



Aspectos moleculares involucrados en la fisiopatología del síndrome Guillain-Barré

Molecular Aspects Involved in the Pathophysiology of Guillain-Barré Syndrome

Shania Naranjo Lima ¹ Yonathan Estrada Rodríguez ¹ Humberto Osvaldo Fuentes Rodríguez ²

¹Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas Dr. Juan Guiteras Gener. Matanzas, Cuba

²Universidad de Matanzas. Facultad de Ciencias Sociales y Humanidades. Matanzas, Cuba

Citar como: Naranjo Lima S, Estrada Rodríguez Y, Fuentes Rodríguez H O. Aspectos moleculares involucrados en la fisiopatología del síndrome Guillain-Barré. Columna Méd.[Internet]. 2024 [citado: Fecha de acceso];Vol3: e206. Disponible en: <http://www.revcolumnamedica.sld.cu/index.php/columnamedica/article/view/206>

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Guillain-Barré constituye una polirradiculoneuropatía aguda, inflamatoria e inmunomediada, descrita por primera vez en 1916. Se presenta con una incidencia de uno a dos, por cada 100 000 personas, existe un 75 % de la infección por bacterias y virus, como evento más común previo al desarrollo de la clínica.

Objetivo: Caracterizar las bases moleculares y la etiología bacteriana y viral del síndrome de Guillain-Barré.

Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de noviembre de 2023 a enero de 2024, donde las fuentes primarias fueron: PubMed y Google Académico y las secundarias: SciELO Regional y SciELO Cuba. Se seleccionaron e incluyeron 40, de las cuales el 97,50 % correspondieron a los últimos cinco años.

Desarrollo: Los agentes infecciosos que con mayor frecuencia causan síndrome de Guillain-Barré son: *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovirus*, virus de la *Hepatitis E*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de *Epstein-Barr* y virus del *Zika*. La presentación clínica depende en gran medida de la estructura de los lipoligosacáridos patógenos que activan el sistema inmune, se desarrollan autoanticuerpos que atacan componentes de la mielina o el axón, contra estructuras glicolípídicas denominadas gangliósidos en los nervios del huésped.

Conclusiones: La fisiopatología del Síndrome de Guillain-Barré, guarda relación con etiologías bacterianas y virales. En ocasiones se dificulta el diagnóstico del agente causal, pues la clínica resultante del ataque al sistema nervioso periférico se presenta tiempo después, cuando es imposible aislar el agente etiológico y por tanto, precisar su patogenia.

Palabras clave: *Campylobacter jejuni*, COVID-19, fisiopatología, *Mycoplasma pneumoniae*, Guillain-Barré, *Zika*

ABSTRACT

Introduction: Guillain-Barré syndrome is an acute, inflammatory, immune-mediated polyradiculoneuropathy, first described in 1916. It occurs with an incidence of one to two per 100,000 people, with 75% of infections by bacteria and viruses being the most common event prior to the development of the symptoms.

Objective: To characterize the molecular bases and bacterial and viral etiology of Guillain-Barré syndrome.

Methods: A comprehensive search was conducted from November 2023 to January 2024, where the primary sources were: PubMed and Google Scholar and the secondary sources: SciELO Regional and SciELO Cuba. 40 were selected and included, of which 97.50% corresponded to the last five years.

Development: The infectious agents that most frequently cause Guillain-Barré syndrome are: *Campylobacter jejuni*, *Cytomegalovirus*, *Hepatitis E* virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Epstein-Barr* virus and *Zika* virus. The clinical presentation depends largely on the structure of the pathogenic lipooligosaccharides that activate the immune system, and autoantibodies develop that attack components of myelin or the axon, against glycolipid structures called gangliosides in the host's nerves.

Conclusions: The pathophysiology of Guillain-Barré Syndrome is related to bacterial and viral etiologies. Sometimes the diagnosis of the causal agent is difficult, since the clinical symptoms resulting from the attack on the peripheral nervous system appear sometimes later, when it is impossible to isolate the etiological agent and therefore, to specify its pathogenesis.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, COVID-19, pathophysiology, *Mycoplasma pneumoniae*, Guillain-Barré, *Zika*

Recibido: 12-08-2024 | Aceptado: 09-11-2024 | Publicado: 24-11-2024





INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) constituye una polirradiculoneuropatía aguda, inflamatoria e inmunomediada, con presentación fenotípica heterogénea que conduce a enfermedades axonales o desmielinizantes y suele ser la causa más común de emergencias neuromusculares, en todo el mundo.¹ Se conoce que el SGB ocurre posterior a una infección respiratoria o gastroentérica y se manifiesta por un cuadro de debilidad flácida progresiva y alteraciones sensitivas en las extremidades, músculos respiratorios y faciales.²

Se describe por primera vez, el 13 de octubre de 1916, por los científicos George Guillain, Jean-Alexandre Barré y Andre Strohl, durante una reunión de miembros de la Sociedad de Neurología del ejército francés. Guillain, Barré y Strohl presentan un estudio sobre dos soldados franceses, de 25 y 35 años que desarrollan debilidad motora aguda progresiva de todas las extremidades, pronunciada de forma distal y con alteraciones sensoriales leves, pérdida de reflejos en tendones con los cutáneos conservados y sin alteraciones del esfínter. Sin embargo, el término Guillain-Barré, surge en 1927, de la mano de Draganesco y Claudion, quienes omiten el nombre de Andre Strohl.^{3, 4}

El síndrome de Guillain-Barré, puede clasificarse según estudios electrofisiológicos y cuadros clínicos, en diferentes subtipos. Desde la descripción realizada por Guillain, Barré y Strohl, se han descrito al menos seis variedades de SGB⁵, de las cuales, la variante más común es el síndrome de Miller Fisher que representa el 77 % de todos los casos.² Se caracteriza por la clásica triada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia sin debilidad muscular.⁵

El SGB tiene una incidencia de uno a dos por cada 100 000 personas cada año. Aunque todos los grupos etarios pueden verse afectados, la incidencia aumenta con la edad avanzada. Asimismo, es más frecuente en hombres que en mujeres.⁶ Los subtipos de la enfermedad se distribuyen de forma desigual: en Europa y América del Norte, predominan las formas desmielinizantes con pródromos respiratorios, mientras que en Asia imperan los subtipos axonales precedidos de enfermedad diarreica.¹ En Cuba, la incidencia anual de SGB es de 0,8-1 por cada 100 000 habitantes.⁷

Aunque se informa de varios factores no infecciosos que preceden a la infección como las cirugías, traumatismos e incluso algunos medicamentos como los inhibidores del punto de control inmunológico, las infecciones son el evento más común previo al desarrollo de la clínica

en el SGB.¹ Las bacterias y virus se relacionan en la patogenia en el 75 % de los casos de SGB.^{8, 9}

El médico general integral requiere de una adecuada interpretación de este síndrome, a menudo desestimado, ya sea por la falta de recursos o por la complejidad en su detección, mediante pruebas serológicas y moleculares, plantea un mayor nivel de preocupación por la ausencia de una cura eficaz o de un mecanismo preventivo, sobre todo en los países de bajos ingresos, donde la evolución clínica suele ser desfavorable, por esto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es: Caracterizar las bases moleculares y la etiología bacteriana y viral del síndrome de Guillain-Barré.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva, durante el periodo de noviembre del 2023 a enero del 2024. Las fuentes documentales primarias fueron: PubMed y Google Académico y las secundarias: SciELO Regional y SciELO Cuba. Se emplearon los descriptores: “síndrome de Guillain-Barré” y “Etiologías del síndrome de Guillain-Barré” para acceder a la literatura y confeccionar el presente informe, mediante el método teórico de análisis-síntesis. Los criterios de selección fueron: artículos en español e inglés sobre el tema y fueron excluidos los que no constituyeron aportes relevantes a la investigación. De un total de 63 bibliografías consultadas, se seleccionaron 40 de ellas, el 97,50 % correspondieron a los últimos cinco años.

DESARROLLO

Mecanismos inmunológicos y moleculares involucrados en la patogénesis del Síndrome de Guillain-Barré secundario a infecciones bacterianas y virales.

La fisiopatología del Guillain-Barré, de manera general se desencadena por la respuesta inmune a un proceso infeccioso que responde a una variedad amplia de antígenos. En la mayoría de los casos se encuentra como antecedente una infección respiratoria o digestiva previa, en las últimas seis semanas. Sin embargo, al momento de la búsqueda del agente etiológico, esta ya es controlada y no se logra aislar en los exámenes complementarios⁹, por tal razón, se registran como de origen idiopático.¹⁰

El SGB se presenta con mayor frecuencia, posterior a la infección con los siguientes seis patógenos: *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus de la hepatitis E, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr y virus del Zika. Sin embargo, la ausencia de una enfermedad antecedente no excluye el diagnóstico de



SGB, por la posible presentación subclínica de otras infecciones o estímulos inmunológicos.¹¹

En algunos pacientes se presentan disímiles variantes clínicas que no progresan al patrón clásico de pérdida sensorial y debilidad. Estas variedades son: debilidad sin signos sensoriales (variante motora pura), debilidad limitada a los nervios craneales (parálisis facial bilateral con parestesias); miembros superiores (debilidad faríngea-cervical-braquial) o miembros inferiores (variante paraparética) y el síndrome de Miller Fisher (SMF).⁶

La inmunopatogénesis difiere según el subtipo. Sin embargo, se pueden concentrar en dos grupos: los que presentan compromiso de la membrana axonal y los que implican células y anticuerpos contra constituyentes de la membrana de mielina del Sistema Nervioso Periférico (SNP). La comprensión actual sostiene que el SGB está mediado por anticuerpos inducidos por mimetismo molecular, entre epítomos bacterianos o virales y los gangliósidos que forman parte superficial de membranas celulares en el SNP, esto provoca inflamación, desmielinización del nervio periférico.¹⁰

Los anticuerpos frente a gangliósidos se dirigen a diferentes sitios en los nervios periféricos, de esta manera se relacionan con los subtipos de SGB. Los anticuerpos anti-GD1a se unen a la mielina de paranodol, los nódulos de Ranvier y la unión neuromuscular. Los anticuerpos GM1 y GQ1B se unen a un nervio periférico o unión neuromuscular¹¹, tabla 1.

Tabla 1. Entidades clínicas del SGB y anticuerpos relacionados

Entidades clínicas	Anticuerpos frecuentemente relacionados
Neuropatía axonal motora y sensitiva	GM1, GM1b, GD1a
Neuropatía axonal motora aguda	GM1, GM1b, GD1A, GalNac- GD1a
Neuropatía axonal sensitiva aguda	GD1b
Síndrome de Miller-Fisher	GQ1b, GT1a
Variante faringobraquial	GT1a
Síndrome de superposición Miller-Fisher/Guillain-Barré	GQ1b, GM1, GM1b, GD1a, GalNac- GD1a

Fuente: Púa Torrejón RC, et al.¹²

La variación global de las infecciones puede explicar las diferencias en cuanto a la distribución diferencial

de estos subtipos y se evidencia la relación entre determinada infección antecedente con su fenotipo clínico. Por ejemplo: la infección por *Campylobacter jejuni* se relaciona con la neuropatía motora axonal aguda, el citomegalovirus se asocia con un déficit sensorial-motor severo, desmielinización y anticuerpos para el gangliósido GM2; y el *Mycoplasma Pneumoniae*, con la presentación de SGB en infantes.¹³

Campylobacter jejuni

Las bacterias *Campylobacter* son bacilos Gram negativos, aerobios y móviles que se observan como bacilos delgados, curvos o en forma de coma. Dentro de este género se encuentra la *Campylobacter jejuni*, responsable del 90 % de las campilobacteriosis y gastroenteritis de transmisión alimentaria. *Campylobacter jejuni* es considerada un microorganismo comensal con un amplio rango de hospederos, entre los que se encuentran animales productivos como aves, bovinos, ovinos y cerdos. La transmisión al ser humano se efectúa a través del consumo de alimentos y agua contaminados y de igual forma, la fuente de transmisión más frecuente es el consumo de carne de ave, de forma particular la de pollo.¹⁴ Después de la absorción, *Campylobacter jejuni*, coloniza el íleon distal y el colon.⁸

La campilobacteriosis es la infección que con mayor frecuencia antecede a un cuadro de Guillain-Barré. Las cepas de *Campylobacter jejuni* que pueden provocar SGB son las que producen LOS sialilados, por el mimetismo molecular bien documentado que existe entre estos y los sacáridos que componen el gangliósido del GM1 humano.^{11,14}

Los LOS son una parte integral de la membrana celular del *Campylobacter jejuni*. La exposición a los antígenos LOS induce la liberación de C1q, la activación de macrófagos y la producción de anticuerpos, por las células plasmáticas. Estos anticuerpos reconocen a las moléculas bacterianas y los gangliósidos, por lo que no solo se dirigen a el LOS en *Campylobacter jejuni*, sino también a las fracciones de gangliósidos en la mielina o los axones de los nervios periféricos.⁸ Los anticuerpos de la respuesta inmunitaria desencadenada para combatir la infección por *Campylobacter jejuni* (inmunoglobulinas IgG, subclases IgG1 e IgG3) provocan una reacción cruzada en los nervios del huésped y producen daño axonal dependiente del complemento.^{13,14}

La activación del complemento a través de las vías clásicas o alternativas, conducen a la desmielinización neuronal mediante el complejo de ataque a la membrana (C5b-C9), la inflamación causada por

anaflotoxinas (C3a y C5a) y la infiltración e invasión de macrófagos que producen citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF α), así como radicales libres, como el óxido nítrico.⁸

Los macrófagos con receptores Fc y receptores del complemento para C3b pueden dañar los nervios periféricos, a través de la fagocitosis mediada por receptores y la inducción de la destrucción de mielina. La infiltración de células T CD4⁺ activadas, aumenta la actividad de los macrófagos a través de citoquinas inflamatorias como el interferón- γ (INF- γ) y el TNF- α . La activación alternativa del complemento, a través de la vía de la lectina tiene lugar mediante su unión a manosa.⁸

En el caso de *Campylobacter jejuni*, el operón responsable de la biosíntesis de LOS es diverso. Este cuenta con 19 clases de locus diferentes, nombrados de la A a la S, de las cuales, solo las clases A, B y C portan genes que codifican para B-1,3-galactosiltransferasa. Se han identificado dos genes diferentes: cgtB (en clase A y B) y wlaN (en clase C). Esta actividad enzimática cataliza la adición de una molécula de galactosa que se requiere para la producción de lipooligosacáridos sialilados similares al GM1.¹⁵

El serotipo HS: 19 de *Campylobacter jejuni*, tiene genes únicos y grupos de genes que codifican proteínas involucradas en la persistencia, la restricción-modificación, la metilación y la sulfatación de biomoléculas. Un grupo de genes ligados que codifican proteínas implicadas en la sulfatación de biomoléculas también contiene un gen que codifica la *campylobacter sialiltransferasa* Cst-I. No se sabe cuál es el objetivo de esta transferasa; pero, in vitro, se establece que la proteína Cst-I purificada puede agregar ácido siálico a un aceptor de galactosa.¹⁶

In vitro, Cst-I da lugar a la producción de estructuras que imitan a los gangliosidos, como GM1a y GD1a. Además, la presencia de una supuesta sulfotransferasa (CjjRM3420-1439) implica que el *Campylobacter jejuni*, puede incorporar los grupos sulfato en sus proteínas o estructuras de glicanos, incluyen la cápsula y el LOS, por lo que puede formar nuevas estructuras que imitan a los gangliosidos sulfatados que causan SGB.¹⁶

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae, ocasiona del 20 al 30% de todas las neumonías.¹⁷ La infección, se localiza en el tracto respiratorio superior e inferior, tiende a caracterizarse por cursar de manera benigna, sin embargo, no está exenta de complicaciones como el SGB.¹⁸ Se relaciona con secuelas autoinmunes posinfecciosas en niños. El 25% de los niños con SGB, tienen anticuerpos séricos

elevados contra el glicolípido GalC que reside en el sistema nervioso central y periférico. Los anticuerpos anti-GalC reaccionan de forma cruzada con estructuras no identificadas de *Mycoplasma pneumoniae*¹⁹ y se postula que este desencadena el síndrome mediante la inducción de IgG anti-galactocerebrósido.^{8, 17}

La glicosiltransferasa de *Mycoplasma pneumoniae*, codificada por el gen mpn483, sintetiza galactosilceramida (también llamada galactocerebrósido) mediante ceramida y UDP-glucosa como sustratos, ambos con fosfatidilglicerol o cardiolipina como activadores. Se postula; pero no se ha confirmado que el *Mycoplasma pneumoniae*, contiene una UDP-glucosa epimerasa que convierte la UDP-glucosa en UDP-galactosa, sustrato principal para la biosíntesis de galactocerebrósido, mediante su unión a una molécula de ceramida, se libera UDP, por acción de la enzima ceramida galactosiltransferasa.¹⁷

Haemophilus influenzae

Rara vez se notifica el SGB, después de una infección por *Haemophilus influenzae*. En la mayoría de estos casos, se sospecha causalidad; pero solo se confirma mediante la exclusión de causas alternativas.⁸ Sin embargo, es junto a *Campylobacter jejuni*, el agente infeccioso que más se relaciona al SMF. Son numerosas las evidencias científicas que apoyan el mimetismo molecular existente entre los gangliosidos GQ1b, GT1a, GM1b, GD1a y los epítomos del lipooligosacárido de *Haemophilus influenzae*. El epítomo GQ1b, en el lipooligosacárido de su superficie induce la producción de anticuerpos antiGQ1b en determinados pacientes. Cuando estos anticuerpos se unen a los gangliosidos GQ1b, expresados en los nervios oculomotores y las neuronas sensoriales primarias, inducen el SMF.¹²

Citomegalovirus

Mamishi S, et al.²⁰, informan que el riesgo de desarrollar SGB después de la infección por Citomegalovirus (CMV) es cercano a uno en 1000. Las infecciones por CMV comunes se reportan como afecciones del tracto respiratorio superior, neumonías y gripes inespecíficas y son la segunda causa más frecuente de SGB, antecedidas por *Campylobacter jejuni*. Los pacientes con infección previa por CMV a menudo tienen una afectación prominente de los nervios sensoriales y craneales. El CMV está asociado con la generación de anticuerpos contra el gangliosido GM2.²¹

La asociación entre CMV y SGB se conoce desde la década de los sesenta.¹⁰ Aunque se producen anticuerpos IgM anti-GM2 en la infección por CMV sin desarrollo de SGB, aunque se encontraban presentes en un 30 a 50% de los pacientes con SGB e infección por CMV.²² A menudo, se

asocia el CMV con el subtipo AIDP que se correlaciona con la presentación de SGB en pacientes más jóvenes. Además, a menudo muestran parálisis del nervio facial, pérdida sensorial y curso más grave de la enfermedad.^{22, 23}

Se describen incrementos de IgM anti-GM2, anti-GalNAc-GD1a y de anticuerpos contra la miosina, una proteína existente en cantidades traza en los nodos de Ranvier.¹⁰ Sin embargo, hasta la fecha poco se sabe sobre la fisiopatología del SGB por CMV y las funciones de los anticuerpos anti-GM2 en esta. Existe la hipótesis de que es poco probable que la infección por CMV y los anticuerpos anti-gangliósidos GM2 son los únicos responsables y se requiere un factor adicional para provocar SGB.²³

Virus de la hepatitis E

La infección por el Virus de la hepatitis E (VHE) se describe como un patógeno asociado al síndrome de Guillain-Barré.^{24, 25, 26} El 16 % de las infecciones agudas por hepatitis E, implican manifestaciones neurológicas.²³ Se han propuesto dos posibles causas de patogénesis: la primera es el daño viral directo por la replicación del VHE en el sistema neurológico y la segunda por la respuesta inmunitaria indirecta o mimetismo molecular.^{24, 25}

Se ha demostrado que el VHE no solo puede infectar el tejido hepático, sino también a las células neuronales de forma directa *in vitro*. En ratones inoculados con partículas de VHE por vía intravenosa, se detectan ARN y proteínas virales en el tejido cerebral. Además, las líneas celulares derivadas de neuronas representadas por células de glioblastoma tienen la capacidad de apoyar la replicación a largo plazo y la producción de VHE infeccioso. También, se observa, en modelos de animales que el VHE puede atravesar la barrera hematoencefálica, al sabotear el complejo de unión relativa y las estructuras celulares endoteliales que desempeñan un papel importante en la preservación de su integridad.²⁴

Estos resultados, muestran que el VHE conduce al SGB, con la infección directa del sistema nervioso periférico. Al mismo tiempo, puede alterar la barrera hematoencefálica y liberarse en el LCR.²⁴

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB), también conocido como herpesvirus 4 humano, pertenece a la familia de los herpesvirus, cuya infección, en dependencia de la edad y el estado inmunitario, provoca manifestaciones del SNC en el 18 % de los pacientes. Estas incluyen

encefalitis, meningitis, cerebelitis, parálisis de los nervios craneales y síndrome de Guillain-Barré.²⁷

El SGB, aunque no se acompaña del cuadro clínico de la mononucleosis por VEB, puede llegar a ser fatal y en algunos casos inicia con neuropatía craneal, luego con arreflexia y parálisis flácida completa, con necesidad de intubación orotraqueal en menos de tres días.²⁸

La patogenia de la enfermedad neurológica asociada al VEB, es compleja y resulta de la infección directa. La respuesta inmunológica y la reactivación de la infección latente a infección por VEB, puede inducir desmielinización, neuroinflamación y encefalomielitis diseminada aguda, lo que lleva a la desmielinización multifocal en la sustancia blanca del cerebro. La infección latente por VEB, induce la expresión del antígeno nuclear de Epstein-Barr (EBNA), que reacciona de forma cruzada con la Glicoproteína de Oligodendrocitos de Mielina (MOG) y produce anticuerpos anti-MOG.²⁷

Se asocia el SMF con infecciones primarias de EBV, tanto en niños como en adultos, se encuentran anticuerpos antigangliósidos anti GQ1b en el 90 % de casos de SMF y serología positiva para el antígeno capsular (VCA) y EBNA, así como la presencia del virus en plasma, lo que sugiere una infección primaria tardía. Una verdadera asociación entre el virus y el síndrome, debe determinarse con la presencia de anticuerpos IgM, frente a VCA en ausencia de anticuerpos EBNA, lo cual revela una infección reciente y contribuye a dilucidar la causa de la enfermedad.¹⁰

Virus del Zika

En los últimos tiempos, se informa que las infecciones por el virus del Zika y el SARS-CoV-2, son posibles desencadenantes del SGB.²¹ Si un paciente que vive o ha viajado a las áreas donde circula el Zika, desarrolla síntomas que afectan el sistema nervioso, se debe considerar la infección por el virus del Zika, como un posible diagnóstico diferencial. Lo mismo aplica para las parejas sexuales de viajeros que hayan mantenido relaciones sin protección.²⁹

La neuroinvasión de Zika es un proceso que involucra múltiples pasos. Una de las rutas es la interrupción de las Uniones Intercelulares Herméticas (UIH) mediante la modificación de la Claudina, esto facilita el paso del virus que se encuentra libre o dentro de los linfocitos o neutrófilos, a través de la barrera hematoencefálica, los plexos coroideos y las células de la glía. La otra vía resulta del transporte axonal neuronal en dirección anterógrada y retrógrada desde la periferia, a través de la médula espinal o el bulbo olfatorio, esto da lugar a



la apoptosis de la neurona anterior del cuerno espinal, compatible con los datos de parálisis flácida aguda.²⁹

En la patogénesis del síndrome de Guillain-Barré, asociado con el virus del Zika, se consideran diversos mecanismos, como el mimetismo molecular, la inmunidad humoral celular y el neurotropismo viral para las células neuronales y gliales. En el mimetismo molecular, las poliproteínas del virus del Zika, comparten péptidos con proteínas humanas, lo que provoca una reactividad cruzada entre el componente viral y los gangliósidos de la membrana neuronal por los altos títulos de anticuerpos contra el virus.^{30, 31,32}

Está bien establecido que el Zika, puede infectar los nervios motores periféricos. La fagocitosis por parte de las células presentadoras de antígenos de los gangliósidos, junto con los antígenos del virus da lugar a una respuesta de anticuerpos contra ambos. El aumento del reconocimiento inmunitario de los antígenos de las células neuronales infectadas por el virus puede ser la base del SGB, inducido por el Zika.³²

El notable aumento de los anticuerpos IgM/IgG contra los gangliósidos en pacientes con SGB infectados por el Zika, en comparación con aquellos no infectados por el virus, sugiere que estos anticuerpos, desempeñan un papel en la manifestación de la enfermedad. Se encuentra que en pacientes brasileños infectados por el Zika se presentan títulos altos de anticuerpos antigangliósidos, como el anti-GD3. Sin embargo, se necesitan estudios para dilucidar el papel que los anticuerpos antigangliósidos tienen en el SGB, inducido por el Zika.³²

Se han encontrado fragmentos de ARN del virus del Zika, con afinidad por el sistema nervioso, en estudios postmortem. La presencia de reservorios virales, en tejidos como el riñón puede potenciar la replicación del virus y servir como fuente antigénica para desencadenar una respuesta inflamatoria antiviral, lo que tiene importancia patogénica en el desarrollo de síndromes neurológicos, como el Guillain-Barré, incluso después de que la viremia cesa.³¹

En Colombia, se registran durante el 2016, un total de 68 pacientes con SGB, de los cuales el 97 % tienen síntomas clínicos compatibles con la infección por el Zika. La mitad de los pacientes presenta parálisis facial bilateral y el 67 % contaba con estudios de conducción nerviosa y electromiografía, los cuales en su mayoría eran compatibles con el subtipo de polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda del SGB, se halla tanto ARN del virus, como en anticuerpos antilavivirus, en el 40 y 43 % de los pacientes. Se sugiere incluso que se reconsidere al SGB, como una complicación

parainfecciosa, en lugar de postinfecciosa¹⁰, lo que sugiere un efecto neuropático viral directo.³¹

Virus del Dengue

El dengue no es tan común como desencadenante del SGB. El mecanismo mediante el cual, el virus del dengue (DENV) ocasiona el síndrome, aún no se comprende bien; pero el mimetismo molecular desencadenante de la respuesta inmunológica que involucra citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α , interleucinas y complementos que se dirigen a la mielina y los axones se postula como posible mecanismo.^{33, 34}

Existe una gran controversia acerca de que si los signos neurológicos asociados a la infección por DENV se dan por la infección directa en el tejido nervioso o si estos son el resultado de la disfunción nerviosa asociada a daños o fallas, en órganos extraneurales, como en el caso de la encefalopatía hepática o a la presencia y circulación constante de mediadores inflamatorios sistémicos o metabolitos aumentados por la infección que modulan la actividad neurológica.⁸

SARS-CoV-2

A finales del año 2019, surge en Wuhan, China, una enfermedad a causa del coronavirus, SARS-CoV-2. A esta se le asocia el SGB, como enfermedad neurológica autoinmune desencadenada por virus.³⁵ Las citoquinas, quimiocinas y proteína ácida fibrilar glial elevadas en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con SGB y COVID-19, son argumentos a favor de una correlación causal.⁸

Ensayos in vitro, identifican analogías moleculares, entre proteínas codificadas por la COVID-19 y las células neuronales del huésped. Por ejemplo, se equilibran similitudes entre secuencias peptídicas de la enfermedad con proteínas de choque térmico en 60 y 90 HSP y moléculas de adhesión expresadas por las neuronas y células de Schwann que se relacionan con el SGB. Se han encontrado pocos autoanticuerpos positivos, como anti-GM1, GM2, GD1a, GD1b, GD3, GM1, GT1b o contactina; es el más común el IgG anti-GD1b.³⁶

Otra etiopatogenia propuesta sugiere que el neurotropismo del virus para las células del bulbo olfatorio con la inflamación y desmielinización resultantes, conduzca no solo a la anosmia y disgeusia, sino también, a la expresión de epítomos hasta ahora no expuestos, incluido GD1b.³⁶

El mecanismo patogénico mediante el cual, se genera SGB, inicia con la endocitosis del virus, lo que concibe una respuesta inmune adaptativa. A su vez, se estimulan



las células B y se producen anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. Es probable que producto de un mimetismo molecular entre la secuencia de péptidos virales y gangliósidos del Sistema Nervioso Periférico (SNP), se pierda la autotolerancia. Entonces, los anticuerpos reaccionan de forma cruzada y al unirse a los gangliósidos del SNP, producen una respuesta inmune que destruye la vaina de mielina y axones.³⁷

La ausencia de SARS-CoV-2, en el LCR sugiere que el SGB, no es provocado por un ataque viral directo; la evidencia indica que puede estar mediado por una respuesta autoinmune.³⁸ 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 celulares.³⁹

Como la proteína S de la COVID-19, interactúa con el residuo GalNAc de GM1 y los dímeros de gangliósidos para anclarse a la superficie celular, existe la probabilidad de una reactividad cruzada entre los epítomos de los gangliósidos que portan la Proteínas S y los glucolípidos en las membranas de neuronas motoras o sensoriales de los nervios periféricos.³⁵

El SGB asociado a COVID-19, se relaciona con marcadores inflamatorios y citoquinas proinflamatorias elevadas. En este caso, se producen las mismas manifestaciones clínicas: alteración de los signos motores, daño axonal y disociación citológica de la albúmina en LCR.^{39,40}

CONCLUSIONES

La fisiopatología del Síndrome de Guillain-Barré, guarda relación con etiologías bacterianas y virales. En ocasiones se dificulta el diagnóstico del agente causal, pues la clínica resultante del ataque al sistema nervioso periférico se presenta tiempo después, cuando es imposible aislar el agente etiológico y por tanto, precisar su patogenia.

APORTE CIENTÍFICO

El estudio de los procesos moleculares que desencadenan las infecciones bacterianas y virales relacionadas con la patogénesis del SGB, resulta crucial, para asegurar un diagnóstico y tratamiento oportuno, durante las próximas décadas en las que se espera un aumento de las infecciones como resultado de la resistencia antimicrobiana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Habib AA, Waheed W. Guillain-Barré Syndrome. Continuum [Internet]. 2023 [citado: 16/12/2023]; 29(5):1327-1356. Disponible en: https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2023/10000/guillain_barr_syndrome.5.aspx
2. Caiza Ango TB, Molina Salas JR, Ortega Hurtado MG, Lescano Solís SM, Freire Medina CG. Síndrome de Guillain Barre diagnóstico, tratamiento, y pronóstico. DC [Internet]. 2023 [citado: 16/12/2023]; 9 (4): 436-55. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/3601>
3. Rzepiński Ł, Grzybowski A. Guillain-Barré or Guillain-Barré-Strohl Syndrome: medical and non-medical reasons for omitting Andre Strohl from the eponym. Arch Med Sci [Internet]. 2022 [citado: 16/12/2023]; 18 (4): 1127-1129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9266785/>
4. Bermello Lescano AV, Espinoza Bravo CA, Castillo Avendaño JL, Estrella Campuzano SA. Características clínicas y pronóstico del síndrome de Guillain-Barré. Pol. Con. [Internet]. 2021 [citado: 16/12/2023]; 6 (11): 1708-1719. Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/3537>
5. Chunga Vallejos E, Serrano Cajo L, Díaz Vélez C. Características clínico epidemiológicas del síndrome de Guillain-Barré en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2012 - 2018. Rev. cuerpo méd. HNAAA [Internet]. 2020 [citado: 16/12/2023]; 13(1):37-42. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/vc6gv>
6. Leonhard SE, Mandarakas MR, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol [Internet]. 2019 [citado: 17/12/2023]; 15: 671-683. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0250-9>
7. Barzaga Ibarra IA, de la Cruz Galardy M, Claro Pupo O, González Corona B, Granda Mariño M. Rehabilitación de un paciente con un síndrome de Guillain Barré. Ccm [Internet]. 2017 [citado: 17/12/2023]; 21(3): 946-952. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000300029&lng=es.
8. Finsterer J. Triggers of Guillain-Barré Syndrome: *Campylobacter jejuni* predominates. Int. J. Mol. Sci. [Internet]. 2022 [citado: 17/12/2023]; 23 (22): 14222. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/14222>



9. Pachas P, Donaires F, Gavilán RG, Quino W, Vidal M, Cabezas C, et al. Agentes infecciosos en muestras biológicas de pacientes con síndrome de Guillain-Barré en Perú, 2018-2019. Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2020 [citado: 17/12/2023]; 37(4): 681-688. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000400681&lng=es
10. Vega Fernández JA, Suclupe Campos DO, Coico Vega MM, Aguilar Gamboa FR. Etiología viral en el Síndrome de Guillain-Barré: Buscando una respuesta a lo idiopático. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2022 [citado: 23/12/2023]; 22 (3): 584-596. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312022000300584&lng=es
11. Morocho Anchatuña JR, Niola Toasa AG, Robles U M. Síndrome de Guillain-Barré: diagnóstico y tratamiento de una neuropatía inmunomediada. jah [Internet]. 2023 [citado: 25/12/2023]; 6 (1). Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/168>
12. Púa Torrejón RC, Bermejo Gómez A, Gómez-Carpintero García A, Villares Alonso R. Características infrecuentes del síndrome de Miller-Fisher. Revisión de la literatura a propósito de un caso. Pediatría. [Internet]. 2022 [citado: 25/12/2023]; 55 (1):30-5. Disponible en: <https://www.revistapediatria.org/rp/article/view/264>
13. Hao Y, Wang W, Jacobs BC, Qiao B, Chen M, Liu D, Feng X, Wang Y. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study. Ann Clin Transl Neurol. [Internet]. 2019 [citado: 25/12/2023]; 6 (12): 2510-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6917331/>
14. Cervantes-García E. *Campylobacter*: emergente o reemergente. Rev Mex Patol Clin Med Lab. [Internet]. 2020 [citado: 25/12/2023]; 67 (3):142-149. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96677>
15. Guirado P, Paytubi S, Miró E, Iglesias-Torrens Y, Navarro F, Cerdà-Cuellar M, et al. Differential Distribution of the wlaN and cgtB Genes, Associated with Guillain-Barré Syndrome, in *Campylobacter jejuni* Isolates from Humans, Broiler Chickens, and Wild Birds. Microorganisms [Internet]. 2020 [citado: 25/12/2023]; 8 (3): 325. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142995/>
16. Heikema AP, Strepis N, Horst-Kreft D, Huynh S, Zomer A, Kelly DJ, et al. Biomolecule sulphation and novel methylations related to Guillain-Barré syndrome-associated *Campylobacter jejuni* serotype HS: 19. Microb Genom. [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 7(11):000660. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8743553/>
17. Gaspari E, Koehorst JJ, Frey J, Martins Dos Santos VAP, Suarez-Diez M. Galactocerebroside biosynthesis pathways of Mycoplasma species: an antigen triggering Guillain-Barré-Stohl syndrome. Microb Biotechnol [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 14 (3):1201-1211. Disponible en: <https://ami-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-7915.13794>
18. Zemelman Merino C, Petermann Toledo A, Petermann Toledo D. *Mycoplasma Pneumoniae*, associated to autoimmune axonal polyneuropathy, clinical variant of Guillain-Barré Syndrome in children? Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2019 [citado: 25/12/2023]; 91(4): [aprox. 8p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000400012&lng=es
19. Smolders J, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, Nijhuis F, Verrips A. *Mycoplasma Pneumoniae* and Antibodies against Galactocerebroside in a 9-Year-Old Boy with Encephalitis. Neuropediatrics [Internet]. 2019 [citado: 25/12/2023]; 50 (01): 054-056. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1676054>
20. Mamishi S, Ashrafi MR, Mohammadi M, Zamani G, Pourakbari B, Mahmoudi S, Aziz-Ahari S. Cytomegalovirus Infection and Guillain-Barré Syndrome: The First Case-Control Study in Iran. Irán J Child Neurol. [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 15 (4):35-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570627/>
21. Polam RR, Shaik S. A review on Guillain-Barre Syndrome (GBS). WJPR [Internet]. 2022 [citado: 25/12/2023]; 11 (2): 2213-25. Disponible en: https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/cfdae9609f90450b5d744189a6a73b06.pdf
22. Silva CT, Silva S, Silva MJ, Almeida AF, Fonseca J, Melo C, et al. Guillain-Barré Syndrome in a Teenage Girl: A severe Case With Anti-GM2 Antibodies Associated With Acute CMV Infection and Literature Review. Clin. Pediatr. [Internet]. 2020 [citado: 25/12/2023]; 59 (3):300-304. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922819898186?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
23. Ginanneschi F, Giannini F, Sicurelli F, Battisti C, Capocchitti G, Bartalini S, et al. Clinical Features and Outcome of the Guillain-Barre Syndrome: A Single-Center 11-Year Experience. Front Neurol [Internet].



- 2022 [citado: 25/12/2023]; 13: 856091. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9289976/>
24. Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav* [Internet]. 2020 [citado: 25/12/2023]; 10 (1): [aprox. 59p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6955827/>
25. Ahmed A, El-Sadig SM, Siddig EE. Guillain-Barre syndrome associated with hepatitis E virus infection: A case report. *Clin Case Rep* [Internet]. 2023 [citado: 25/12/2023]; 11(9): [aprox. 23p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10465721/>
26. Rodrigues RA, Sequeira M, Barros F, Alves T, Gonçalves J. Acute Hepatitis E-Associated Guillain-Barré Syndrome. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado: 25/12/2023]; 15 (11): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10369010/>
27. Soni N, Ora M, Singh R, Mehta P, Agarwal A, Bathla G. Unpacking the CNS Manifestations of Epstein-Barr Virus: An Imaging Perspective. *AJNR* [Internet]. 2023 [citado: 25/12/2023]; 44 (9): 1002-1008. Disponible en: <http://www.ajnr.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=37500288>
28. Pinzón Cadena S, Kreinter Rosenbaun H, Moutran Barroso HG, Medina de Bedout MI. Manifestaciones neurológicas de infección por virus Epstein-Barr y citomegalovirus. *Acta Neurol Colomb*. [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 37 (1Supl1): 13-19. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482021000200013&lng=en
29. Briones R, Cobeña M, Moreira V. Neuroinfección y patologías neurológicas por el virus Zika. Una revisión. *Rev. Univ. Zulia*. [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 12 (33): 310-22. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8810015>
30. Pachajoa H, Takeuchi Tan Y, Zea A, Candelo E, Valencia V, Contreras J, et al. Neurozika, de las ciencias básicas a la práctica clínica. Revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 37 (1 Supl.1): 27-34. Disponible en: <https://actaneurolologica.com/index.php/anc/article/download/1076/455/5704>
31. Chang-Quezada S, del C Hernandez E. Síndrome Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2. Una revisión narrativa. *CTS* [Internet]. 2020 [citado: 25/12/2023]; 7 (3): 396-409. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/989>
32. Rivera-Correa J, de Siqueira IC, Mota S, do Rosário MS, Pereira de Jesus PA, Alcantara LCJ, et al. Anti-ganglioside antibodies in patients with Zika virus infection-associated Guillain-Barré Syndrome in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 [citado: 25/12/2023]; 13 (9): [aprox. 60p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6764688/>
33. Payus AO, Ibrahim A, Liew Sat Lin C, Hui Jan T. Sensory Predominant Guillain-Barré Syndrome Concomitant with Dengue Infection: A case Report. *Cas Rep in Neurol* [Internet]. 2022 [citado: 25/12/2023]; 14 (2): 281-285. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9251453/>
34. Lim CS, Kaisbain N, Lim WJ. A Rare Combination: Dengue Fever Complicated With Guillain-Barre Syndrome. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado: 25/12/2023]; 15 (6): [aprox. 22p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10369010/>
35. Naranjo Arango YA, García Henao JP, Ariff Farfán Cortés AYA, Álvarez Correa D. Síndrome de Guillain-Barré como manifestación neurológica autoinmune asociado a COVID-19: Una revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 29: S48-S55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7914014/>
36. Gomez F, Mehra A, Ensrud E, Diedrich D, Laudanski K. COVID-19: a modern trigger for Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, and small fiber neuropathy. *Front Neurosci* [Internet]. 2023 [citado: 25/12/2023]; 17: 1198327. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10498773/>
37. Charcape-Otiniano EO, Campos-Pérez JG, Sánchez-Landers M. Síndrome de Guillain-Barré y COVID-19: una revisión narrativa. *Rev Med Trujillo* [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 16 (2): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/3642>
38. Céspedes Rodríguez HR, Rodríguez Bencomo DD, Céspedes Rodríguez HA, Céspedes Rodríguez RA, Hernández Pérez A. Revisión sistemática sobre el síndrome de Guillain Barré asociado a la Covid-19. *Rev Cubana Neurol Neurocir* [Internet]. 2021 [citado: 25/12/2023]; 11 (2): [aprox.17p.]. Disponible en: <https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/446>
39. Amador Rodero EM, Bartolo Gómez PM, Carrasco Ferrer FC, Ochoa Castillo NP, Montealegre Esmeral LP, Rebolledo Cobos RC. Neuromuscular Alterations Associated with COVID-19. *A Scientific Literature*

Review. Rev. Investig. Innov. Cienc. Salud [Internet]. 2023 [citado: 25/12/2023]; 5 (1): 215-30. Disponible en: <https://riics.info/index.php/RMC/article/view/150>

40. Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, Bakshi N, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink. JAMA Netw Open. [Internet]. 2022 [citado: 25/12/2023]; 5 (4): [aprox. 37p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35471572/>

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

SNL: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

YER: investigación, metodología, redacción del borrador original, redacción, supervisión, revisión y edición.

HOFR: redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.