

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Virus hepatotropos como factores predisponentes al Síndrome de Guillain-Barre: Una Revisión Sistemática

Área de Investigación:
Biomedicina Molecular y Salud Comunitaria

Autor:
Ayala Pozo, Cynthia Diamely

Jurado Evaluador:
Presidente: Caballero Alvarado, José Antonio
Secretario: Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo
Vocal: Arroyo Sánchez, Abel Salvador

Asesor:
Díaz Vélez, Cristian
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4593-2509>

TRUJILLO – PERÚ
2024

Fecha de sustentación: 01/04/2024

Virus hepatotropos como factores predisponentes al Síndrome de Guillain Barre Una Revision Sistemática

ORIGINALITY REPORT

13% SIMILARITY INDEX	13% INTERNET SOURCES	5% PUBLICATIONS	2% STUDENT PAPERS
--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	-----------------------------


PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet Source	4%
2	repositorio.upao.edu.pe Internet Source	3%
3	www.scielo.org.pe Internet Source	2%
4	eventosmicrobiologia.sld.cu Internet Source	2%
5	vtechworks.lib.vt.edu Internet Source	1%
6	www.freepatentsonline.com Internet Source	1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%


Dr. Cristian Díaz Vélez
MÉDICO EPIDEMIOLOGO
CIMP: 45568 RNE: 39898

Declaración de originalidad

Yo, *Cristian Díaz Velez*, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "**Virus hepatotropos como factores predisponentes al Síndrome de Guillain-Barre: Una Revisión Sistemática**", autor **Cynthia Diamely Ayala Pozo**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 13 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el lunes 01 de abril de 2024
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 01 de Abril de 2024


ASESOR

Dr. Diaz Velez, Cristian

DNI: 40420852

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4593-2509> FIRMA:

FIRMA:



Dr. Cristian Díaz Vélez
MÉDICO EPIDEMIÓLOGO
CMP: 45560 RNE: 39898

AUTOR

Ayala Pozo, Cynthia Diamely

DNI: 76366671

FIRMA:



DEDICATORIA

A Dios, por permitirme alcanzar este logro.

A mi padre (Ricardo), a pesar que no estás físicamente, hasta el día de hoy sigues siendo mi inspiración en mi formación académica. Se que donde te encuentres estarás muy orgulloso de mi.

A mi madre, por enseñarme a ser perseverante, paciente, por siempre estar a mi lado alentándome. Tú eres una de las razones por las que nunca me rindo.

A mis tíos (Víctor y Flor), por nunca dudar de mí y siempre inculcarme que esforzándose uno logra sus objetivos.

A mi mejor amiga Claudia, por estar presente todo el tiempo de manera incondicional.

A todos ustedes, los amo y estaré agradecida eternamente.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por todas las oportunidades que me brinda en la vida.

A mi madre por su apoyo incondicional y por darme la fuerza necesaria para seguir adelante a pesar de las adversidades.

A mi asesor al Dr. Cristhian Diaz Vélez, por el constante apoyo brindado en la elaboración de esta tesis.

Agradecer cada uno de mis maestros, por el conocimiento científico y humano brindado, para poder concluir esta etapa de mi carrera.

Y a todas aquellas personas que de cierta forma participaron en este proceso.

INDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUCCION	9
1.1 Enunciado del problema	11
1.2 Objetivos	11
1.2.1. Objetivo general	11
1.2.2 Objetivos específicos	11
1.3 Hipótesis	11
II. MATERIALES Y MÉTODOS	12
2.1 Diseño de estudio	12
2.2 Muestra y muestreo	12
2.3 Criterios de inclusión	12
2.4 Criterios de exclusión	12
2.5 Operacionalización de Variables	13
2.6 Procedimientos y técnicas	14
2.6.1 Fuentes de Datos:	14
2.6.2 Selección de los estudios	14
2.6.3 Extracción de Datos	14
2.6.4 Análisis de riesgo de sesgo:	14
2.6.5 Plan de análisis de datos	15
2.6.6 Aspectos éticos	15
III. RESULTADOS	16
3.1 Selección de los estudios	16
3.2 Características de los estudios incluidos	17
3.3. Análisis de riesgo de sesgo	19
3.4. Síntesis de Datos	21
3.5 Análisis de sensibilidad	22
IV. DISCUSIÓN	23
V. CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28
ANEXOS	31
Anexo 1: Estrategias de búsqueda	31
Anexo 2: Estudios excluidos por revisión a texto completo	32

RESUMEN

Objetivo: La presente indagación tuvo por propósito identificar los virus hepatotropos como factores predisponentes al síndrome de Guillain-Barré.

Métodos: Se llevó a cabo una Revisión Sistemática y metaanálisis, se realizó la búsqueda en tres bases de datos: PubMed, Scopus y Science Direct, desde el 2018 hasta junio de 2023. Se incluyó estudios de cohorte, casos y controles o ambos, que estudiaron los virus hepatotropos como factores predisponentes al Síndrome de Guillain Barre. El sesgo de cada estudio fue evaluado por la Escala de Newcastle-Ottawa.

Resultado: Se encontró reportes de solo dos virus de la Hepatitis. El Virus de la Hepatitis A, evidencio tener 4.85 veces más probabilidad de desarrollar Síndrome de Guillain Barre, habiendo asociación significativa (OR = 4,85; IC 95% = 1,23 – 19,02; p = 0,02), sin embargo, el Virus de la Hepatitis E, no demostró ser un factor predisponente para el desarrollo de síndrome de Guillain Barre, si bien, tiene 3,03 veces más probabilidades de haber padecido Síndrome de Guillain Barre, esta asociación no es significativa (OR = 3,03; IC 95 % = 0,44 – 20,86; p = 0,26). No se encontró información para virus de la Hepatitis B,C,D.

Conclusiones: El virus de la Hepatitis E, no es factor predisponente para el síndrome de Guillain Barre.

Palabras clave: Virus hepatotropos, Síndrome Guillain-Barré, revisión sistemática, factor predisponente.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this research was to identify hepatotropic viruses as predisposing factors to Guillain-Barré syndrome.

Methods: A Systematic Review and meta-analysis was carried out, the search was performed in three databases: PubMed, Scopus and Science Direct, from 2018 to June 2023. Cohort studies, case-controls, or both, that studied hepatotropic viruses as predisposing factors to Guillain Barre Syndrome were included. The bias of each study was assessed by the Newcastle-Ottawa Scale.

Result: Reports of only two hepatitis viruses were found. Hepatitis A virus was found to be 4.85 times more likely to develop Guillain Barre syndrome, with a significant association (OR = 4.85; 95% CI = 1.23 - 19.02; $p = 0.02$), however, Hepatitis E virus did not prove to be a predisposing factor for the development of Guillain Barre syndrome, although it is 3.03 times more likely to have had Guillain Barre syndrome, this association is not significant (OR = 3.03; 95% CI = 0.44 - 20.86; $p = 0.26$). No information was found for Hepatitis B,C,D viruses.

Conclusions: Hepatitis E virus is not a predisposing factor for Guillain Barre syndrome.

Key words: Hepatotropic viruses, Guillain-Barré syndrome, systematic review, predisposing factor.

I. INTRODUCCION

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno periférico post infeccioso e inducido por autoinmunidad, caracterizado por una debilidad bilateral y simétrica rápidamente progresiva de las extremidades en su forma clásica conocida como polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (1)

El SGB tiene tasas de 100 000 casos nuevos anualmente a nivel mundial (2). La incidencia del SGB en China es de 0.67 por 100 000 personas por año. La afectación autonómica es una causa común e importante tanto de la incidencia como de la mortalidad del SGB (3). Por otro lado, en Bangladesh la incidencia estimada podría ser tan alta como 1,7 por 100 000 personas por año. Al respecto, en Perú, entre los años 2012 y 2017 se determinaron 955 casos de SGB, de estos el 50% tenía una edad menor a 38 años. Asimismo, la tasa de letalidad promedio fue de 3.5%, sin embargo, en las personas mayores de 60 años se determinó una tasa de 8.4%(4)

Existen varios factores que se han asociado con el desarrollo de este Síndrome, incluyendo infecciones virales, tales como los virus hepatótrofos, estos tienen una afinidad particular por infectar y replicarse en el hígado, tales como son: virus de la hepatitis E (VHE) y el virus de la hepatitis A (VHA). (5)

Vega et al., (2022), realizó una revisión sistemática con el propósito de conocer la evidencia científica actual acerca del rol que desempeñan algunos virus en el SGB. Mediante los resultados, se llegó a la conclusión que los virus de la hepatitis, sobre todo al VHA como precedente al desarrollo del SGB, el cual estaría relacionado principalmente a casos de adultos jóvenes de entre 21 a 34 años. En cuanto al VHE, se ha encontrado asociación de hasta el 5% entre pacientes con SGB con reciente infección. Por otro lado, el virus de la hepatitis B rara vez se ha implicado, por lo que representa aproximadamente el 1% de los casos de SGB. En cuanto al virus de la hepatitis C, menciona al SGB como manifestación extrahepática raramente existente. (6)

Wachira et al., (2023), realizó una revisión sistemática con 80 artículos, sobre la incidencia y predisposición del síndrome de Guillain-Barré en el mundo entre 1985 y 2020. La mayoría de los estudios investigaron poblaciones de la región europea (43.8%) y la región americana (41.3%). Se informaron variantes del SGB en 21 estudios. De todos los estudios evaluados se concluyó que los estudios elegibles, los factores etiológicos regularmente informados fueron vacunas y virus teniendo una especial relación con el VHB. (7)

Liu et al., (2019) ejecutaron una revisión literaria del SGB asociado al VHE. Los resultados mostraron que 59 casos del SGB se asociaron al HEV, y las manifestaciones neurológicas variaron entre los diferentes subtipos clínicos. Se concluyó que la infección por el VHE se asoció con frecuencia con el SGB o variantes de SGB. Asimismo, se planteó que el VHE puede inducir SGB al dañar el sistema neurológico directamente por medio de la replicación viral, en comparación con el mecanismo tradicional de respuesta inmune indirecta. (8)

Wu et al., (2021) realizaron una revisión sistemática sobre las manifestaciones extrahepáticas relacionadas con la infección por el VHE y sus mecanismos desencadenantes. Los resultados mostraron que el VHE presenta 4 genotipos (1, 2, 3 y 4), los cuáles el genotipo 1 estuvo asociado a un paciente con SGB, el genotipo 3 a 11 pacientes y el genotipo 4 a 5 pacientes, y otros 23 pacientes presentaron el SGB, pero el genotipo no fue identificado. Asimismo, las manifestaciones neurológicas se asociaron a pacientes con hepatitis E aguda y crónica, sin embargo, los pacientes con infección aguda por VHE representaron la mayoría de ellos. Se concluyó que las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHE involucran principalmente al sistema neurológico, riñones, crioglobulinemia, sistema hematológico, infertilidad masculina y enfermedades autoinmunes. (9)

La infección por virus hepatotropos es un trastorno global que causa una morbilidad sustancial. Se han producido numerosas enfermedades neurológicas, incluido el SGB. (10)

En relación a lo mencionado, la presente investigación estará orientada a una revisión sistemática que buscará responder a la siguiente interrogante: ¿Los virus hepatotropos son factores predisponentes al síndrome de Guillain-Barré? Y, como objetivo general se pretende identificar si los virus hepatotropos son factores predisponentes al síndrome de Guillain-Barré.

Nuestra Revisión Sistemática, permitirá obtener una fuente de recursos disponible para investigaciones relacionadas al SGB, y en consecuencia motivar las estrategias de diagnóstico de dicho síndrome y cómo se relaciona con las infecciones hepáticas causadas por virus hepatotropos.

1.1 Enunciado del problema

¿Los virus hepatotropos son factores predisponentes al Síndrome de Guillain-Barré?.

1.2 Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Determinar si los virus hepatotropos son factores predisponentes al Síndrome de Guillain-Barré.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar si el virus de hepatitis A, es factor predisponente al Síndrome de Guillain-Barré
- Identificar si el virus de hepatitis E, es factor predisponente al Síndrome de Guillain-Barré
- Evaluar la calidad de los estudios seleccionados según Escala de Newcastle-Ottawa Scale.

1.3 Hipótesis

H1: Los virus hepatotropos son factores predisponentes al Síndrome de Guillain-Barré.

Ho: Los virus hepatotropos no son factores predisponentes al Síndrome de Guillain-Barré.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio

Este estudio se trata de una revisión sistemática y metaanálisis, con el objetivo de determinar si los virus hepatotropos son factores predisponentes al síndrome de Guillain Barre. Para informar de esta revisión se utilizó los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA-2020) (11)

2.2 Muestra y muestreo

Estuvo conformada por trabajos originales publicados de 2018 a junio de 2023 de las bases de datos: Scopus, PubMed y Science Direct, asimismo cada una de ellas tuvo estrategias de búsqueda específicas (Anexo 1).

2.3 Criterios de inclusión

- a. Artículos que incluyan: autor (es), año de publicación, país de procedencia del estudio, metodología, población estudiada, tamaño de la muestra, tamaño del grupo control, tipo de virus identificado, duración del estudio, resultados.
- b. Artículos cuyo diseño de estudio sean tipo de corte o casos y controles.

2.4 Criterios de exclusión

- a. Trabajos que no describan un diseño de estudio o método tales como: libros, capítulos de libros, notas, resúmenes, entre otros.
- b. Artículos científicos en idiomas diferentes al español e inglés y que en cuya traducción se pierda el origen gramatical. (12)

2.5 Operacionalización de Variables

Tabla 1: TABLA DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variables	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores	Escala
Virus hepatótrofos	Son aquellos capaces de causar una infección aguda en el hígado, así como las formas crónicas de la hepatitis. (13)	Tipos de virus	<ul style="list-style-type: none"> - VHA - VHE 	Nominal
Síndrome de Guillain-barré	Es un trastorno periférico posinfeccioso e inducido por autoinmunidad, caracterizado por una debilidad bilateral y simétrica rápidamente progresiva de las extremidades en su forma clásica conocida como polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. (1)	Subtipos	<ul style="list-style-type: none"> - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda - Neuropatía axonal motora aguda - Neuropatía axonal sensorial motora aguda - Síndrome de Miller-Fisher (SMF) 	Nominal
		Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunoglobulinas intravenosas - Recambio plasmático 	

2.6 Procedimientos y técnicas

2.6.1 Fuentes de Datos:

El estudio se basó en la revisión sistemática, por lo que se utilizaron tres bases de datos para la estrategia de búsqueda: Pubmed, Science Direct y Scopus, trabajos originales publicados de 2018 a junio de 2023, e incluyeron expresión de búsqueda para cada base de datos. (Anexo 1).

2.6.2 Selección de los estudios

Tras la búsqueda en las bases de datos, los autores (CAP y CDV), procedieron a exportar los artículos obtenidos al software Rayyan, el cual a los 2 autores mencionados les permitió en primer lugar identificar los duplicados, confirmarlos y eliminarlos, posteriormente se hizo el tamizaje de los artículos por título del estudio y resumen; con los estudios primarios seleccionados se realizó una revisión a texto completo. Finalmente, los artículos seleccionados fueron incluidos para el metaanálisis.

No hubo discrepancias entre los autores.

2.6.3 Extracción de Datos

Los autores (CAP y CDV) elaboraron de manera independiente una hoja de cálculo en el programa Excel que incluyó los siguientes datos: autor (es), año de publicación, país de procedencia del estudio, metodología, población estudiada, tamaño de la muestra, tamaño del grupo control, tipo de virus identificado, duración del estudio, resultados y puntuación NOS.

2.6.4 Análisis de riesgo de sesgo:

Para esta sección se aplicó la Escala de Newcastle-Ottawa Scale (NOS), la cual sirve para evaluar la calidad de los estudios no aleatorizados en los metaanálisis. (14) Se tomaron en cuenta los estudios de tipo cohorte o de casos y controles.

2.6.5 Plan de análisis de datos

Se llevó a cabo el metaanálisis en el programa Review Manager 5.3, el cuál es una plataforma en línea recomendada para intervenciones Cochrane. Se hizo uso del modelo de análisis de Efectos aleatorizados y con la unidad de medida aplicada de OR, a partir de ello se calculó el IC para determinar la significancia del efecto encontrado y se realizó el gráfico Forest Plot, el cual permitió mostrar los resultados de cada estudio.

Se detectó heterogeneidad cuando el valor de I^2 alcanzó o superó el 40%. Para evaluar la sensibilidad, se realizó un nuevo cálculo de la heterogeneidad y del efecto final.

2.6.6 Aspectos éticos

Se trata de una revisión sistemática de la información publicada y abierta en la que no participaron sujetos humanos. No fue necesario contar con la aprobación de un comité de ética.

III. RESULTADOS

3.1 Selección de los estudios

La estrategia de búsqueda se realizó en las tres bases de datos: Scopus, PubMed y Science Direct. Se consideraron solo los artículos científicos comprendidos entre el 2018 y junio del 2023, además de los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados.

Los 669 artículos científicos identificados en las tres bases de datos pasaron por un proceso de cribado. Inicialmente, se identificaron los duplicados, se confirmaron y eliminaron; posteriormente se procedió a la exclusión de aquellos artículos cuyo título y/o resumen no se adecuaban al tema de investigación. Esta selección dejó un total de 11 artículos que fueron sometidos a una revisión a texto completo del contenido (Figura 1), tras este análisis, se excluyeron seis artículos (Anexo 2) (15–20) y se determinó que cinco de estos artículos estaban directamente relacionados con el tema y cumplían con los criterios de selección establecidos para llevar a cabo el metaanálisis.

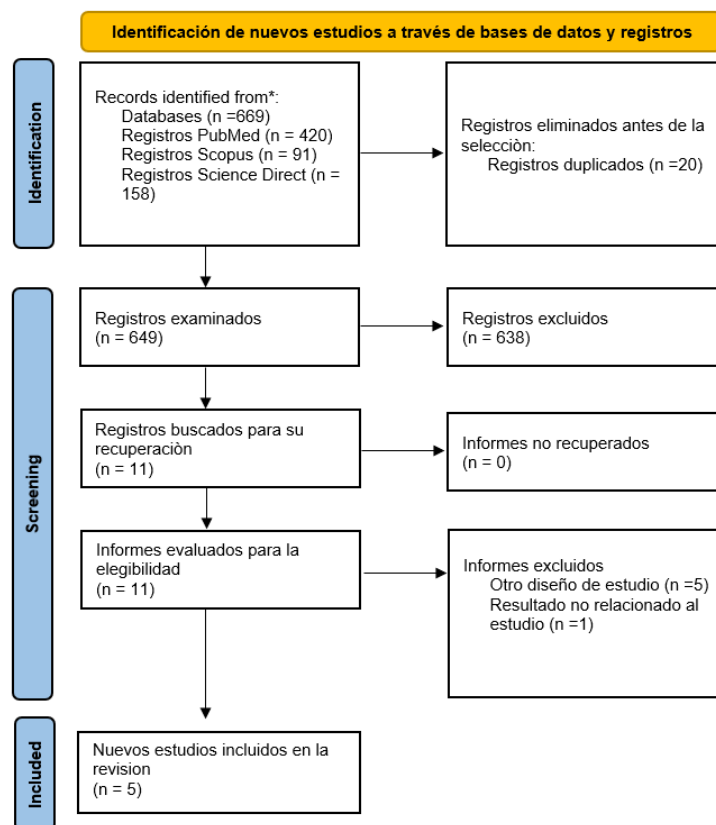


Figura 1. Diagrama de flujo – PRISMA

3.2 Características de los estudios incluidos

Con respecto a las características generales de los individuos participantes en cada estudio seleccionado por revisión sistemática, se evidenció que, los promedios de edad fueron de 46 a 52 años, hubo mayoría de varones, con frecuencias que van de un 62,9% a un 66,4%. Asimismo, los casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) se manifestaron con frecuencias que iban de un 0,7% a un 33,3%. (Tabla 2). (21–25)

Tabla 2. Características generales de los estudios seleccionados para el metaanálisis

	Virus hepatótropro				
	VHE			VHA	
Autor; año	Abravanel et al. (2018)	Belbézier et al. (2020)	Golkocheva-Markova et al. (2020)	Wang et al. (2018)	Hao et al. (2019)
Tipo de estudio	Casos y controles	Cohorte	Cohorte	Casos y controles	Casos y controles
País	Francia	Francia	Bulgaria	China	China
Total de individuos	n = 137	n = 159	n = 773	n = 165	450
Edad (años)					
Media (D.E. o rango)	52 (13,5)	nr	46 (8 – 93)	nr	nr
Sexo					
Masculino n (%)	91 (66,4%)	nr	513 (66,4%)	1631 (62,9%)	nr
Femenino n (%)	46 (33,6%)	nr	260 (33,6%)	961 (37,1%)	nr
SGB n (%)	1 (0,7%)	45 (28,3%)	49 (6,3%)	3 (1,8%)	150 (33,3%)
SGB clásico n (%)	nr	45 (28,3%)	nr	nr	nr
SMF n (%)	nr	5 (3,2%)	nr	nr	nr
Superposición SMF-SGB n (%)	nr	nr	nr	nr	nr

nr: No reportado

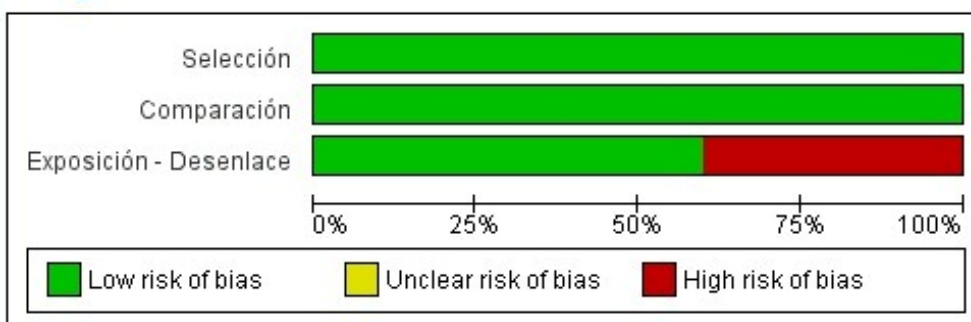
3.3. Análisis de riesgo de sesgo

Los artículos seleccionados para el metaanálisis fueron de tipo cohorte y casos y controles, lo cuales 3 de ellos mostraron una calidad alta y 2 de ellos una baja calidad según los criterios de selección, comparabilidad y resultados de la Escala de Newcastle-Ottawa (Tabla 3). Según el análisis de riesgo de sesgo de los estudios, se determinó que hubo un 100% de bajo riesgo de sesgo de selección, un 100% de bajo riesgo de sesgo de comparación y un 60% de bajo riesgo de sesgo de exposición – desenlace. (Figura 2)

AUTOR	TITULO	AÑO	SELECCIÓN	COMPARACION	EXPOSICION/DESENLACE	PUNTAJE	RESULTADO
Wang et al.	Hepatitis E virus infection in acute non-traumatic neuropathy: A large prospective case-control study in China	2018	***	*	***	7	ALTA
Abravanel, Florence et al.	Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations	2018	***	*	***	7	ALTA
Belbézier, Aude et al.	Screening of hepatitis E in patients presenting for acute neurological disorders	2020	***	**	*	6	BAJA
Golkocheva-Markova, Elitsa	Age and Gender Trends in the Prevalence of Markers for Hepatitis E Virus Exposure in the Heterogeneous Bulgarian Population	2023	***	**	*	6	BAJA
Hao, Yanlei et al.	Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study	2019	****	*	***	8	ALTA

Tabla 3. Escala de Newcastle-Ottawa para evaluar la calidad de los estudios en el metaanálisis

Figura 02. Riesgo de sesgo de los estudios observacionales



	Selección	Comparación	Exposición - Desenlace
Abravanel et al. 2018	+	+	+
Belbézier et al. 2020	+	+	●
Golkocheva-Markova et al. 2023	+	+	●
Hao et al. 2019	+	+	+
Wang et al. 2018	+	+	+

3.4. Síntesis de Datos

SINDROME DE GUILLEAN BARRE EN PACIENTES INFECTADOS CON VIRUS DE LA HEPATITIS A

Se evidenció que, los pacientes con SGB manifestaron tener 4,85 veces más probabilidades de haber sido infectados por el VHA con respecto a aquellos pacientes sin SGB, habiendo asociación significativa (OR = 4,85; IC 95% = 1,23 – 19,02; p = 0,02) (Figura 3).

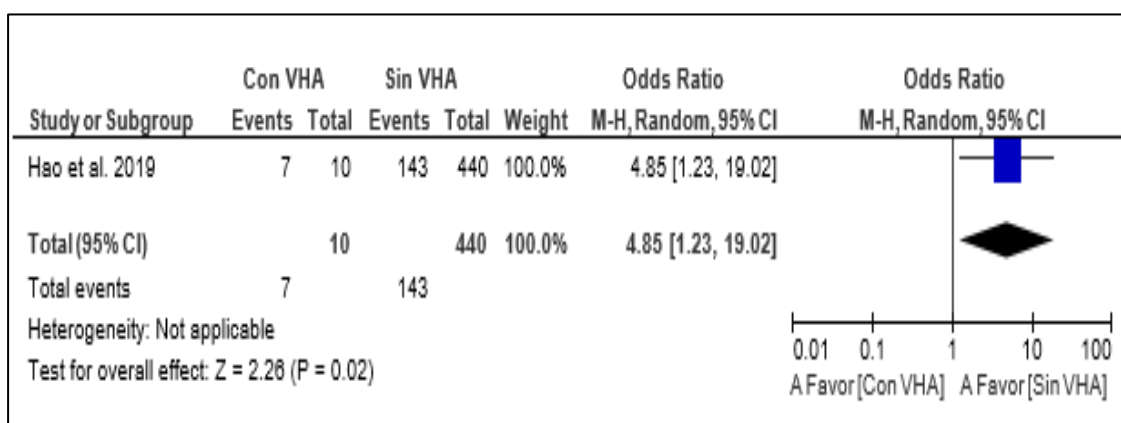


Figura 3. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de padecer SGB por infección del VHA mediante revisión sistemática.

PREVALENCIA DE SINDROME DE GUILLEAN BARRE EN PACIENTES INFECTADOS CON VHE

Por otro lado, se pudo demostrar que el grupo con VHE tiene 3,03 veces más probabilidades de haber padecido SGB, no obstante, esta asociación no es significativa (OR = 3,03; IC 95 % = 0,44 – 20,86; p = 0,26) (Figura 4).

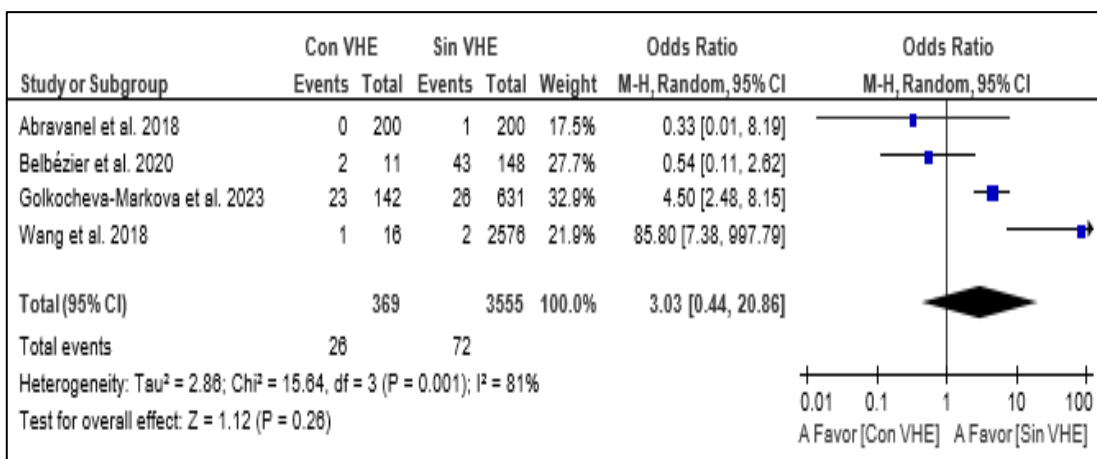


Figura 4. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de padecer SGB por infección del VHE mediante revisión sistemática.

3.5 Análisis de sensibilidad

Se consideró sin el estudio de Abravanel et al. (OR = 4,86; IC 95 % = 0,57 – 41,65; p = 0,15) (Figura 5)

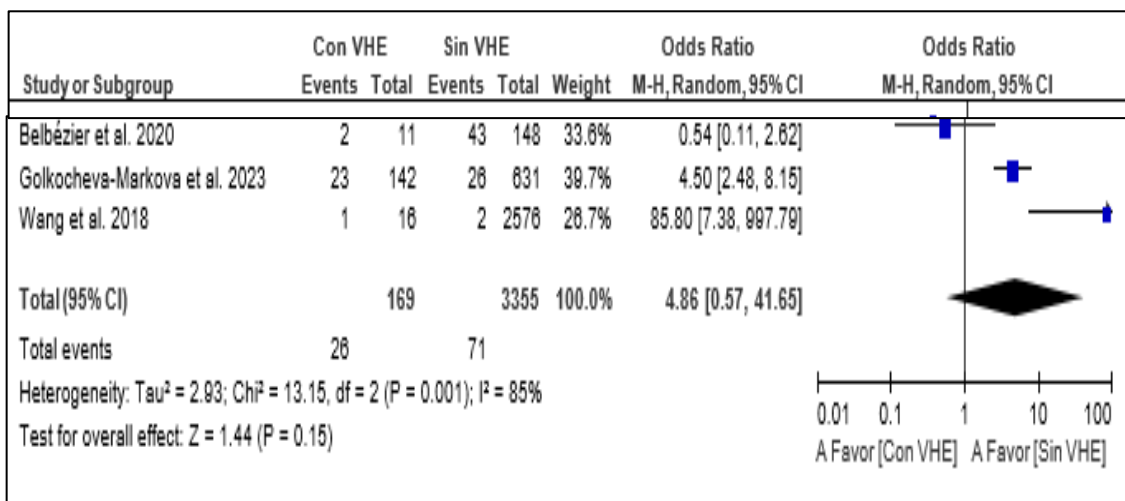


Figura 5. Análisis del diagrama de bosque que muestra el riesgo de padecer SGB por infección del VHE mediante revisión sistemática sin considerar a Abravanel et al.

IV. DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha recolectado evidencia de que los virus hepatótrofos pueden influir en el desarrollo de distintos trastornos neurológicos como la neuritis braquial, polirradiculopatía, mielitis flácida aguda y, especialmente el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (6). Por ello, este estudio tuvo como propósito principal determinar si los virus hepatótrofos son factores predisponentes al SGB, en lo cual solo pudo demostrarse que no hubo asociación significativa entre un tipo de virus (VHE) y dicho síndrome mediante revisión sistemática y metaanálisis en estudios publicados del 2018 a junio de 2023. Este hallazgo no es similar a los resultados de otros estudios de revisión como las realizadas por Liu & Ma (8), Rawla et al. (26), Meyyur et al (27), Wu et al. (9) y Wachira et al. (28), aclarando que todos ellos fueron solo revisiones de literatura sin metaanálisis.

Los distintos virus que causan la hepatitis pueden provocar, a corto o largo plazo, el SGB. En este caso, hubo muy escasa literatura de calidad de los VHB, VHC y VHD para que proceda al metaanálisis; sin embargo, se ha encontrado que, dichos virus pueden ocasionar el mencionado síndrome, como es el caso del VHB que se ha asociado con polineuropatía crónica recurrente. En los casos de SGB asociado con hepatitis B, el endoneuro y los pequeños vasos sanguíneos endoneurales han demostrado un marcado positivo para HBsAg mediante inmunofluorescencia. La posible explicación a esto es la capacidad del VHB de atravesar la barrera hematoencefálica. No obstante, aún no está claro si los síntomas del sistema nervioso central han sido causados por el propio virus o debido a un ataque inmunomediado o a una lesión de la vaina de mielina relacionada con vasculitis (29).

Por otro lado, la neuropatía periférica, la complicación neurológica más común del VHC, es más prominente en la crioglobulinemia mixta asociada a dicho virus. Siguiendo a ello, se ha descrito algunos casos donde el VHC se ha asociado al SGB con presencia de crioglobulinemia mixta (30) . Es así que, la patogénesis de las neuropatías asociadas al VHC es principalmente inflamatoria, ya que el virus en sí no invade los tejidos nerviosos y musculares. Los mecanismos propuestos para explicar la manifestación neurológica del virus incluyen el depósito vascular de ARN del virus que contiene crioglobulinemia, la invasión

viral directa y la inflamación perivascular (18) ; por lo que, hace falta analizar con más certeza la relación entre el VHC y el SGB.

Con respecto al VHA, en los presentes hallazgos se encontró influencia significativa de éste en la posterior aparición de SGB, lo cual es semejante en cierta forma a lo reportado en la revisión de Wachira et al. (28) , donde se encontró dos casos de SGB relacionados al mencionado tipo de virus hepatótrofo. De la misma manera, concuerda con la revisión llevada a cabo en Perú por Vega-Fernández et al. (6), donde se reportan cuatro casos de tendencia de infección por VHA a padecer del síndrome neurológico en estudio sobre todo en adultos jóvenes de entre 21 a 34 años.

En este caso, el SGB rara vez se asocia con la infección por el VHA. Se ha descrito que este virus puede desencadenar el síndrome en mención desde el inicio de los síntomas de la hepatitis, y las alteraciones neurológicas progresan simultáneamente con la progresión de la inflamación del hígado (31). Sumado a ello, se ha encontrado que, el SGB con VHA se asocia con preponderancia masculina, edad de inicio más temprana y tiene un mejor pronóstico general (32). Además, se han descrito diferentes complicaciones neurológicas con patogénesis inmune asociadas a hepatitis A viral, como mielitis transversa, mieloradiculopatía, mononeuropatía, mononeuritis y otras. Es posible que exista una semejanza molecular entre los antígenos de los virus hepatotrópicos, incluido VHA, y los componentes de la mielina de los nervios periféricos (33). Sabiendo ello, se sugiere realizar más estudios sobre el efecto de este tipo de virus sobre la aparición de SGB y otros trastornos neurológicos.

Finalmente, habiendo realizado metaanálisis, con respecto al VHE, no hubo asociación significativa con la aparición de SGB. Esto no fue similar a lo encontrado en las revisiones realizadas por Liu & Ma (34), Rawla et al. (35), Meyyur et al. (27) y Wu et al. (9), demostrando que existen reportes de VHE como causa de SGB con respecto a los demás virus hepatotrópicos. Ante lo mencionado en el párrafo anterior, aún se desconocen los mecanismos claros por los cuales el VHE puede inducir el SGB, pero según estudios se han propuesto dos posibles causas de patogénesis. Uno es el daño viral directo debido a la replicación del VHE en el sistema neurológico y el otro es la respuesta

inmune indirecta, también llamada mimetismo molecular (8). Tradicionalmente se considera que el VHE es sólo hepatotrópico, pero se ha demostrado que no sólo puede infectar el tejido hepático sino también las células neurales directamente *in vitro*. Además, las líneas celulares derivadas de neuronas representadas por células de glioblastoma demostraron tener la capacidad de respaldar la replicación a largo plazo y la producción de VHE infeccioso (20)

Otra hipótesis relativamente conocida es que el VHE induce el SGB mediante una respuesta autoinmune con reactividad cruzada, también llamada mimetismo molecular, que se ha confirmado que explica otro SGB posinfeccioso similar, el SGB asociado a *Campylobacter jejuni* (8). La mielina y los glicolípidos axonales son fáciles de considerar como objetivos antigénicos de los anticuerpos antigangliósidos, especialmente en las raíces espinales dorsales y ventrales y en las terminales nerviosas sensoriales y motoras, que están más expuestas a los factores circulantes (36). La opinión actual sostiene que cuando los organismos infecciosos, especialmente aquellos que tienen los mismos epítomos con los nervios periféricos del huésped, invaden al ser humano, el huésped inicia una respuesta inmune contra los organismos infecciosos extraños y ataca por error a la mielina o al axón (8).

En las limitaciones del estudio, se pudo ver que hubo escasas de investigaciones para obtener datos necesarios para el metaanálisis, debido a que, en la revisión previa, no hubo suficiente información sobre los virus de la hepatitis A, B, C y D; además, de que la mayoría de estudios fueron reportes de caso, cartas al editor, entre otros. Además, cabe aclarar que, la asociación entre los virus hepatótrofos y el SGB en los últimos años ha sido escasamente reportada, por lo que la evidencia científica también fue insuficiente para poder realizar un adecuado análisis. De igual manera, debido a las limitaciones ya mencionadas, pudo haber sido uno de los motivos por el cual el efecto del VHE frente al SGB fue no significativo, sumado al hecho de que esta asociación aún no ha quedado del todo clara en los estudios previos; por lo que se requiere estudios que refuercen la evidencia de dicha relación.

V. CONCLUSIONES

- No se pudo determinar que los virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, VHD), son factores predisponentes al SGB debido a la escasa cantidad de artículos encontrados.
- El virus de hepatitis E no constituyó un factor predisponente al Síndrome de Guillain-Barré.

RECOMENDACIONES

- Se sugiere continuar con estudios de revisión sistemática acerca de los virus hepatotropos como agentes causales del síndrome Guillain Barré ampliando el periodo de estudio y las bases de datos a consultar, lo que permitirá comparar las prevalencias en el tiempo y determinar mejores patrones de incidencia.
- Se sugiere analizar los estudios de revisión sistemáticas por continentes, lo que permitirá identificar la frecuencia de virus hepatotropos específicos por regiones geográficas y sugerir medidas preventivas o acciones más personalizadas por los profesionales de la salud.
- Se recomienda continuar con el desarrollo de estudios de casos y controles, debido a que los resultados evidenciaron que no existe un total consenso sobre la relación causal entre los diversos virus hepatotropos y el SGB, por lo que se hace necesario mayores investigaciones, ampliando el tamaño muestral y la diversidad geográfica.
- Se sugiere evaluar la respuesta inmunológica cuando los virus hepatotropos infectan a los seres humanos, lo cual incluye la forma como desencadenaría daños o complicaciones neurológicas. Se podría hacer uso de marcadores inflamatorios o analizar la respuesta de anticuerpos en individuos con SGB.
- Se sugiere realizar estudios experimentales en animales o investigaciones in vitro para explorar los mecanismos biológicos y patogénicos involucrados en la predisposición del síndrome. En este sentido, se podrían utilizar líneas celulares nerviosas y virus hepatotropos específicos para evaluar como interactúan entre sí, determinando el mecanismo de ingreso a célula, modulación de la respuesta inmunológica y el daño directo a las células.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Naranjo Arango YA, García Henao JP, Farfán Cortés AYAA, Álvarez Correa D. Síndrome de Guillain-Barré como manifestación neurológica autoinmune asociado a COVID-19: Una revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 1 de junio de 2022;29:S48-55.
2. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Lond Engl*. 27 de marzo de 2021;397(10280):1214-28.
3. Fu Z, Huang H, Yu Q, Song Y, Gan X, Li Z, et al. Fu's subcutaneous needling for orthostatic hypotension due to Guillain-Barré syndrome: A case report. *J Tradit Chin Med Sci [Internet]*. 1 de octubre de 2022 [citado 19 de febrero de 2024];9(4). Disponible en: <https://www.sciopen.com/article/10.1016/j.jtcms.2022.09.004>
4. Munayco CV, Soto Cabezas MG, Reyes MF, Arica Gutiérrez JA, Napanga Saldaña O. Epidemiología del síndrome de guillain-barré en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 13 de mayo de 2019;36:10-6.
5. Sánchez-González LM, Rodríguez-Perea AL, Bedoya AM. Virus de la hepatitis E. *Rev Chil Infectol*. 2022;39(4):437-47.
6. 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 Humana*. julio de 2022;22(3):584-96.
7. Wachira VK, Farinasso CM, Silva RB, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Incidence of Guillain-Barré syndrome in the world between 1985 and 2020: A systematic review. *Glob Epidemiol*. 11 de enero de 2023;5:100098.
8. Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav*. enero de 2020;10(1):e01496.
9. Wu J, Xiang Z, Zhu C, Yao Y, Bortolanza M, Cao H, et al. Extrahepatic manifestations related to hepatitis E virus infection and their triggering mechanisms. *J Infect*. septiembre de 2021;83(3):298-305.
10. Zheng X, Yu L, Xu Q, Gu S, Tang L. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 23 de enero de 2018;18(1):50.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
12. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J, Moreno B, et al. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev Clínica Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. diciembre de 2018;11(3):184-6.

13. Moretti R, Giuffrè M, Merli N, Caruso P, Di Bella S, Tiribelli C, et al. Hepatitis C Virus-Related Central and Peripheral Nervous System Disorders. *Brain Sci.* 27 de noviembre de 2021;11(12):1569.
14. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citado 19 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
15. Al-Saffar A, Al-Fatly B. Acute Motor Axonal Neuropathy in Association with Hepatitis E. *Front Neurol* [Internet]. 2018 [citado 19 de febrero de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2018.00062>
16. Fritz-Weltin M, Isenmann N, Frommherz E, Niedermeier L, Csernalabics B, Boettler T, et al. Acute CNS infections - Expanding the spectrum of neurological manifestations of hepatitis E virus? *J Neurol Sci.* 15 de abril de 2021;423:117387.
17. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Neurological and psychiatric effects of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 7 de agosto de 2021;27(29):4846-61.
18. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM, Iqbal W, Rauff B, Fatima K, et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol.* 28 de abril de 2016;8(12):545-56.
19. Morgado LN, de Oliveira JM, Pinto MA, Burlandy FM, E da Silva E, da Silva JP, et al. Hepatitis E virus is not detected in association with neurological disorders among Brazilian children. *Microbes Infect.* 2019;21(3-4):133-5.
20. Zhou X, Huang F, Xu L, Lin Z, de Vrij FMS, Ayo-Martin AC, et al. Hepatitis E Virus Infects Neurons and Brains. *J Infect Dis.* 15 de abril de 2017;215(8):1197-206.
21. Abravanel F, Pique J, Couturier E, Nicot F, Dimeglio C, Lhomme S, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect.* 1 de septiembre de 2018;77(3):220-6.
22. Belbézier A, Bosseray A, Colombe B, Leroy V, Leclercq P, Bouillet L. Guillain-Barré syndrome in AIDS patient secondary to an acute and confirmed hepatitis C virus. *Presse Médicale.* 1 de septiembre de 2019;48(9):981-2.
23. Golkocheva-Markova E, Ismailova C, Kevorkyan A, Raycheva R, Zhelyazkova S, Kotsev S, et al. Age and Gender Trends in the Prevalence of Markers for Hepatitis E Virus Exposure in the Heterogeneous Bulgarian Population. *Life.* junio de 2023;13(6):1345.
24. Wang Y, Wang S, Wu J, Jiang Y, Zhang H, Li S, et al. Hepatitis E virus infection in acute non-traumatic neuropathy: A large prospective case-control study in China. *EBioMedicine.* octubre de 2018;36:122-30.

25. Hao Y, Wang W, Jacobs BC, Qiao B, Chen M, Liu D, et al. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study. *Ann Clin Transl Neurol.* diciembre de 2019;6(12):2510-7.
26. Rawla P, Raj JP, Kannemkuzhiyil AJ, Aluru JS, Thandra KC, Gajendran M. A Systematic Review of the Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis E Virus Infection. *Med Sci.* 2020;8(1):1-11.
27. Meyyur V, Khan SR, Dosala S, Hussain I. Beyond the Liver, Hepatitis E Can Affect the Nerves, Pancreas, and Blood Vessels. *Extrahepatic Manifestations of Hepatitis E: A Comprehensive Literature Review.* *Cureus.* 2019;11(8):1-9.
28. Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain–Barré syndrome 2007–2017: what has changed? *Trop Med Int Health.* 2019;24(2):132-42.
29. Sonavane AD, Saigal S, Kathuria A, Choudhary NS, Saraf N. Guillain–Barré syndrome: rare extra-intestinal manifestation of hepatitis B. *Clin J Gastroenterol.* 1 de agosto de 2018;11(4):312-4.
30. Chlilek A, Roger C, Muller L, Carles MJ, Stephan R, Laureillard D, et al. Severe Guillain-Barré syndrome associated with chronic active hepatitis C and mixed cryoglobulinemia: a case report. *BMC Infect Dis.* 17 de julio de 2019;19(1):636.
31. BALTADZHIEV I, GENEVA I, POPIVANOVA N. Guillain-Barré syndrome in a Child with Ongoing Viral Hepatitis A. *Iran J Child Neurol.* 2018;12(3):133-8.
32. Menon D, Jagtap SA, Nair MD. Guillain-Barré syndrome following acute viral hepatitis A. *J Neurosci Rural Pract.* 2014;5(2):204-5.
33. Kadanali A, Kizilkaya M, Tan H, Erol S, Tasyaran MA, Parlak M. An unusual presentation of hepatitis A virus infection: Guillain-Barré syndrome. *Trop Doct.* octubre de 2006;36(4):248.
34. Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain–Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav.* 2020;10(1):1-10.
35. Rawla P, Raj JP, Kannemkuzhiyil AJ, Aluru JS, Thandra KC, Gajendran M. A Systematic Review of the Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis E Virus Infection. *Med Sci.* 4 de febrero de 2020;8(1):9.
36. Willison HJ. Anti-ganglioside Antibodies in Peripheral Nerve Pathology. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2018;1804:173-88.

ANEXOS

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

PubMed

("Guillain-Barre Syndrome" OR "Guillain Barre Syndrome" OR "Guillain-Barré Syndrome" OR "Guillain Barré Syndrome" OR "Guillain-Barré Syndromes" OR "Syndrome, Guillain-Barré" OR "Guillaine-Barre Syndrome") AND ("hepatotropic viruses" OR "hepatitis-causing virus" OR "hepatitis A virus" OR "hepatitis B virus" OR "hepatitis C virus" OR "hepatitis D virus" OR "hepatitis E virus").

Scopus

("Guillain-Barre Syndrome" OR "Guillain Barre Syndrome" OR "Guillain-Barré Syndrome" OR "Guillain Barré Syndrome" OR "Guillain-Barré Syndromes" OR "Syndrome, Guillain-Barré" OR "Guillaine-Barre Syndrome") AND ("hepatotropic viruses" OR "hepatitis-causing virus" OR "hepatitis A virus" OR "hepatitis B virus" OR "hepatitis C virus" OR "hepatitis D virus" OR "hepatitis E virus").

Science Direct

("Guillain-Barre Syndrome" OR "Guillain Barre Syndrome" OR "Guillain-Barré Syndrome" OR "Guillain Barré Syndrome" OR "Guillain-Barré Syndromes" OR "Syndrome, Guillain-Barré" OR "Guillaine-Barre Syndrome") AND (hepatotropic viruses" OR "hepatitis-causing virus" OR "hepatitis A virus" OR "hepatitis B virus" OR "hepatitis C virus" OR "hepatitis D virus" OR "hepatitis E virus").

Anexo 2: Estudios excluidos por revisión a texto completo

AUTOR	TÍTULO	DOI	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Araz, et al.	Acute Motor axonal Neuropathy in association with Hepatitis E	10.3389/fneur.2018.00062	Diseño incorrecto: reporte de caso
Fritz-Weltin, et al.	Acute CNS infections – Expanding the spectrum of neurological manifestations of hepatitis E virus?	10.1016/j.jns.2021.117387	Outcome incorrecto: No hace mención a la relación entre los Virus Hepatotropos y el SGB
Faccioli, et al.	Neurological and psychiatric effects of hepatitis C virus infection	10.3748/wjg.v27.i29.4846	Diseño incorrecto: Revisión de literatura
Mathew, et al.	Hepatitis C virus and neurological damage	10.4254/wjh.v8.i12.545	Diseño incorrecto: Revisión de literatura
Nobrega, et al.	Hepatitis E virus is not detected in association with neurological disorders among Brazilian children	10.1016/j.micinf.2018.11.003	Diseño incorrecto: estudio de investigación experimental
Zhou, et al.	Hepatitis E virus infects neurons and brains	10.1093/infdis/jix079	Diseño incorrecto: estudio de investigación experimental

