

Relation between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome in adults. Systematic review



Relación entre COVID-10 y síndrome Guillain-Barre en adultos. Revisión sistemática

Dear Editor:

We read with interest the recent systematic review entitled "Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. Systematic review" by Trujillo-Gittermann et al.¹ However, although the authors reported that they conducted the review following recommendations of PRISMA guidelines,² there are some important departures, which have likely introduced biases and inconsistencies we would like to draw attention.

Our first concern is the questionable way to developed the Systematic Review (SR), the authors mention in the objective: "to analyze the evidence on the associations between COVID-19 and Guillain-Barré Syndrome (GBS)" and in your selection studies only included case reports, design with a lower level of evidence and that does not allow to establish associations between outcomes measures.³ Furthermore, they do not register the protocol in PROSPERO and do not take as reference the Cochrane Handbook to avoid selective reporting bias.^{4,5}

Secondly, the authors not reported the risk of bias or methodological quality of studies included, introducing another bias in the quality of the SR, since it is suggested, evaluating and reporting these aspects in a complete way to see the quality of the studies in a SR.^{4,6}

Regarding to the search strategy, draws attention to the flow chart diagram shown, is too general, the number of studies found by each database and the reasons for excluding studies are not reported, which makes a confusing interpretation. Furthermore, it does not report a sensitive search strategy that is required in a SR, not does it report how the [MeSH] terms or "free text terms" were combined in all the databases.⁷ Elements required by the PRISMA guidelines and Cochrane Handbook to prevent publication bias.^{2,4,8,9}

On close inspection of the raw data used, it can be seen that there is only a descriptive analysis of the studies, which does not allow to demonstrate categorical conclusions such as "We found a strong association between both conditions. . ." like in the SR.¹ Moreover, if you want to show an association in a SR, you most select observational studies with effect estimators for these designs and should be performed a meta-regression analysis.^{10,11}

Due to this, error may be observed in the selection, results and reports. Therefore, the results in this SR can influence the conclusion and findings of the study, Finally, the decisions or associations on its use need to be based upon unbiased summaries of the available evidence, therefore, your results should be interpreted with caution

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest

The author (s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Bibliografía

1. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oettinger Giacomani. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. Systematic review [published online ahead of print, 2020 Jul 24]. *Neurologia*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.004>.
2. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;21:b2700.
3. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002;359:57–61.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
5. Saric F, Barcot O, Puljak L. Risk of bias assessments for selective reporting were inadequate in the majority of Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol*. 2019;112:53–8.
6. Pollock M, Fernandes RM, Hartling L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17:48, 23.
7. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330:68.
8. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162:777–84.
9. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2018;74:785–94.
10. Jackson D, Turner R, Rhodes K, et al. Methods for calculating confidence and credible intervals for the residual between-study variance in random effects meta-regression models. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:103.
11. Jansen JP, Cope S. Meta-regression models to address heterogeneity and inconsistency in network meta-analysis of survival outcomes. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:152.

F. Araya-Quintanilla^{a,b,*}, I. Valdés-Orrego^c,
H. Gutiérrez-Espinoza^{a,c}

^a Rehabilitation in Health Research Center, CIREs,
University of the Americas, Echaurren Street 140, 3rd
Floor, Santiago, Chile

^b Faculty of Health, University SEK, Fernando Manterola
Street 0789, Santiago, Chile

^c School of Health Sciences, Physiotherapy Department,
Universidad Gabriela Mistral, Santiago, Chile

* Corresponding author.
E-mail address: fandres.kine@gmail.com
(F. Araya-Quintanilla).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.002>

Sustancia P, citocinas proinflamatorias, receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 y COVID-19: una hipótesis de trabajo



Substance P, proinflammatory cytokines, transient receptor potential vanilloid subtype 1 and COVID-19: A working hypothesis

Sr. Editor:

La COVID-19 se caracteriza principalmente por síntomas respiratorios con diversos grados de severidad, desde enfermedad leve de las vías respiratorias superiores hasta neumonía intersticial grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda, agravado por trombosis en la microcirculación pulmonar¹. Sin embargo, cada vez es más evidente que la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es multisistémica; así, dicho virus ingresaría al sistema nervioso central (SNC) por diseminación retrógrada neuronal a través de los nervios olfativos y/o del sistema nervioso entérico; además, se propone que leucocitos infectados cruzarían la barrera hematoencefálica ingresando el virus al cerebro donde alterarían la función de las células endoteliales microvasculares cerebrales que, como se sabe, expresan el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2)^{2,3}. La signos y síntomas neurológicos en los pacientes con SARS-CoV-2, asociada al receptor ACE2 en el cerebro, se produciría por una respuesta proinflamatoria en el SNC que promovería: la activación microglial, la tormenta de citocinas proinflamatorias, la disminución de células T CD4 y T reguladoras y, en consecuencia, la propagación de la neuroinflamación^{4,5}. Aunque ciertamente, el mecanismo exacto de los efectos directos del SARS-CoV-2 y la posterior respuesta inmunológica de los pacientes sobre el sistema nervioso central aún es desconocido⁶.

La vía neuroinmune funciona bidireccionalmente; así, las neuronas aferentes responden a las señales inmunes en la periferia, y las neuronas eferentes promueven la interacción entre el cerebro y las estructuras periféricas⁷. El receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1) es un canal catiónico no selectivo, dependiente de ligando y ubicado en células neuronales, células inmunitarias, fibras nerviosas sensoriales respiratorias tipo C (tracto respiratorio superior e inferior y parénquima pulmonar) entre otras células, con alta permeabilidad al Ca⁺² y que se ha visto aumentado

en pacientes con tos crónica; además, la hipersecreción de moco y la inflamación están asociadas con la sensibilización a TRPV1^{8,9}.

En la interrelación entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso intervienen los neuropéptidos, que son pequeñas moléculas de aminoácidos capaces de afectar las respuestas inflamatorias y la sensibilidad al dolor al modular la actividad de las células gliales¹⁰. Se ha observado que los eventos fisiopatológicos en la gravedad de la COVID-19 estarían relacionados con altos niveles de expresión del TRPV1 en el sistema neuronal, el cual interviene en el incremento de moléculas proinflamatorias como la sustancia P y la interleucina 6 (IL-6)¹¹.

La SP, y su receptor selectivo de neuroquinina 1, se expresa abundantemente en las fibras nerviosas sensoriales que inervan las vías aéreas y los órganos linfoides, células gliales como microglías y astrocitos, y células del sistema inmunitario como linfocitos T, monocitos/macrófagos, células dendríticas y eosinófilos, actuando como un neurotransmisor y mediador en la comunicación entre los sistemas nervioso e inmunitario¹²; exacerbando la inflamación en sitios periféricos como los pulmones. Estos mecanismos en conjunto ocasionan la alteración de la funcionalidad inmune de la microglía y los astrocitos, los cuales se ven activados en procesos inflamatorios en el SNC^{13,14}.

La estimulación de los TRPV1, provocada por patógenos de vías aéreas como el virus sincitial respiratorio, promueve la liberación de diversas moléculas como la SP y la IL-6^{9,11}. Se ha encontrado que dichas moléculas están incrementadas en pacientes con COVID-19, y estarían relacionadas con estados severos de la enfermedad¹¹. Todo ello sugiere que se activa un mecanismo patológico de retroalimentación positiva donde el aumento del estímulo nocivo activaría a los TRPV1 produciéndose un incremento en la liberación de SP y citocinas proinflamatorias, agravando la condición de los pacientes infectados con SARS-CoV-2.

A pesar del incremento explosivo de información científica respecto a la COVID-19, no existen estudios que relacionen la función neuroinmune entre citocinas inflamatorias, neuropéptidos y el papel que juega el TRPV1 en esta reciente enfermedad; por lo que cabe plantear esta pregunta: ¿Está directamente relacionada la tormenta de citocinas con el incremento de la sustancia P en procesos inflamatorios producidos en pacientes infectados con el SARS-CoV-2?

Resaltando que en la secreción de las citocinas implicadas en la tormenta como de la SP intervienen los canales iónicos TRPV1, los cuales pueden ser activados por agresores externos como una infección viral, es de esperar que se establezca una comunicación neuroinmune con la