refieran síntomas respiratorios o sistémicos con posterior aparición de arreflexia y debilidad progresiva, con el fin de realizar un diagnóstico adecuado e iniciar el tratamiento de forma temprana y oportuna. A pesar de que el GBS asociado con COVID-19 parece compartir una gran parte de las características del GBS postinfeccioso clásico, es necesario llevar a cabo más estudios que arrojen evidencia suficiente para establecer con certeza que sí se comparten los mismos mecanismos inmunopatogénicos.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Saldarriaga Rivera LM, Fernández Ávila D, Bautista Molano W, Jaramillo Arroyave D, Bautista Ramírez AJ, Díaz Maldonado A, et al. Recommendations on the management of adult patients with rheumatic diseases in the context of SARS-CoV-2/COVID-19 infection Colombian Association of Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2020;16:437–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2020.06.006>.
- Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>.
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>.
- Lvov DK, Alkhovsky SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. [Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province Chinese people republic associated with 2019-ncov (nidovirales, coronaviridae, coronavirinae, betacoronavirus, subgenus sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak]. *Vopr Virusol*. 2020;65:6–15, <http://dx.doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>.
- World Health Organization (WHO). Novel coronavirus - China [Internet]. 2020 [consultado 19 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Situation Report*. 2020;52.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*. 2020;395:497–506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Internet]. 2020 [consultado 19 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int>
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1406–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2565>.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–74, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Al-Qahtani AA. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Emergence, history, basic and clinical aspects. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27:2531–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.033>.
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] 6.10.2020. 2020 [consultado 7 Oct 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Instituto Nacional de Salud (INS). COVID-19 Colombia [Internet]. 2020 [consultado 13 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
- Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e488–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7).
- Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, Kissler SM, Tang ML, Fry H, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1151–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30457-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30457-6).
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e428–36, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X).
- Ferreira-Santos D, Maranhão P, Monteiro-Soares M. Identifying common baseline clinical features of COVID-19: a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10:e041079, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041079>.
- Awulachew E, Diriba K, Anja A, Getu E, Belayneh F. Computed tomography (CT) imaging features of patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Radiol Res Pract*. 2020;2020:1023506, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/1023506>.
- Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;1–9, <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767–83, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Correia AO, Feitosa PWG, Moreira de S JL, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020;37:27–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.npbr.2020.05.008>.
- Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*. 2020;267:3135–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09990-2>.
- Lahiri D, Ardila A. COVID-19 pandemic: a neurological perspective. *Cureus*. 2020;12:e7889, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7889>.
- Azim D, Nasim S, Kumar S, Hussain A, Patel S. Neurological consequences of 2019-nCoV Infection: a comprehensive literature review. *Cureus*. 2020;12:e8790, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8790>.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

27. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>.
28. Abbassi N, Ambegaonkar G. Guillain-Barre syndrome: a review. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2019;29:459–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2019.07.008>.
29. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre syndrome. *Semin Neurol.* 2019;39:589–95, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1693005>.
30. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya J-M, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:1175–89, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1193006>.
31. Dalakas MC. Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852:658–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.06.013>.
32. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:2294–304, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1114525>.
33. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388:717–27, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1).
34. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27 Suppl:S21–4, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410270707>.
35. 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;10:469–82, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>.
36. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67665-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67665-9).
37. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD002063, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002063>.
38. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e781, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000781>.
39. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19:383–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5).
40. 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;382:2574–6, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009191>.
41. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95:e601–5, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>.
42. 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 Neuroinflamm.* 2020;7:e85, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000785>.
43. Webb S, Wallace VC, Martin-Lopez D, Yogarajah M. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e236182, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-236182>.
44. 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;41:1351–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04449-8>.
45. 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;87:111–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.074>.
46. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases.* 2020;20:e00771, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>.
47. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176:516–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.003>.
48. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* 2020;76:233–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>.
49. 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;9:510–3, <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piaa086>.
50. Pelea T, Reuter U, Schmidt C, Laubinger R, Siegmund R, Walther BW. SARS-CoV-2 associated Guillain-Barré syndrome. *J Neurol.* 2020:1–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10133-w>.
51. Agosti E, Giorgianni A, D'Amore F, Vinacci G, Balbi S, Locatelli D. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. *Neurol Sci.* 2020:1–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04553-9>.
52. Zito A, Alfonsi E, Franciotta D, Todisco M, Gastaldi M, Cotta Ramusino M, et al. COVID-19 and Guillain-Barré syndrome: a case report and review of literature. *Front Neurol.* 2020;11:909, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00909>.
53. Su XW, Palka SV, Rao RR, Chen FS, Brackney CR, Cambi F. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle Nerve.* 2020;62:E48–9, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26988>.
54. Paybast S, Gorji R, Mavandadi S. Guillain-Barré Syndrome as a neurological complication of novel COVID-19 infection: a case report and review of the literature. *Neurologist.* 2020;25:101–3, <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.0000000000000291>.
55. Tiet MY, AlShaikh N. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e236536, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-236536>.
56. Rana S, Lima AA, Chandra R, Valeriano J, Desai T, Freiberg W, et al. Novel coronavirus (COVID-19)-associated Guillain-Barré Syndrome: case report. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2020;21:240–2, <http://dx.doi.org/10.1097/CND.0000000000000309>.
57. Arnaud S, Budowski C, Ng Wing Tin S, Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2020;131:1652–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.003>.
58. Velayos Galán A, del Saz Saucedo P, Peinado Postigo F, Botia Paniagua E. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Neurologia.* 2020;35:268–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.007>.
59. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e741, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>.
60. Marta-Enguita J, Rubio-Baines I, Gastón-Zubimendi I. Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurologia.* 2020;35:265–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.004>.
61. Naddaf E, Laughlin RS, Klein CJ, Toledano M, Theel ES, Binnicker MJ, et al. Guillain-Barré Syndrome in a patient with evidence of recent SARS-CoV-2 infection. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1799–801, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.029>.

62. Assini A, Benedetti L, Di Maio S, Schirinzi E, Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurol Sci.* 2020;41:1657–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04484-5>.
63. 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;267:1877–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09849-6>.
64. Fernández-Domínguez J, Ameijide-Sanluis E, García-Cabo C, García-Rodríguez R, Mateos V. Miller-Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID 19). *J Neurol.* 2020;267:2495–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09912-2>.
65. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher Syndrome: MRI findings. *Am J Neuroradiol.* 2020;41:1184–6, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6609>.
66. Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, et al. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020;27:1759–61, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14383>.
67. Manganotti P, Pesavento V, Buoitte Stella A, Bonzi L, Campagnolo E, Bellavita G, et al. Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J Neurovirol.* 2020;26:605–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-020-00858-9>.
68. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci.* 2020;41:3149–56, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04693-y>.
69. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol.* 2017;13:227–33, <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>.
70. Mackenzie N, Lopez-Coronel E, Dau A, Maloof D, Mattar S, Garcia J, et al. A concomitant Guillain-Barre Syndrome with COVID-19: a first case-report in Colombia. *Research Square.* 2020, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-61279/v1>.
71. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2020:1–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
72. Chan M, Han SC, Kelly S, Tamimi M, Giglio B, Lewis A. A case series of Guillain-Barré Syndrome following Covid-19 infection in New York. *Neurol Clin Pract.* 2020:10, <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000880>.
73. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases - case series from New York. *N Engl J Med.* 2020;383:85–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009567>.
74. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105960, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105960>.
75. Mohammadi S, Moosaie F, Aarabi MH. Understanding the immunologic characteristics of neurologic manifestations of SARS-CoV-2 and potential immunological mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2020;57:5263–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-020-02094-y>.