

11227
24/12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Curso de Especialización en Medicina Interna

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

"SINDROME DE LANDRY - GUILLAIN - BARRE - STROHL:
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE, EN
SU TRATAMIENTO CON INMUNORREGULADORES".

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a :

Dr. Raúl Victoria Castellanos

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I.--INTRODUCCION	1
II.--GENERALIDADES	4
III.--ASPECTOS INMUNOLOGICOS	9
IV.--TERAPEUTICA HABITUAL	14
V.--ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO	16
VI.--MATERIAL Y METODOS	20
VII.--RESULTADOS	22
VIII.--DISCUSION	33
IX.--CONCLUSIONES	36
X.--PROTOCOLO DE MANEJO TERAPEUTICO CON MEBENDAZOL	37
XI.--DIAGRAMA DE FLUJO	38
XII.--BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION

El síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl es conocido desde hace 122 años.

Es un padecimiento temible, que sorpresivamente incapacita en forma total al enfermo y en cuya evolución pueden ocurrir una gran cantidad de eventos desagradables que ponen en peligro su vida.

Las edades de los pacientes afectados van desde 8 meses hasta 78 años. Hay predominio del sexo masculino.

Generalmente, su curso es benigno, pero un porcentaje variable padecen formas graves que son incluso mortales. Las formas graves son aquellas caracterizadas por insuficiencia respiratoria, sin o con manifestaciones autonómicas.

La insuficiencia respiratoria reviste caracteres particulares en cada paciente, y algunos requieren sólo oxígeno por puntas nasales para su tratamiento, mientras que otros requieren un respirador mecánico volumétrico por tiempo prolongado. Las manifestaciones autonómicas son tales como hipertensión arterial, hipotensión arterial, taquicardia, hiperglicemia, hiponatremia, etc. El sitio ideal para manejar a estas variedades graves es una unidad de cuidados intensivos. Aún ahí, la tasa de mortalidad no es nada despreciable, como se verá más adelante.

Si el paciente tuvo un curso benigno, o si logró sobrevivir a las formas graves, está expuesto aún a quedar con alguna secuela, con limitación funcional variable, pero que generalmente no es grave.

Es interesante observar como se han intentado diversos tratamientos y como se ha visto posteriormente que no han tenido resultado. La introducción de los esteroides en la década de los 50s dió una gran esperanza, pero pronto se evidenciaron sus limitaciones. La creación de las unidades de cuidados intensivos vinieron a significar un adelanto muy importante, pero, según se ha dicho antes, existe cierta mortalidad, y el tratamiento continúa siendo sintomático, y los pacientes presentan diversas complicaciones conforme se prolonga su estancia en dichas unidades, y ese tratamiento no impide la aparición de compromiso simpático y parasimpático.

En la última década, aumentó considerablemente la literatura con referencia a un origen autoinmune de esta enfermedad. Ello dió pie a considerar que medicamentos que actuaban en esos procesos inmunológicos serían capaces de influir el curso clínico. En el año de 1978, surgió en este hospital una preocupación por este concepto, y se inició una terapéutica diferente en estos pacientes. Su propósito era acortar la evolución clínica e impedir la afectación de los sistemas simpático y parasimpático, abatiendo así la incidencia de formas graves.

El movimiento a favor de esta nueva terapéutica se inició en el servicio de Neurología y en el de Inmunología, y fué secundado en grado variable por los de Medicina Interna, Pediatría y Medicina Crítica. Por lo tanto, los pacientes se encontraron al azar sujetos a distintos criterios de diagnóstico y manejo.

Se propusieron dos medicamentos que son conocidos para el manejo de otras entidades patológicas ampliamente, el ácido ascórbico y el mebendazol, de los cuales hay literatura reciente que discute sus beneficios en los procesos inmunes, además de la prednisona, de largo tiempo conocida, y cuyo uso ha significado diferentes resultados en otras tantas series. Otros procedimientos de reciente desarrollo, como el interferón y la plasmaféresis, se encuentran actualmente fuera de los recursos del hospital. Los medicamentos se encuentran dentro del cuadro básico de medicamentos.

Se abrió así una posible perspectiva, potencialmente exitosa de tratamiento para estos pacientes, aunque no se ignoraba que el manejo de estos medicamentos podría conducir a resultados inesperados. En ese año de 1978 se inició una tesis acerca del síndrome, y se menciona el efecto de esos fármacos en la evolución clínica de 7 pacientes; aún a pesar de la falta de un grupo control, los resultados parecían alentadores.

El propósito de este trabajo ha sido entonces conocer y valorar la experiencia de este Hospital en estos 6 años de manejo de esos fármacos. Se hace un análisis retrospectivo en el Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE, desde el año 1976 hasta noviembre 1981 .

El primer capítulo de esta presentación discute someramente generalidades del padecimiento.

Un segundo capítulo trata sobre la base inmunológica que se conoce actualmente en la enfermedad, con particular referencia a los aspectos autoinmunes y el posible sitio efectivo de acción de fármacos específicos.

Otro capítulo discute el manejo habitual y otro se refiere a las nuevas alternativas de tratamiento.

Los expedientes clínicos consultados y los fármacos utilizados se describen en el capítulo de material y métodos.

En un capítulo de resultados se describen muy brevemente las formas clínicas encontradas pero se hace una extensa presentación de los tiempos evolutivos con un profundo análisis estadístico.

Posteriormente se encuentran una discusión, unas conclusiones y una proposición por un protocolo de manejo.

Conviene aclarar que en este trabajo no se pretende hacer una revisión exhaustiva de la literatura, ni tampoco una descripción detallada de cada caso clínico. Sólo se mencionan algunas referencias bibliográficas demostrativas y de los pacientes se indican aquellas características clínicas que fueron sobresalientes en su evolución.

SINDROME DE LANDRY-GUILLAIN-BARRE-STROHL

GENERALIDADES

Ha sido difícil a través del tiempo establecer una definición del síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl (SGB). Se sabe, sin embargo, que su origen es desconocido, que la mitad de los casos se encuentran asociados con eventos tan distintos como una intervención quirúrgica o una vacuna, y que afecta predominantemente al sistema nervioso periférico^{2,41}.

La primera descripción del síndrome la hizo Landry en 1859, quien reportó 10 casos que presentaban trastornos sensitivos y motores^{1,3}. En 1916, Guillain, Barré y Strohl reportan 2 casos de un síndrome clínico similar, de los que se dijo que tenían un curso clínico más benigno, y que característicamente presentan una disociación albúmino-citológica en su líquido cefalorraquídeo (LCR)^{1,3}.

Existen excelentes revisiones históricas y clínicas de este síndrome^{1,3,5,41}, por lo que en este trabajo se hará mención sólo a puntos específicos.

Diversos autores han aportado clasificaciones clínicas^{4,6}, en un intento de facilitar el abordaje diagnóstico.

Actualmente se acepta la clasificación clínica propuesta por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke⁷, publicada en 1978. Sus criterios son los siguientes :

Características requeridas para el diagnóstico :

A.- Debilidad Motora Progresiva de más de una extremidad.

El grado va desde una debilidad mínima de las extremidades inferiores, sin o con ataxia mínima, a parálisis total de los músculos de las 4 extremidades, asociada a parálisis del tronco, bulbar y facial, con of-

talmoplegia externa.

B.-Arreflexia. La arreflexia universal es la regla, aunque serán suficientes arreflexia distal con hiporreflexia definida en bíceps y reflejos de la rodilla si otras características son consistentes.

Características que apoyan fuertemente el diagnóstico :

A.-Características Clínicas (en orden de importancia).

- 1.-Progresión.-Signos y síntomas de debilidad motora progresan rápidamente, pero dejan de hacerlo a 4 semanas de iniciado el cuadro. Aproximadamente 50% de los pacientes alcanzan el nadir en 2 semanas, 80% a las tres y más de 90% a las 4 semanas.
- 2.-Simetría relativa.-Esto raramente es absoluto pero usualmente, si una extremidad está afectada, la opuesta se afectará también.
- 3.-Síntomas o signos sensoriales leves.
- 4.-Compromiso de nervios craneales.-Aparece debilidad facial en aproximadamente 50% de los casos, y es frecuentemente bilateral. Otros pares craneales pueden estar afectados, particularmente aquellos que inervan la lengua y músculos de la deglución y ocasionalmente los nervios extraoculares motores. En ocasiones (menos del 5%), la neuropatía se iniciará en los nervios a los músculos extraoculares y otros nervios craneales.
- 5.-Recuperación.-Usualmente se inicia a las 2 o 4 semanas que cesa la progresión, pero puede retrasarse por meses. La mayoría de los pacientes se recuperan funcionalmente.
- 6.-Disfunción autonómica.-Taquicardia y otras arritmias, hipotensión postural, hipertensión y síntomas vasomotores (cuando están presentes), apoyan el diagnóstico. Sin embargo, estos hallazgos pueden fluctuar y deben excluirse cuidadosamente otros padecimientos, como el embolismo pulmonar, que sean capaces de tener un cuadro clínico similar.
- 7.-Ausencia de fiebre al inicio de los síntomas neu-

ríticos.

8.-Variantes (no por orden de importancia):

- Fiebre al inicio de los síntomas neuríticos
- Pérdida sensorial severa con dolor
- Progresión más allá de 4 semanas. Ocasionalmente, un paciente continuará progresando más allá de 4 semanas o tendrá una recaída menor.
- Cese de la progresión sin recuperación o con un déficit residual mayor permanente.
- Función de esfínteres. Usualmente no se afectan los esfínteres, pero puede aparecer una parálisis vesical transitoria durante la evolución de los síntomas.
- Trastornos del sistema nervioso central.- Ordinariamente, el SGB se considera un padecimiento del sistema nervioso periférico, pero existe controversia respecto a compromiso central. En pacientes ocasionales es posible demostrar ataxia severa interpretable como cerebelar en origen, disartria, respuestas plantares extensoras y niveles sensoriales mal definidos, que hacen necesario no excluir el diagnóstico si otras características son típicas.

B.-Características del LCR.-

- 1.-Proteína del LCR.-Elevación después de la primera semana de síntomas, o demostración de su elevación en punciones lumbares seriadas.
- 2.-Células del LCR.-Una cuenta celular mostrando 10 o menos leucocitos mononucleares por mm^3 .
- 3.-Variantes :
 - Ausencia de elevación de proteínas en LCR una a 10 semanas después del inicio de los síntomas.
 - Cuentas en LCR de 11 a 50 leucocitos mononucleares por mm^3 .

C.-Características electrodiagnósticas : Aproximadamente 80% de los pacientes tendrán evidencia de lentificación de la conducción del nervio o bloqueo en algún punto durante la enfermedad; la velocidad de conducción es usualmente menor a 60% de lo normal, pero el proceso es heterogéneo y no todos los nervios están afectados. Las latencias distales pueden estar

aumentadas hasta 3 veces lo normal. El uso de las respuestas de onda P frecuentemente da una buena indicación de la lentificación sobre porciones proximales de troncos nerviosos y raíces. Los estudios de conducción pueden no hacerse anormales hasta después de varias semanas del inicio del padecimiento. Hasta un 20% de los pacientes tendrán estudios de conducción normales.

Este artículo⁷ hace además consideraciones del SGB con capítulos referentes a factores que hacen dudar y otros que francamente descartan el diagnóstico.

Haymaker y Kernohan, en sus 50 casos de autopsia, aprecian que la insuficiencia respiratoria fué el evento final en la mayoría de los pacientes, y la que se manifestó de diversas maneras, incluyendo disnea, cianosis, debilidad en la voz emitida, ausencia de reflejo tusígeno con inhabilidad para la expulsión de secreciones del árbol bronquial, etc. Otros casos tuvieron falla circulatoria con taquicardia. En otros, se apreció bronconeumonía o edema pulmonar.

En la serie de Wiederholt, fallecieron 6 pacientes, pero sólo 2 de ellos en relación al padecimiento neurológico, y ninguno por las complicaciones antes citadas.

Ravn estudia varias series, en las que se mencionan complicaciones tales como atelectasias, neumonitis, absceso pulmonar, miocarditis, paro cardíaco, falla circulatoria, y con una mortalidad, según las diferentes series, del 5 al 66%.

Los reportes originales del SGB describían que el padecimiento tenía un curso benigno generalmente^{1,3}. No fué sino hasta 1936 que Alajouanine et al llaman la atención sobre las formas mortales, con parálisis de los músculos respiratorios⁸.

Goulon et al⁸ hacen un extenso análisis de manifestaciones autonómicas en 172 pacientes. Encuentran en ellos taquicardias generalmente sinusales; bradicar -

dia (22 casos) ; hipertensión arterial (24 casos) ; trastornos de repolarización en el electrocardiograma (19 casos) ; trastornos digestivos que incluyeron sangrado de tubo digestivo , dilatación aguda del estómago e íleo ; también encontraron trastornos psíquicos , hipersecreción salival , hiperglicemia transitoria , hiponatremia (por secreción inadecuada de ADH), etc. Su mortalidad global fué del 15.1% (26 casos) .

ASPECTOS INMUNOLOGICOS DEL
SGB

Se ha llegado a establecer que es necesaria la cooperación entre linfocitos T y B ,al corroborar que ninguna de estas poblaciones celulares por sí sola puede montar una respuesta inmune a antígenos tales como los eritrocitos, mientras que la mezcla de estas poblaciones celulares resulta en la producción de altas cantidades de anticuerpos⁹. Las células T no sintetizan cantidades detectables de inmunoglobulinas, pero son requeridas como células "helper" que estimulan a las células B a diferenciarse a células productoras de anticuerpos⁹. También son necesarias otras células accesorias, como los macrófagos, para que ocurra una respuesta inmune⁹. El área de las interacciones celulares es compleja y han sido propuestas una amplia variedad de mecanismos⁹.

Dentro de los linfocitos T se ha llegado a identificar a un grupo, llamado Supresor, que actúa como inhibidor de la producción de anticuerpos y también como inhibidor de la inmunidad mediada por células¹⁰.

El desarrollo de una tolerancia a los propios tejidos (TP) implica contacto temprano entre los antígenos propios y los sitios receptores en la superficie de los linfocitos reactivos a estos antígenos¹⁰. Se puede inducir autoinmunidad por maniobras que sobrepasen los mecanismos de tolerancia, o el requerimiento normal de células T "helper"¹⁰. Se han implicado una amplia variedad de sistemas celulares supresores en virtualmente todos los mecanismos inmunológicos reguladores conocidos¹¹. Por ejemplo, se ha demostrado que las células supresoras juegan un papel activo en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica, en el control de las reacciones de contacto e hipersensibilidad tardía, control genético de las reacciones de anticuerpos y la regulación de la respuesta de anticuerpos a antígenos timo-dependientes e independientes¹¹.

Se han propuesto varios métodos de inducción de autoinmunidad¹⁰ :

- 1.-Inyección de tejido homólogo con el adyuvante de Freund.
- 2.-Infección por virus, con antígenos que provocan reacciones cruzadas o alteran los antígenos del huésped, haciéndolos autoinmunogénicos.
- 3.-Unión de haptenos extraños (como drogas) a los tejidos del huésped.
- 4.-Estimulación no específica de la actividad de las células T "helper" .
- 5.-Exposición a antígenos extraños con reacción cruzada.
- 6.-Pérdida de la actividad célula T supresora.

Los estudios más extensos de autoinmunidad en relación a una pérdida de la función efectiva de célula T supresora han sido llevados a cabo en ratones negros de Nueva Zelanda, y en el híbrido resultante de la cruce de estos con ratones blancos de Nueva Zelanda¹². Se ha demostrado que la administración del producto soluble inmunosupresivo de las células T supresoras activadas previene la autoinmunidad en estos ratones¹³. Esto hace pensar en la posibilidad de usar productos semejantes en los pacientes con enfermedades autoinmunes.

En 1955, Waksman y Adams¹⁴ inocularon a conejos, puercos de guinea y ratones con tejido nervioso periférico heterólogo u homólogo con un adyuvante adecuado, produciendo de esta manera una "neuritis alérgica experimental", pudiéndose disponer así de un modelo experimental que de alguna manera semeja al SGB . Estos autores sugirieron la posibilidad de que el SGB fuera una enfermedad autoinmune.

Witebsky et al¹⁴ propusieron 4 criterios que deben ser satisfechos antes que una condición clínica pueda ser considerada como enfermedad autoinmune :

- 1.-Demostración directa de anticuerpos libres circulantes que son activos a la temperatura del cuerpo o de anticuerpos unidos a las células, indirectamente.
- 2.-Reconocimiento del antígeno específico contra el cual se dirige el anticuerpo.
- 3.-Producción de anticuerpos contra el mismo antígeno en animales experimentales.
- 4.-Aparición de cambios patológicos en tejidos correspondientes de un animal activamente sensibilizado que son básicamente similares a aquellos en las enfermedades humanas.

NEURITIS ALERGICA EXPERIMENTAL

De acuerdo a lo antes mencionado, la neuritis alérgica experimental (NAE) es un trastorno del sistema nervioso periférico producido en animales de laboratorio por la inyección de nervio periférico homogeneizado o sus fracciones aisladas junto con el adyuvante completo de Freund.

Su inicio clínico es generalmente agudo, y una polineuritis severa puede ser rápidamente fatal, pero en aquellos animales que sobreviven frecuentemente hay recuperación mayor o completa y usualmente no hay recaída o recrudescencia de síntomas o lesiones¹⁴. Las lesiones en el sistema nervioso periférico consisten en infiltrados focales perivasculares de células mononucleares compuestos de linfocitos, células plasmáticas y células de la serie monocito/macrófago. Se ha visto un daño a los tejidos mediado por complemento. Cuando las lesiones se inician y los

macrófagos se han acumulado el progreso en este daño a los tejidos mediado por complemento puede hacerse no dependiente en el acceso de componentes plasmáticos, dado que los macrófagos por sí mismos pueden sintetizar proteínas de complemento C4 , C2 , factor B , C3 y C5 , así como enzimas activadoras de complemento¹⁵. Es posible demostrar en animales con NAE productos de una respuesta alérgica a antígenos de nervio periférico que implican a células T y B. La NAE viene así a ser una polineuropatía autoalérgica inducida por inmunización apropiada.

Sin embargo, no había podido transferirse pasivamente la NAE con suero de animales afectados a animales recipientes, hasta que Saida T et al¹⁶ reportan por primera vez éxito en ese procedimiento , encontrando que la desmielinización en su trabajo se asoció con infiltración de macrófagos pero no de linfocitos , y además, habiendo encontrado organo-especificidad y dependencia a complemento, se sugiere fuertemente que la reacción fué anticuerpo-dependiente y mediada por complemento.

FACTORES SERICOS

Cook et al demostraron que en más de la mitad de una serie de pacientes con SGB se encuentra en suero un aumento policlonal de IgG e IgM ; algunos también tuvieron aumento de los niveles de IgA¹⁷.

También ha sido posible demostrar la presencia de complejos inmunes^{18,19}.

INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

Se ha encontrado transformación linfoblástica y producción de factor inhibidor de macrófagos en los cultivos de linfocitos a corto término en respuesta a antígenos de nervio periférico²⁰.

ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD
EN EL SGB

La base amplia inmunológica en el SGB ha motivado investigaciones sobre una posible asociación con HLA. Latovitzki et al²¹ estudian 18 pacientes, en los que determinan HLA-A, B y D, pero sin que se demuestre una relación estadísticamente significativa.

Sin embargo, Adams et al²² hacen mención de las formas de inicio más gradual y que pueden mostrar un curso recurrente o progresivo crónico, habiendo estudiado 14 de estos casos, con aumento estadísticamente significativo con HLA-A1, -B8, -DRw3, y haplotipo -Dw3 .

MEDIDAS TERAPEUTICAS HABITUALES EN EL SGB

No hay reportado en la literatura algún tratamiento para el SGB que haya sido específico. Básicamente ha sido sintomático, como reposo en cama, evitando equinismos y posiciones viciosas, vitamina B₁, yoduro y salicilato sódicos, aureomicina, electroterapia estimulante muscular, eventualmente roentgenoterapia de las raíces inflamadas, y prednisona o ACTH²².

El advenimiento de los ventiladores de presión, y posteriormente de los de volumen, ha permitido un mejor abordaje de manejo en pacientes con insuficiencia respiratoria en general.

El conocimiento y desarrollo de gérmenes y antibióticos, así como de las pruebas de sensibilidad y de un criterio de selección de antimicrobianos, ha permitido un tratamiento cada vez mejor de las complicaciones infecciosas²³.

Es también ampliamente conocido que el arsenal terapéutico actual, que incluye medicamentos hipotensores, hipertensores, cardiotónicos, antiarrítmicos, soluciones electrolíticas, etc., permite tratar más racionalmente las complicaciones de índole cardiovascular. El desarrollo paralelo de las Unidades de Cuidados Intensivos permitió reunir en un sitio definido el arsenal terapéutico, los respiradores de presión o volumen, monitores continuos, y personal médico y paramédico debidamente entrenado las 24 hrs del día.

Sin embargo, como hemos tenido oportunidad de mostrar en páginas anteriores, la mortalidad continúa siendo alta.

Desde 1952, se han usado esteroides en el tratamiento del SGB⁴. Su justificación surgió del criterio de que, dado el daño a las raíces nerviosas por edema, se causa una compresión en el interior de las estrechas vainas de la dura, con subsiguiente degeneración de mielina y axones⁴.

De los esteroides, se sabe que influncian el metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasas, purinas, balance de agua y electrolitos, funciones del sistema cardiovascular, riñón, músculo esquelético, sistema nervioso, además de otros órganos y tejidos, a lo que se agrega la capacitación que ejercen sobre el organismo para resistir varios tipos de estímulos nocivos y cambios del medio ambiente²⁴.

En lo que se refiere a las respuestas inmunes, no existe evidencia convincente de que el uso terapéutico de corticoesteroides tenga un efecto significante en el título de anticuerpos circulantes, sean IgG o IgE, que juegan un papel mayor en estados alérgicos y de autoinmunidad²⁴. Lo anterior se aplica también al complemento. Sin embargo, los síntomas de las enfermedades son dramáticamente aliviados frecuentemente por los esteroides. Entre las linfoquinas, producidas por los linfocitos en la respuesta celular, se encuentra el Factor Inhibidor de Migración de Macrófagos, que causa una acumulación de macrófagos no sensibilizados en un área específica; los esteroides bloquean el efecto de éste factor inhibidor en los macrófagos, impidiendo así que estos se acumulen en el sitio de inflamación²⁴. Los esteroides inhiben no sólo los fenómenos tempranos del proceso inflamatorio, sino también los tardíos²⁴. Por lo antes discutido, podría pensarse que los esteroides han venido a ser la solución en todos los procesos de hipersensibilidad tardía Tipo IV. Sin embargo, en la serie de Wiederholt et al.⁵, de 97 pacientes, 22 fueron tratados con esteroides, sin que se encontrara diferencia significativa en la duración global de la enfermedad con los pacientes no tratados. Otras series señalan resultados similares⁴, aunque se sigue reconociendo que existen algunos casos en que ha ocurrido una respuesta favorable con ellos². Además, los esteroides ejercen diversos tipos de efectos nocivos, que incluyen alcalosis hipokalémica, aumento de susceptibilidad a infección, miopatía, osteoporosis, etc²⁴, que limitan aún más su utilidad.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO EN EL SGB

Como se ha visto, existen limitaciones notables en el tratamiento del SGB. Surge así la necesidad de buscar mejores medidas terapéuticas, en las que varios autores se encuentran trabajando.

A.-FACTOR DE TRANSFERENCIA

El Factor de Transferencia (FT) es un extracto dializable de leucocitos inmunes capaz de transferir inmunidad celular, del cual se desconocen aún su modo de acción y su naturaleza química²⁵. Se le ha usado con éxito en el síndrome de Wiskott-Aldrich²⁵, osteosarcoma, así como en enfermedades virales, bacterianas y micóticas, con buenos resultados²⁵.

Se reportó recientemente²⁶ un caso de SGB tratado con FT, y en el que se encontró trastorno de la función celular T, que mejoró rápidamente con el FT, pudiéndose observar así mismo una rápida mejoría clínica. Aún así, los autores no se atreven a afirmar que haya sido el FT el que haya condicionado la curación de su paciente, pero sugieren que se haga más investigación sobre este particular.

B.-INTERFERON

El Interferón fué descubierto a fines de la década de 1950 debido a su actividad antiviral²⁷. El Interferón tiene varios efectos en la inmunidad mediada por células, que incluyen inhibición de la proliferación de linfocitos y síntesis de DNA después de la activación por lectinas, antígenos y células alogénicas, además de que aumenta la citotoxicidad de células T blanco-específica y la actividad "killer" natural y espontánea²⁸. Por otro lado, inhibe la ma

duración de monocitos a macrófagos. Otros efectos encontrados han sido prolongación de la supervivencia de aloinjertos, inhibición de la hipersensibilidad de tipo tardío y atenuación de la enfermedad tejido vs huésped²⁸. Se ha relacionado el factor de transferencia con la inducción de Interferón²⁶.

Queda aún mucho por investigar en esta área.

ACIDO ASCORBICO

El ácido ascórbico (AA) es un compuesto de 6 carbonos que está relacionado estructuralmente a la glucosa y otras hexosas, y que en el cuerpo se oxida en forma reversible a ácido dehidroascórbico²⁹. Entre otras funciones, interviene en la síntesis de esteroides por la corteza adrenal. El hombre, otros primates y el puerco de Guinea son los únicos mamíferos conocidos que son incapaces de sintetizar AA^{29,30}. Su uso ha sido propuesto para una gran cantidad de padecimientos, que incluyen infecciones virales, aterosclerosis, artritis y cáncer^{29,31}. Pero los reportes han sido contradictorios^{29,30,31}. La alta concentración de ascorbato en los leucocitos y su rápido uso durante infección y fagocitosis han sugerido un papel para esta vitamina en los procesos inmunes³¹. Existen varias condiciones que hacen descender los niveles de AA en leucocitos, como infecciones virales, esteroides, tabaquismo, embarazo y envejecimiento, así como procesos mieloproliferativos e ingesta de anticonceptivos³¹. En 1962 se demostró por primera vez el papel del ácido ascórbico en la hipersensibilidad tardía³¹. De ahí se ha podido comprobar que existe, en animales de experimentación con ascorbato, una deficiente migración de macrófagos al sitio de inflamación, y que se requiere una cantidad adecuada de AA para que ocurra un rechazo normal de injerto en piel³¹. Pese a lo anterior, se ha encontrado que la admi-

nistración de AA aumenta los niveles circulantes de Interferón³¹, situación que pudiera ser de utilidad en el SGB. Por otro lado, en un estudio³³ se encontró que no prolonga su administración la sobrevida de pacientes con cáncer, aunque un autor³⁴ llama posteriormente la atención, en éste mismo estudio, sobre los pacientes control, que tuvieron sobrevida más corta, afirmando con ésto que el AA sí tiene utilidad en cáncer. Hará falta más investigación para definir esto.

El AA se absorbe bien del tracto gastrointestinal³². Aunque en general se recomienda no utilizar megadosis de AA^{29,31}, se han llegado a utilizar dosis importantes³³, por varios meses, sin que aparentemente hayan existido efectos colaterales indeseables atribuibles al AA. Además, recientemente ha sido reportado un paciente que ingirió 15 gramos diarios por 4 meses, sin aparente perjuicio³⁵.

PLASMAFERESIS

Brettle et al.³⁶ describieron por primera vez la efectividad de la plasmaféresis (PLF) en el SGB. La utilidad de la PLF se ha atribuido a mecanismos de inmunidad humoral en el SGB^{37,38}. Las series reportadas son pequeñas, existiendo en algunas evidencia de utilidad^{39,40}, y en otras no del todo^{36,38}.

MEBENDAZOL

El mebendazol es un medicamento del grupo de los Benzimidazoles, a los que pertenece también el metronidazol. Su actividad inmunosupresiva fué descrita por vez primera por Paget et al⁴².

Varios autores han demostrado inhibición de la inmunidad mediada por células⁴², por los imidazoles. Se ha demostrado una acción significativa del mebendazol en el retardo en el rechazo de trasplantes⁴².

Otros autores han encontrado que algunos derivados de imidazoles son activadores de macrófagos⁴³, contribuyendo así a una destrucción más rápida de un antígeno.

Algún otro derivado de los imidazoles es citotóxico incluso para tejidos normales⁴³, y esta actividad se ve incrementada por el ácido ascórbico, que es formador de peróxidos de hidrógeno⁴³. Se ha descrito acción sinérgica entre el misonidazol y al ácido ascórbico produciendo neuropatía periférica⁴³.

Del mebendazol se sabe que sólo una pequeña porción de la dosis ingerida se absorbe, y la mayor parte es excretada por el riñón en su metabolito descarboxilado⁴⁴. En infecciones por *Capillaria Phillippinensis* ha sido usado a dosis de 400 mg diarias por 20 días, y se atribuye a su deficiente absorción el que no se observen efectos tóxicos sistémicos⁴⁴. En quistes hidatídicos ha sido usado a 400 a 600 mg diarios, hasta por 30 días, también sin aparente toxicidad⁴⁴. Se encuentra contraindicada su administración en embarazadas y en pacientes con antecedente de alergia a la droga.

En los estudios de trasplantes, sin embargo, estas drogas se usaron por vía oral⁴².

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 75 expedientes clínicos que se encontraban en el archivo del Hospital 20 de Noviembre clasificados como SGB . Hubo necesidad de excluir a 17 de ellos del estudio por las siguientes razones :

Dos expedientes son inadecuados e incompletos ; 5 pacientes tuvieron una evolución clínica que desde un principio había sido reconocida como de poliomielitis ; 3 pacientes presentaron una evolución tardía compatible con poliomielitis ; 1 paciente sólo tenía trastornos del lenguaje ; otro presentaba salmonelosis ; otro tenía neuropatía salmonelósica ; 1 paciente tuvo parálisis de Bell ; 1 paciente tuvo síndrome de compresión radicular ; otra paciente estuvo internada por un embarazo enteramente normal.

Estuvieron a cargo de los pacientes médicos de los servicios de Medicina Interna, Neurología, Pediatría y Medicina Crítica, con grados variables de coordinación entre sí. Los pacientes fueron elegidos totalmente al azar para algún esquema de tratamiento específico.

Las variedades graves del SGB fueron manejadas en la Unidad de Cuidados Intensivos de este Hospital, en donde se utilizan ventiladores volumétricos tipo Bennett MA-1. Los pacientes restantes fueron manejados en áreas de hospitalización de Medicina Interna y Pediatría.

Los líquidos cefalorraquídeos fueron procesados en un servicio especializado en ese propósito en el laboratorio de Pruebas Especiales de este Hospital.

Los estudios electromiográficos son efectuados en el servicio de Medicina Física de este Hospital, con una máquina tipo TECA-4 .

Todos los medicamentos utilizados en este estudio se encuentran en el cuadro de medicamentos del hospital, que es el del Cuadro Básico de Medicamentos de Hospitales del Sector Público (ISSSTE, México, 1979). Se utilizó prednisona en tabletas de 5 mg, de los laboratorios Scheramex, México, DF; ácido ascórbico en tabletas de 100 mg, de los laboratorios Grin, México, DF; mebendazol en comprimidos de 100 mg, de Industria Farmacéutica Andromaco, México DF. Los 3 se utilizaron de la siguiente manera: La prednisona se dosificó en un rango de 5 a 30 mg, según la gravedad del caso y el médico a cargo, sin que se pueda establecer un patrón definido. Esa dosis es por día. El ac. ascórbico se dosificó a 500 o a 1000 mg diarios, según se tratase de niño o de adulto. El mebendazol se utilizó a razón de 200 mg diarios, tanto en niños como en adultos.

Se utilizaron algunos otros medicamentos en las variedades graves del SGB, en presencia de manifestaciones autonómicas pero, dado que su farmacología es bien conocida y carecen de efecto conocido en el SGB, no se hará un análisis detallado de ellos, y sólo se mencionarán brevemente más adelante.

En ningún paciente se hicieron análisis de concentraciones séricas, fecales o urinarias de los medicamentos.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke⁷. Se elaboraron Tablas para poder comparar los diferentes períodos clínicos entre grupos tratados y no tratados.

Los cálculos estadísticos fueron realizados en una calculadora TI-55, de Texas Instruments, E.U., y en una computadora de Apple Computer Inc, E.U.

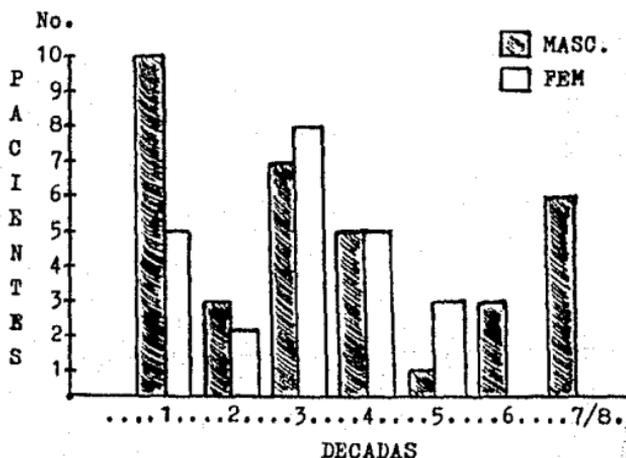
RESULTADOS

Se revisaron 58 casos clínicos, 15 pediátricos y 43 adultos, con la siguiente distribución por década de la vida y sexo :

DECADA	MASCULINOS	FEMENINOS	TOTAL
Primera	10	5	15 (25%)
Segunda	3	2	5
Tercera	7	8	15 (25%)
Cuarta	5	5	10 (17.2%)
Quinta	1	3	4
Sexta	3		3
Sép/Oct	6		6

En la primera década, hubo predominio del sexo masculino con una $P < 0.05$; en la séptima y octava décadas hubo también predominio del sexo masculino, con $P < 0.01$

GRAFICA I



Hubo evidencia de algún factor desencadenante en 30 pacientes (51.7%), generalmente de tipo infeccioso, de la siguiente manera :

Vías respiratorias superiores	19 casos	63.3%
Vías respiratorias bajas	1 "	
Vías urinarias	1 "	
Diarreas	7 "	23.3%
Endometritis	1 "	

El caso referido de endometritis está en relación con un aborto séptico. Otro caso, no considerado en esta serie por no haberse encontrado su expediente, tuvo relación con un embarazo normal.

No se cuenta con cultivos ni con otros exámenes destinados a aislar a los posibles gérmenes causales, aparentemente porque la mayoría de los pacientes se encontraban asintomáticos en lo que a ello se refiere en el momento del ingreso al hospital.

Sólo dos pacientes, ambos adultos, tuvieron antecedente reciente de vacunación. Uno había recibido antitetánica y el otro antitifoídica, pero el primero también presentó infección de vías urinarias y el segundo de vías respiratorias superiores.

Fué posible obtener un período aproximado de latencia en 40 pacientes (68.9%), con rango de 2 a 32 días, con $\bar{x}=7.62$ y $S=8.04$

Se hará a continuación una descripción breve de las formas clínicas encontradas .

- A.-Parálisis flácida ascendente de las 4 extremidades.
Total : 34 pacientes (58.6%), 21 masculinos y 13 femeninos. Seis pacientes (17.6%) presentaron hipoxemia y 3 de ellos requirieron ventilador volumétrico por 5,5 y 7 semanas, respectivamente. Tres pacientes presentaron parestesias.
- B.-Parálisis flácida ascendente de las 4 extremidades con afectación de pares craneales. Total, 12 pacientes (20.6%), 6 masculinos y 6 femeninos. Estos pacientes presentaron trastornos tales como disfagia, disfonía, diplopía, anisocoria, parálisis facial . Seis pacientes presentaron hipoxemia, 2 de ellos con hipercapnia, 4 requirieron ventilador volumétrico por 1,5,5 y 12 semanas, respectivamente. Dos presentaron parestesias y 2 trastornos de la sensibilidad profunda.
- C.-Parálisis flácida ascendente de las 4 extremidades con afectación de pares craneales y paresia evidente de músculos respiratorios. Total: 3 pacientes, los 3 tuvieron hipoxemia, uno con hipercapnia severa ; 2 requirieron ventilador volumétrico por 4 semanas. Uno tuvo alteraciones de la sensibilidad profunda.
- D.-Parálisis flácida descendente de las 4 extremidades, total de 5 casos. Uno presentó hipoxemia, requiriendo ventilador por una semana, además de haber presentado alteraciones de la sensibilidad profunda. Uno presentó parestesias.
- E.-Parálisis flácida descendente de las 4 extremidades, con afectación de pares craneales y paresia evidente de músculos respiratorios. Total : 3 casos, los 3 habiendo presentado hipoxemia, pero sólo uno requirió ventilador por 2 semanas.
- F.-Parálisis flácida ascendente de ambas extremidades inferiores. Un sólo caso.

Las manifestaciones autonómicas encontradas fueron:

Taquicardia	10	casos
Bradycardia	1	"
Hiperglicemia	2	"
Hipernatremia	1	"
Hiponatremia	5	"
Hipertensión arterial	8	"
Hipotensión arterial	5	"
Retención urinaria	4	"

Total: 16 pacientes

-Se consideró que existió hiperglicemia cuando las cifras de glucosa fueron superiores a 130 mg/100cc en paciente no diabético conocido. Hipernatremia, sodio sérico superior a 150 mEq/l; hiponatremia, sodio inferior a 130 mEq/l. Hipertensión arterial, TA sistólica superior a 140 mmHg y diastólica superior a 100 mmHg. Hipotensión arterial cuando la sistólica fué inferior a 100 mmHg y la diastólica inferior a 60 mmHg. Ningún paciente tenía antecedentes de hipertensión o hipotensión arterial.

Algunos pacientes presentaron más de una de las manifestaciones antes señaladas, incluso en forma alterna. Todos fueron manejados en la Unidad de Cuidados Intensivos de este Hospital, y en su tratamiento se incluyeron Digital, propranolol, lidocaína, insulina, sodio, metildopa, dopamina y atropina.

Dado que el padecimiento es autolimitado, se considera que un término de 6 meses es el habitual en el que se observa recuperación, y más allá de este plazo se considera que el paciente puede presentar secuelas permanentes. De 43 pacientes en quienes se tuvo un seguimiento mínimo, 12 (27.9%) han quedado con secuelas del SGB, algunos con varias de ellas.

Paresia de las 4 extremidades	1	caso
Paresia de miembros inferiores	6	"
Paresia de miembros superiores	6	"
Hipotrofia tenar e hipotenar	1	"
Atrofia interóseos manos	4	"
Steppage unilateral leve	1	"
Ple equino unilateral	1	"
Paresia VI Par unilateral	1	"
Ataxia	1	"

Con excepción de una paciente parética de las 4 extremidades, no existe limitación importante de la función.

De 58 pacientes, en 45 (77.5%) fué posible obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo para estudio dentro de los primeros 8 días de evolución del padecimiento. Considerando como normales una celularidad máxima de 5 mononucleares/mm³ y de 15-45 mg/ml proteínas, se encontró que 16 de los 45 (35.5%) estaban dentro de límites normales ; 19 (42.2%) presentaron disociación albúmino-citológica ; 7 (15.5%) presentaron aumento tanto de proteínas como de células ; 3 (6.6%) tuvieron aumento únicamente de células. Se tomaron posteriormente otras muestras de LCR en estos y en otros pacientes, pero a tiempos totalmente arbitrarios, por lo que carece de valor su análisis .

De 58 pacientes, 12 (20.6%) tuvieron estudio de inmunoglobulinas. Considerando como límite superior normal de 1600 mg/100 cc para la IgG, de 330 mg/100 cc para la IgA y de 145 mg/100 cc para la IgM, se encontró que 9 de 12 (75%) estaba dentro de límites normales ; una paciente, que padece además Lupus Eritematoso Sistémico, presentó aumento en la IgG ; otro paciente, presentó aumento de la IgA y otro de la IgM. Ninguno de estos valores se obtuvo después de los 10 días de evolución del padecimiento. Sólo uno de estos pacientes tiene controles posteriores, que estuvieron también dentro de límites normales. Ocho pacientes de 58 (13.7%) tuvieron estudio de Complemento, y en todos estuvo dentro de límites normales. Uno de estos estudios normales de complemento coincidió con una variedad grave del SGB .

En 13 de 58 pacientes (22.4%) se practicó electro-miografía, en tiempos arbitrarios de evolución del padecimiento y por razones diversas, y en todos los casos fué compatible con polirradiculoneuritis.

Ninguno de estos pacientes tuvo estudio de HLA. Solo 4 pacientes tuvieron estudios de linfocitos T y B. Se reportó AET 68% ; AET 58% ; T19, B42 ; T50, B40 , respectivamente.

Dado que los estudios de inmunoglobulinas, linfocitos y complemento son insuficientes para un adecuado análisis en este trabajo, se decidió agrupar los casos de acuerdo al tratamiento administrado, su duración, así como sus días de evolución en los períodos de progresión, sintomatología máxima, recuperación, además de variedades graves y fallecimientos.

En las siguientes Tablas se encuentra la relación de esa información, según los diferentes protocolos de tratamiento y no tratamiento, y su análisis estadístico.

TABLA -1-
 PREDNISONA, AC. ASCORBICO
 MEBENDAZOL

No.P	I.T.	D.T.	PROG.	S.M.	REC.	COMENT.
2	2	5	2	5	5	
3	2	=	5	5	8	
4	2	28	2	5	8	(2) (4)
6	14	90	5	35	45	(4)
10	2	30	2	2	210	(4)
13	8	30	2	2	10	
36	5	30	2	2	85	
50	10	18	11	2	45	(3)
58	2	32	5	35	=	(3) (5)

NoP : Número de orden del paciente

I.T.: Día de evolución en que se inicia el tratamiento

D.T.: Duración en días del tratamiento

PROG: Progresión en días

S.M.: Sintomatología máxima

REC : Recuperación en días

COMENT : Comentarios

- (1) : Insuficiencia respiratoria
- (2) : Manifestaciones autonómicas
- (3) : Insuficiencia respiratoria y autonómicas
- (4) : Secuelas
- (5) : Fallecimiento
- = : Dato desconocido o no valorable

En esta tabla se aprecia que el paciente 58 falleció. Se trató de un enfermero de la Unidad de Cuidados Intensivos, que sufrió una variedad muy grave de SGB, y estuvo inconciente durante un mes ; al ir recuperando el estado de alerta, presentó un infarto de miocardio.

En el período de progresión, se encuentra $n=9$, con $\bar{x}=10.33$ y $S=14.05$. En el período de recuperación, $n=8$, $\bar{x}=52$ y $S=69.6$. Dos pacientes presentaron insuficiencia respiratoria con manifestaciones autonómicas.

TABLA -2-
PREDNISONA

No.P	I.T.	D.T.	PROG.	S.M.	REC.	COMENT.
20	5	30	2	5	55	(1) (4)
26	8	30	2	2	35	(3) (4)
28	2	38	2	45	=	(1)
30	2	=	2	=	=	
32	8	30	2	2	175	(3)
37	5	30	2	35	80	(3)
41	=	65	=	=	150	

En esta tabla se encuentra la paciente 41 quien, previo a su SGB, presentaba un Lupus Eritematoso Sistémico, y quien ya se encontraba en tratamiento con prednisona. Al presentar el SGB, se le incrementó su dosis del medicamento, y posteriormente se recuperó ; dado este antecedente, se decidió no incluirla en los siguientes cálculos estadísticos.

En S.M. , $n=5$, $\bar{x}=17.8$, $S=20.6$. En recuperación, $n=4$, $\bar{x}=86.2$ y $S=61.9$

TABLA -3-
MEBENDAZOL Y
AC. ASCORBICO

No.F	I.T.	D.T.	PROG.	S.M.	REC.	COMENT.
7	14	54	2	11	17	
8	33	30	14	2	175	(4)
9	8	22	5	2	=	(3) (5)
14	10	30	5	2	12	
15	2	30	2	2	2	
16	10	30	5	5	11	
17	2	16	2	18	=	(3) (5)
33	80	30	2	80	65	(3)
34	8	24	2	55	115	
35	2	30	2	65	80	
38	2	30	2	5	=	
39	14	30	8	12	=	
40	5	85	2	12	115	(4)
45	2	58	2	12	=	(3)
46	5	84	2	5	420	(4)
47	17	12	2	12	=	
49	14	30	5	8	115	
51	8	26	5	5	360	(3) (4)
52	5	43	2	8	45	(2) (4)
53	5	84	2	20	470	(3)
54	5	15	8	3	200	
57	2	43	2	2	300	(4)

En el período S.M., n=22 , \bar{x} =15.72 , S=21.69 . En Recuperación, n=16 , \bar{x} =156.3 , S=152.5

La paciente 9 presentó crisis convulsivas a los 40 días de internamiento, falleciendo 20 días después, habiéndose sospechado absceso cerebral, no se hizo autopsia. El paciente 17, diabético e hipertenso previo, cursó con hipotensión arterial, y luego falleció por hemorragia masiva de tubo digestivo alto.

TABLA -4-
NO TRATAMIENTO

No.P	PROG.	S.M.	REG.	COMENT.
1	5	23	11	(4)
5	2	11	17	
11	2	2	12	
12	5	2	11	
18	2	45	210	
19	2	2	110	
21	2	2	=	
22	2	14	205	
23	2	2	65	
24	20	5	55	
25	2	8	208	
27	2	2	=	
29	2	2	26	
31	2	8	115	(3)
42	2	26	=	
43	2	2	=	(3) (5)
44	2	2	=	(3) (5)
48	8	5	120	
55	8	=	=	
56	2	12	205	(2)

El paciente 27 solo estuvo internado 3 días. La paciente 43 presentó atelectasia basal izquierda, que no pudo ser tratada por descompostura del broncoscopio, y se complicó con infección. La paciente 44, niña de 10 años, falleció al extubarse ella misma. En el período S.M., $n=18$, $\bar{x}=9.61$, desviación estándar es de 11.47. En el período de recuperación, $n=14$, $\bar{x}=97.8$ y desviación estándar es de 81.18.

Se hará ahora una comparación de las tablas entre sí.

- 1.-Período de Progresión : Comparación como grupo de los pacientes que hayan estado en los protocolos de tratamiento, contra los que no hayan recibido tratamiento.

Tratamiento : $n=37$, $\bar{x}=3.5405$, $S=2.7947$

$Sx=0.459$, $Sx^2=0.2111$

No Trat . : $n=20$, $\bar{x}=3.8$, $S=4.287$

$Sx=0.958$, $Sx^2=0.918$

"t" de Student : $P > 0.05$ No hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos..

- 2.-Período de Sintomatología máxima : En forma similar.

Tratamiento : $n=37$, $\bar{x}=14.59$, $S=19.30$

$Sx=3.21$, $Sx^2=10.34$

No Trat . : $n=18$, $\bar{x}=9.61$, $S=11.47$

$Sx=2.78$, $Sx^2=7.74$

"t" de Student : $P > 0.05$ No hay diferencia estadísticamente significativa.

- 3.-Tiempo de Recuperación : Se analizarán individualmente los grupos de pacientes tratados contra los no tratados.

No Trat : $n=14$, $\bar{x}=97.8$, $S=81.18$

$Sx=22.51$, $Sx^2=506.93$

- a).-Prednisona, Mebendazol y ac. ascórbico

$n=8$, $\bar{x}=52$, $S=69.69$

$Sx=26.34$, $Sx^2=693.79$

- b).-Prednisona

$n=5$, $\bar{x}=99$, $S=60.76$

$Sx=30.38$, $Sx^2=923.125$

- c).-Mebendazol y ac. ascórbico

$n=16$, $\bar{x}=156.3$, $S=152.5$

$Sx=39.37$, $Sx^2=1550.4$

"t" de Student : $P > 0.05$

Para obtener χ^2 , los pacientes fueron divididos en grupos de recuperados, con secuelas, variedades graves y variedades graves con secuelas de cada uno de los protocolos de tratamiento y no tratamiento.

TABLA -5-
VALORES OBSERVADOS

	Pred. Ac. ascórb Mebend.	Pred.	Mebend ac. ascórb.	No Trat.	Tot.
Recuperados	4	1	7	12	24
Secuelas	2	0	4	1	7
Graves	2	3	6	4	15
Graves con secuelas	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>5</u>
	9	6	19	17	51

VALORES ESPERADOS

4.23	2.82	8.94	8
1.23	0.82	2.61	2.33
2.64	1.76	5.58	5
0.88	0.58	1.86	1.66

$$\chi^2 = 9.87$$

$$P > 0.05$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

DISCUSION

En esta serie no fué posible demostrar ningún beneficio a los pacientes de cada uno de los protocolos de tratamiento, en relación a los pacientes que no lo recibieron. Su evolución clínica fué similar. Tampoco hubo diferencias cuando los tratamientos fueron comparados entre sí. Las formas graves tampoco mostraron diferencias en su evolución entre grupos tratados y no tratados. Sin embargo, es necesario estar concientes de que el número de pacientes es pequeño y su distribución es un tanto irregular, lo que limita el valor de los cálculos estadísticos, en particular la "t" de student. Existe mayor veracidad, por sus características, en los cálculos efectuados para χ^2 .

La distribución por edades y sexos es similar a la encontrada en otras publicaciones^{3,5,6}.

De 58 pacientes, 16 (27.58%) fueron manejados en la Unidad de Cuidados Intensivos de este hospital, por haber presentado formas graves del padecimiento. Cuatro de los 5 fallecimientos de esta serie ocurrieron en esa unidad. Ninguna de esas muertes es atribuible al SGB. Un paciente murió por infarto agudo de miocardio; otro por sangrado masivo de tubo digestivo alto; una paciente, por haberse desintubado; otro paciente, por una atelectasia basal izquierda complicada. En este último caso el manejo se dificultó por situaciones ajenas a ese servicio, como es que el broncoscopio estuviera descompuesto. La mortalidad de la unidad es entonces, en esta enfermedad, del 25%, lo cual no difiere en forma estadísticamente significativa de otras series recientes⁸.

Además de la paciente referida antes, otros 5 pacientes presentaron atelectasias. Se sabe que el SGB

puede cursar con esta complicación, y se atribuye a paresia del músculo liso del árbol bronquial con aumento de la secreción de la mucosa⁴¹. Dado que no hubo manera de diferenciar entre esa condición y la atelectasia provocada por el decúbito prolongado con restricción respiratoria e inadecuado manejo de secreciones, no fueron mencionados cuando se comentaron las manifestaciones autonómicas.

Los protocolos de tratamiento se iniciaron en diferente período de evolución, con rango de 2 a 80 días, pero no hay correlación con la evolución clínica de los pacientes, particularmente con el tiempo de recuperación.

Fue notable la relación demostrada entre proceso infeccioso de vías respiratorias altas y SGB. Esto es también descrito en otras series. Algunos autores han encontrado variación estacional y otros no. Es lamentable que no se cuente con estudios destinados a aislar al posible germen causal. Sería muy interesante conocer la incidencia del padecimiento en escuelas cuando ocurren epidemias gripales.

Los cuadros clínicos encontrados son similares a los de otras series en su incidencia^{3,5,6}, particularmente la forma ascendente de parálisis flácida.

De 58 pacientes, 50 (86%) tuvieron estudio de LCR a su ingreso al hospital, pero en diferente período de la enfermedad. A 34 pacientes se les efectuó en los primeros 5 días de evolución, y fue normal en 19, con disociación albúmino-citológica en 12, con elevación de proteínas y células en 3. A 11 se les hizo entre el 5to y 10mo día de evolución, y fue normal en 3, disociado en 4, con elevación proteica y celular en 2, y con elevación sólo de células en 2. A 6 pacientes se les hizo entre el 11 y el 15to día, fue normal en 3 y disociado en 3. En 5 pacientes, de evolución más posterior, fue normal en 1, disociado en 1, elevación proteica y celular en 2 y elevación de células en 1.

No hubo correlación entre los diversos cuadros clínicos y el tipo de LCR. Algunos pacientes tienen LCR de control, en diferentes períodos de evolución también y sin correlación clínica. Los hallazgos aquí referidos están de acuerdo a lo publicado en la literatura.

Existe un estudio previo de SGB⁴⁶ en este hospital, en el que se analizaron 8 casos pediátricos que recibieron tratamiento con prednisona, mebendazol y ácido ascórbico. Los resultados iniciales se habían interpretado como buenos. Sin embargo, se había carecido en aquel entonces de un grupo control. Se hizo ahora una comparación de aquella serie con el grupo control de ésta que no recibió tratamiento, y no hay diferencia estadísticamente significativa.

Llama la atención las dosis utilizadas de los medicamentos. Como se describe en la sección de mebendazol, esta droga ha podido ser usada a dosis muy superiores a las de este protocolo, sin efectos adversos, además de que su absorción es muy deficiente. Cabe así preguntarse que hubiera pasado si se hubieran usado dosis mayores. Como el medicamento es usado básicamente en ciertas parasitosis intestinales, no se ha prestado atención a los posibles niveles séricos terapéuticos, y en ninguno de estos pacientes existe dicha cuantificación. Surge de ahí la necesidad de hacer un estudio con ese propósito. Por otro lado, el mebendazol se usó conjuntamente con el ácido ascórbico que, como hemos visto, tiene varios efectos contrarios a los buscados con el mebendazol, además de acción tóxica sinérgica. El ácido ascórbico promueve además la acción de los macrófagos en el sitio de inflamación.

Los pacientes tampoco fueron estudiados y tratados de una manera uniforme, lo que dificulta obtener una información muy precisa.

CONCLUSIONES

- 1.-No existe actualmente un protocolo diagnóstico y terapéutico razonable en este Hospital.
- 2.-En un buen número de pacientes se consignan en forma un tanto vaga los diferentes períodos clínicos, y los seguimientos son inadecuados.
- 3.-En esta serie existe un claro predominio del sexo masculino y distribución por edades que se correlaciona con lo publicado en la literatura mundial.
- 4.-El comportamiento citoquímico del LCR guarda relación con el reportado en la literatura .
- 5.-Las formas graves de este padecimiento están en relación con insuficiencia respiratoria y alteraciones autonómicas.
- 6.-La Unidad de Cuidados Intensivos es un recurso útil para el manejo de las formas graves.
- 7.-Los pacientes no se benefician de la administración de mebendazol, prednisona y ácido ascórbico, solos o combinados.
- 8.-Las dosis de medicamentos utilizados pueden haber sido inadecuadas, y su combinación inconveniente.
- 9.-Los medicamentos no impidieron el desarrollo de formas graves, fallecimientos o secuelas.
- 10.-Es necesario protocolizar totalmente el manejo diagnóstico y terapéutico en el SGB

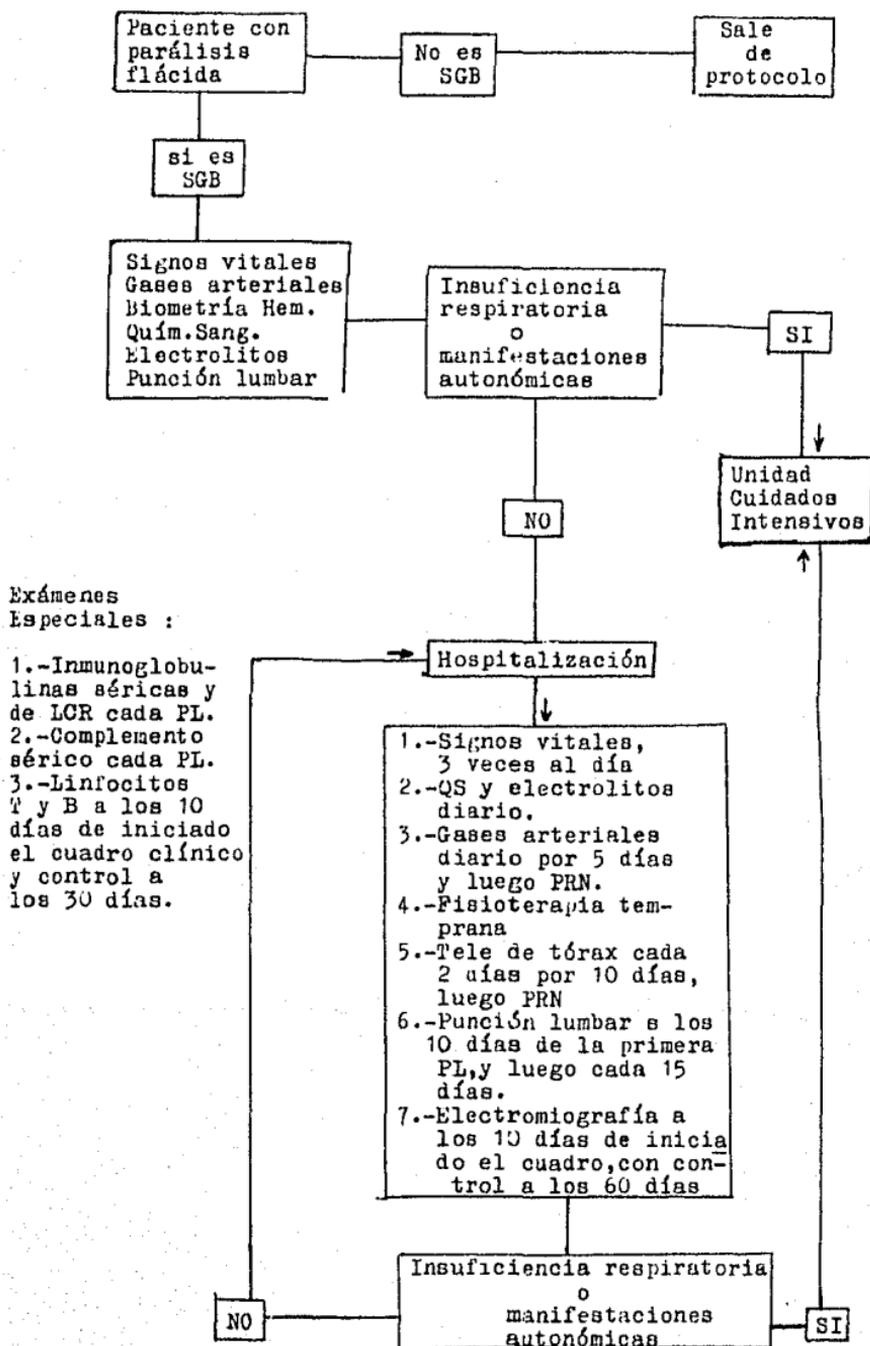
PROTOCOLO DE MANEJO TERAPEUTICO
CON
MEBENDAZOL

- 1.-Obtener consentimiento escrito de los familiares cercanos al paciente.
- 2.-Dividir a los pacientes ,al azar,en 3 grupos distintos que reciban 1000,1500 y 2000 mg al día, o 15 , 20 y 30 mg/Kg diarios,respectivamente,por un mínimo de 30 días,o menos si el paciente ya se encuentra asintomático,o haya manifestaciones de toxicidad.
- 3.-Cuantificar los niveles séricos y/o urinarios del mebendazol cada 3 días,y llevar un registro gráfico de esos niveles.
- 4.-No dar el medicamento a embarazadas o a pacientes que presenten alergia al mismo.
- 5.-Excluir del estudio a los pacientes con antecedente actual o reciente de diarrea,malabsorción intestinal o insuficiencia renal.
- 6.-Los pacientes no deberán tomar prednisona o ácido ascórbico.
- 7.-Deberá haber dos categorías : Pacientes adultos y pacientes pediátricos.

Grupo control :

- 1.-Uno de cada 4 pacientes con SGB no deberá recibir el protocolo de tratamiento con mebendazol.
- 2.-Los pacientes no deberán tomar prednisona o ácido ascórbico.

DIAGRAMA DE FLUJO



BIBLIOGRAFIA

- 1.-Leneman, F . The Guillain Barré Syndrome .
Arch Int Med , Vol 118 , Aug 1966
- 2.-Adams R . Diseases of the Peripheral Nervous System .En
"Harrison's Principles of Internal Medicine".Novena
edición,1980, Pag 2029 .
- 3.-Haymaker W, Kernohan JW . The Landry Guillain Barré
Syndrome. A clinicopathologic report of fifty fatal cases
and a critique of the literature.
Medicine 38:59 , 1949
- 4.-Ravn H . The Landry Guillain Barré Syndrome. A survey and
clinical report of 127 cases.
Acta Neurol Scand Suppl 30, 43:1 , 1967
- 5.-Wiederholt, et al . The Landry Guillain Barré Syndrome.
Mayo Clin Proceed Vol 39 : 6 Junio 1964
- 6.-Masucci EP, Kurtzke JP . Diagnostic Criterions for the
Guillain Barré Syndrome. An analysis of 50 cases .
J Neurol Sci 1971 ; 13:483
- 7.-Diagnostic Criterions for Guillain Barré Syndrome
JAMA Oct 13 , 1978, Vol 240, No. 16 , 1709
- 8.-Goulon M , et al . La Dysautonomie des Polyradiculonévrites
aigües Primitives .
Rev Neurol (Paris) , 1975 , 131, 2, 95-119
- 9.-Marchalonis , JJ . Cell Cooperation in Immune responses.
En "Fudenberg, HH et al : Basic and Clinical Immunology"
2d edition , Lange 1978 , Pag 110
- 10.-Talal N, et al . Autoimmunity . En "Fudenberg HH et al :
Basic and Clinical Immunology" , 2d edition, Lange 1978,
Pag 196 .
- 11.-Waldmann TA, moderator . En Waldmann TA , Blaese RM ,
Broder S y Krakaver RS . Disorders of Suppressor Immuno-
regulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency
and autoimmunity .
Ann Intern Med 88:226-238 , 1978
- 12.-Gerber NL , Hardin JA, Chused TM, Steingerg AD . Loss with
age in NZB/W mice of thymic suppressor cells in the graft
VS host reaction
J Immunol 113:1618 , 1974
- 13.-Krakaver RS , Strober W , Rippeon DL, Waldmann TA . Prevention
of Autoimmunity in experimental Lupus Erythematosus.
Science 196 :56-59 , 1977
- 14.-Pollard JD, King KHM, Thomas PK. Recurrent Experimental
Allergic Neuritis. An electromicroscopic study.
J Neurol Sci 24:365 , 1975
- 15.-Schorlemmer HV , Bitter-Svermann D, Allison AC .
Complement activation by the alternative pathway and
macrophage enzyme secretion in the pathogenesis of chronic
inflammation . Immunology 32:929 , 1977
- 16.-Saida T, Saida K, Silberberg DH, Brown MJ . Transfer of
demyelination by intraneural injection of experimental
allergic neuritis serum
Nature 272:639 , 1978
- 17.-Cook SD, Dowling PC, Whitaker JN. Serum Immunoglobulins
in the Guillain Barré Syndrome.
Neurology 20:403 , 1970
- 18.-Tachovsky TG , Lisak RP, Koprowski H, Theofilopoulos AN,
Dixon FJ . Circulating Immune complexes in Multiple

Sclerosis and other Neurological Diseases .

Lancet ii , 997-100 , 1976

- 19.-Behan PO,Lowenstein LM,Stilmant M,Sax DS.Landry Guillain Barré Strohl Syndrome and Immune complex Nephritis
Lancet Apr 21 , 1973
- 20.-Arnason BG,Winkler GF,Hadler NM . Cell-mediated demyelination of peripheral nerve in tissue culture.
Lab Invest 21:1-10 , 1969
- 21.-Latovitski N, et al. HLA typing and Guillain Barré Syndrome . Neurology 29:743 , 1979
- 22.-P. Farreras Valenti . Enfermedades de las raíces medulares . En "A. Pedro Pons : Patología y Clínica Médicas" . Salvat,Tomo IV,tercera edición,1965:808
- 23.-Washington JA . Susceptibility tests . En "Kagan BM : Antimicrobial Therapy" . W.B. Saunders Company , Third edition 1980 , 11-19
- 24.-Haynes RC,Murad F . Adrenocorticotropic Hormone ; Adrenocortical steroids and their synthetic analogue; Inhibitors of Adrenocortical Steroid Biosynthesis . En "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" , Sixth edition.Macmillan,1980, pag 1466
- 25.-Waksman BH : Cellular Hypersensitivity and immunity; Inflammation and Cytotoxicity . En Parker : Clinical Immunology , 1980 . W.B. Saunders company,173-218
- 26.-Khan A, et al. Transfer factor In the Guillain Barré Syndrome . Arch Neurol Vol. 36,Jun 1979: 387
- 27.-Kronenberg IH . Cellular effects of Interferon . En Stiehm ER,moderator: Interferon:Immunobiology and clinical significance
Ann Intern Med 1982 ; 96:80-93
- 28.-Rosenblatt,HM . Immunoregulatory effects of Interferon. En Stiehm ER,moderator . Interferon:Immunobiology and clinical significance.
Ann Intern Med 1982;96:80-93
- 29.-Danford DE,Munro HN . The Vitamins.En Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.Sixth edition. Macmilan , 1980,Page 1551
- 30.-Anthony LE,Kurahara CG,Taylor KB . Cell-mediated Cytotoxicity and humoral immune response in ascorbic acid deficient guinea pigs.
Am J Clin Nutr 32 , Aug 1979; 1691-8
- 31.-Thomas WR,Holt PG . Vitamin C and immunity:An assessment of the evidence.
Clin Exp Immunol 1978 ; 32:370-9
- 32.-Creagan ET, Moertel CG . Letter.
New Eng J Med 302,No. 5:299,1980
- 33.-Creagan ET,Moertel CG,et al . Failure of High Dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer.
New Eng J Med 301,No 13 :687 , 1979

- 34.-Cameron E, letter.
New Eng J Med 302, No. 5 :299,1980
- 35.-White D . No ill effects from high dose vitamin C (letter).
New Eng J Med 304, No. 24:1491, 1981
- 36.-Cook, JD, Tindal RAS, Walker J, Khan A, Rosenberg R . Plasma exchange as a treatment of acute and chronic idiopathic autoimmune polyneuropathy. Limited Success. Neurology 30, Apr 1980, 361
- 37.-Deepak SI, et al. Studies on the humoral mechanism of inflammatory demyelinating neuropathies. Neurology 30, Apr 1980, 361
- 38.-Tindal RSA, et al. Humoral Immunity in the Guillain Barré Syndrome: Evidence for circulating IgG and IgM. Neurology 30, Apr 1980, 361
- 39.-Ropper AH, et al . Improvement in 4 patients with acute Guillain Barré Syndrome after plasma exchange. Neurology 30, Apr 1980, 361
- 40.-Mark B, et al . Plasmapheresis in idiopathic inflammatory polyradiculoneuropathy. Neurology 30, Apr 1980, 361
- 41.-Arnason BGW . Inflammatory polyradiculoneuropathies. En Dyck PJ, Thomas PK, and Lambert EH : Peripheral Neuropathy. W.B. Saunders CO . 1975 , Pag 1110-1128
- 42.-Miller JJ .The Imidazoles as Immunosuppressive agents. Transplantation Proceedings . XII, No. 2, 1980:300-3
- 43.-Fernández C, Escudero M, Izquierdo M . Estudio de la actividad farmacológica de un nuevo derivado de bencimidazol. Influencia sobre la capacidad de formación de anticuerpos. Rev Clin Esp 147, 5:485-8
- 44.-Josepay PD, Palcic B, Skarsgard LD . Ascorbate enhanced cytotoxicity of misonidazole . Nature 271 :370-2
- 45.-Rollo, IM . Chemotherapy of parasitic Diseases . En Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Sixth Edition, 1980, Macmillan, 1017-8
- 46.-Neri Moreno, MC . Revision Bibliográfica y estudio de los casos pediátricos con Síndrome de Landry Guillain Barré en 1978 en el Centro Hospitalario 20 de Noviembre, ISSSTE . Tesis . México, DF 1979 .