



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

"ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD DE COSTOEFFECTIVIDAD DE INMUNOGLOBULINA HUMANA
POLIVALENTE INTRAVENOSA CONTRA PLASMAFÉRESIS EN EL TRATAMIENTO AGUDO DEL
SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. WENDY SORAYA SÁNCHEZ BARRERA

TUTOR DE TESIS:

DR. STEVEN VARGAS CAÑAS

COTUTOR:

DR. JORGE BURGOS CENTENO

DR. IVÁN PEREZ NERI

DR. AMÍN CERVANTES ARRIAGA

QUÍMICA IRMA OTERO

QUÍMICA SILVIA VÁSQUEZ

AGOSTO, MÉXICO D.F., 2012



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.

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. FERNANDO ZERMEÑO PÓHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DR. STEVEN VARGAS CAÑAS
NEURÓLOGO TUTOR DE TESIS

INDICE

I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III. HIPÓTESIS

IV. OBJETIVOS

V. JUSTIFICACIÓN

VI. METODOLOGÍA

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

VIII. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

X. RESULTADOS

XI. DISCUSIÓN

XII. CONCLUSIONES

XIII. ANEXOS

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

El síndrome de Guillain – Barré(SGB) es una neuropatía periférica aguda que puede causar discapacidad permanente, su curso clínico usualmente envuelve debilidad progresiva que culmina en parálisis flácida dentro de 4 semanas. El 70-80% de los pacientes se recuperan espontáneamente pero un 20-30% requiere de ventilación mecánica, 2-12% mueren y 10-35% tienen deterioro sensitivo ó motor permanente.¹

La fisiopatología del Síndrome de Guillain Barré no es completamente conocida, sin embargo se ha demostrado histopatológicamente inflamación linfocítica consistente con patogénesis mediada por anticuerpos; los anticuerpos antigangliósidos se encuentran dirigidos contra los ácidos silíacos que contienen glucoesfingolípidos presentes en forma abundante en la mielina del sistema nervioso periférico, éstos se encuentran típicamente en neuropatías periféricas inflamatorias de tipo desmielinizante y axonal. Además estudios de inmunohistoquímica evidenciaron la presencia de inmunoglobulinas de clase IgG y de complemento activo sobre el axolema, que progresa hasta la degeneración de tipo Walleriana.^{2, 3}

La asociación de anticuerpos antigangliósidos específicos con variantes clínicas definidas de Síndrome de Guillain Barré ha sido encontrada de forma estadísticamente significativa, pero no siempre constante.⁴

Los estudios de electrofisiología ponen en evidencia que existe una franca disminución de las amplitudes de los nervios motores tronculares de forma generalizada a predominio de extremidades inferiores, con velocidades de conducción motoras y latencias distales normales o discretamente subnormales y curiosamente las amplitudes de los potenciales sensitivos están respetados.^{5, 6}

El Síndrome de Guillain Barré ha sido clasificado en base a criterios electrofisiológicos e histológicos en formas desmielinizantes y axonales; estas formas axonales se subdividen en dos grupos: Neuropatía Axonal Motor Aguda y Neuropatía Axonal Sensitivo y Motora Aguda (AMAN y AMSAN respectivamente por sus siglas en inglés).⁷ Reportándose la degeneración axonal primaria comúnmente en China, Japón, y México.^{8, 9, 10, 11}

La fisiopatogenia propuesta, medida por autoinmunidad, conduce a la introducción de la inmunoterapia; usualmente usada a través de la plasmaféresis y la Inmunoglobulina Humana Polivalente Humana intravenosa(IGIV), los que son aceptados internacionalmente como tratamientos seguros y eficaces para la fase aguda del SGB.

Sobre el uso de la plasmaféresis en el SGB, fue introducida desde 1978. Shumak realizó de los primeros reportes con ensayos no controlados que sostenían su beneficio clínico¹². En 4 ensayos se comparó la plasmaféresis contra tratamiento de apoyo demostrando su beneficio a corto plazo e incluso 12 meses después.^{13, 14, 15, 16} Se ha demostrado eficacia de la plasmaféresis para las formas leves y severas de la enfermedad.^{17,18, 19}

La IGIV fue introducida en 1988, con la que se realizaron múltiples estudios; el primero en comparar la IGIV y plasmaféresis fue Van der Maché et al., usando la IGIV en pacientes con contraindicación de plasmaféresis con recuperación del 50% en el primer mes posterior al tratamiento concluyendo que la inmunoglobulina es tan efectiva como la plasmaféresis.²⁰ En otro estudio

realizado por Brill et al. se reportó que en el 61% pacientes tratados con plasmaféresis y 69% tratados con IGIV mejoraron un grado de discapacidad al primer mes, concluyendo que ambos tratamientos son igualmente eficaces y seguros sin observarse mayor porcentaje de recaída en cada uno de ellos.²¹ Hughes y otros autores compararon ambos tratamientos y concluyeron que la IGIV es equivalente a la plasmaféresis en reducir la discapacidad a las 4 semanas después de tratamiento.^{22, 23, 24}

La Academia Americana de Neurología, con una revisión sistemática(1996- 2002), demostró que no hay diferencia significativa entre plasmaféresis e IGIV en la rapidez de la recuperación de la discapacidad, con escala de Hughes mayor o igual a 3, discontinuación de ventilación mecánica y proporción de pacientes discapacitados o fallecidos después un año de tratamiento.²⁵ Y en otra revisión sistemática, hecha por Hughes-Swan-Räphael, se demostró igual eficacia en ambas maniobras terapéuticas, sin diferencias en mortalidad y discapacidad residual severa a largo plazo.²⁶

En México hay 2 estudios en adultos, la Dra. Carbajal et al. realizó uno, "Plasmaféresis en el Síndrome de Guillain Barré" en el que se concluyó que aplicada durante la primera semana (promedio 4 días de inicio de síntomas) acorta el período crítico de la enfermedad y tiempo de recuperación de la función motora.²⁷ Y el otro fue realizado por el Dr. Collado, en el INNN, quien concluye en su tesis, que de 195 pacientes incluidos, la variedad más frecuente fue la axonal; el 63.1% recibió tratamiento activo(IGIV 89.4% y plasmaféresis 7.3%) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la escala de discapacidad de Hughes/Rankin, duración de la enfermedad y días de hospitalización. Encontró que el tiempo de hospitalización medio fue de 15.2±17.7 días, frecuencia de complicaciones 33.3%. El 30% requirió ventilación mecánica asistida y el tiempo de seguimiento promedio fue de 12.9±19.8 meses.⁶

Frenzen encontró que el costo económico anual para el SGB en EEUU fue de 1.7 billones de dólares en 2004, 86% de lo cual correspondió a costos indirectos(muerte prematura y baja productividad).¹ Y debido a que existen factores que influyen la selección de la terapéutica, inclusive el costo y la eficacia, surgen estudios de costo – efectividad en SGB para evaluar, predecir y comparar el costo y resultados de cada trata en la práctica clínica.

Tsai et. al comparó la farmacoeconomía entre plasmaféresis e IGIV (1999-2004) retrospectivamente concluyendo que aunque el costo para las maniobras terapéuticas usadas fue mayor con IGIV, el costo total fue menor en el grupo de ésta que en aquel con uso de plasmaféresis, por menor estancia hospitalaria, menor costo-procedimiento, menores complicaciones y menor uso de ventilación mecánica asistida comparado al otro grupo.²⁸ Nagpal et. al (1999) determinó que la plasmaféresis fue casi 4000 dólares menos costosa que la IGIV.²⁹

Sobre las complicaciones comparadas entre ambas maniobras terapéuticas, Dutch reportó que fueron mayores en el grupo de plasmaféresis(complicaciones múltiples: 22% vrs 7%) así como eventos adversos(7%plasmaféresis vrs 5% IGIV), lo anterior se postula que envuelve el incremento de costos.³⁰

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el SGB la mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente pero 20-30% requieren ventilación mecánica, 2-12% mueren y 10-35% tienen deterioro sensitivo ó motor permanente y aunque su incidencia es baja las consecuencias son sustanciales debido a la severidad de la enfermedad y en los costos sanitarios. Los costos sanitarios por el SGB pueden ser sumados calculando el costo económico de la enfermedad.¹ Cada una de las maniobras terapéuticas así como el período de estancia hospitalaria, el uso de ventilación mecánica y las complicaciones contribuyen al costo total que determina el costo sanitario. Existen pocos estudios de farmacoeconomía en Síndrome de Guillain Barré en donde se detalle cual de las maniobras es mejor costo-efectiva. El Instituto nacional de Neurología y Neurocirugía, es un centro de referencia de tercer nivel, permitiendo alta cantidad de pacientes con este diagnóstico, entre 1995 y 2010 fueron 205 pacientes⁶, siendo el escenario ideal para realizar un estudio de éste tipo con la finalidad de poder definir que maniobra terapéutica es mejor costo-efectiva en la atención de la población mexicana que sufre éste padecimiento en este centro hospitalario.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula: La eficacia y costo de la plasmaféresis es menor o igual sobre la Inmunoglobulina humana en el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré no es superior.

Hipótesis Alterna: La eficacia y el costo de la plasmaféresis es superior a la Inmunoglobulina humana en el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré es superior.

IV. OBJETIVOS

General: Comparar la eficacia y costo de la plasmaféresis contra la Inmunoglobulina Humana como tratamiento en fase aguda en los pacientes de Síndrome de Guillain Barré atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Específicos

1. Comparar la eficacia tanto de la plasmaféresis como de la Inmunoglobulina Humana Polivalente intravenosa en el tratamiento de fase aguda de pacientes con Síndrome de Guillain Barré.
2. Describir tipo y frecuencia de complicaciones para cada una de las maniobras terapéuticas.
3. Determinar costos directos e indirectos para cada una de las maniobras terapéuticas.

V. JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Neurología (INNN) se han atendido desde 1995 a Abril de 2010 un total de 205 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré, a un ritmo promedio de 25 pacientes por año. Desde 2009 el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía cuenta con la Plasmaféresis, una maniobra terapéutica aceptada y utilizada internacionalmente y nacionalmente para el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré en fase aguda, sin embargo su eficacia y seguridad en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía aún no ha sido estudiada. El presente estudio es de utilidad para definir que tratamiento en fase aguda del SGB deberá priorizarse en base a costo - efectividad para la atención de estos pacientes mexicanos y beneficio de costos hospitalarios a nivel institucional.

VI. METODOLOGÍA

- **Diseño metodológico:** Ensayo clínico ambielectivo, terapéutico, no aleatorizado

- **Población**

- I. Población blanco: pacientes con Síndrome de Guillain Barré.
- II. Población elegible: pacientes con Síndrome de Guillain Barré mayores de 15 años que acudieron al servicio de Urgencias, Consulta Externa, Terapia Intensiva o Neurología del INNN "Manuel Velasco Suárez" desde Enero 2009 hasta Marzo 2012.
- III. Población participante: pacientes con Síndrome de Guillain Barré mayores de 15 años que consultaron al INNN "Manuel Velasco Suárez" desde Enero 2009 hasta Marzo 2012 que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron consentimiento informado.

- **Criterios de selección del estudio**

- I. Criterios de Inclusión:

- i. Pacientes mayores de 15 y menores de 80 años, de ambos géneros, que cumplan los criterios clínicos y electrofisiológicos de Síndrome de Guillain Barré. **Anexo 1 y 2**
- ii. Tiempo de evolución menor de 4 semanas desde el inicio de los síntomas y que asistan a los controles a 3 y 6 meses.
- iii. Cualquier estadio de gravedad enfermedad de acuerdo a la clasificación de Hughes que amerite tratamiento activo. **Anexo 3**
- iv. Consentimiento debidamente informado firmado.

- II. Criterios de Exclusión:

- i. Síndrome de Guillain Barré con cuadro clínico o neurofisiológico atípico, Síndrome de Miller Fisher, síntomas fluctuantes, que duren más de 4 semanas ó SGB recurrente.
- ii. Escala de Hughes menor o igual a tres, estable o con tendencia a la mejoría al momento de la evaluación.
- iii. Pacientes sin seguimiento por consulta externa a los tres y/o seis meses de inicio de los síntomas.
- iv. Pacientes sin tratamiento durante la enfermedad.
- v. Diagnóstico clínico-neurofisiológico final diferente a SGB.
- vi. Retiro de consentimiento informado.

- **Reclutamiento de pacientes y muestra.**

Se obtuvo información de la siguiente forma:



Brazo prospectivo: Se realizó con los pacientes atendidos en INNN con diagnóstico de SGB desde marzo 2011 hasta marzo 2012 de la siguiente forma: obteniendo registro de pacientes en Urgencias con

diagnóstico de SGB o polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda. En el servicio de Urgencias se realizó la primera evaluación, donde se hizo el diagnóstico clínico (Anexo 1) apoyándose de estudios de líquido cefalorraquídeo (al momento del diagnóstico) y neurofisiológico (Anexo 2); se determinó la variedad de SGB (Anexo 2) y nivel de escala de Hughes basal (Anexo 3). Posteriormente se definió la maniobra terapéutica a administrar en Urgencias, sala general de Neurología o Unidad de Terapia Intensiva. Se llevó seguimiento de días de hospitalización, sitio de hospitalización (Urgencias-Sala General- Unidad Terapia Intensiva), uso o no de ventilación mecánica así como días de administración de ésta y registro de las complicaciones durante cada uno de los procedimientos terapéuticos.

Se dividieron los pacientes en 2 grupos, en base *a la indicación médica pertinente y disponibilidad de plasmaféresis o inmunoglobulina*: grupo 1: grupo de plasmaféresis y grupo 2: inmunoglobulina intravenosa polivalente humana.

De cada grupo se realizó estudios básicos de laboratorio iniciales (biometría hemática, pruebas de función renal (creatinina, nitrógeno ureico, urea, examen general de orina) y hepático (proteínas totales, albúmina sérica, bilirrubinas totales y fraccionadas, pruebas de coagulación), electrolitos séricos (Calcio, sodio, magnesio, potasio y fósforo) además de controles diarios durante la administración de cada una de las maniobras terapéuticas.

En el grupo 1 la técnica de plasmaféresis se realizó apegada a la forma descrita por el Manual de Procedimiento INNN³¹, con confirmación radiográfica de adecuada posición y sin complicaciones. La dosis de intercambio plasmático fue de 50ml/kg en 2-4 sesiones distribuidas entre 3-11 días. Se evaluó antes, durante y después de cada sesión la hemodinamia a través de monitoreo de signos vitales, se verificó y registró en el expediente complicaciones asociadas al procedimiento, y antes y después de cada procedimiento se verificaron exámenes laboratorios previamente descritos. Las complicaciones asociadas a la plasmaféresis se subdividieron así:

- Leves: parestias periorales-calambres musculares (siendo ésta la más frecuente), alteraciones metabólicas (hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia asintomáticos o sintomáticos).
- Moderadas-severas: náuseas, hipotensión, vómito.
- Severas: hemoneumotórax, bacteremia relacionada a catéter, hematoma esternocleidomastoideo, neumotórax.
- Fatales: laceración arterial.³²

En el grupo 2, se administró Inmunoglobulina intravenosa humana polivalente en infusión a 0.4grs/kg/día durante 5 días consecutivos; se monitorizó durante la administración del fármaco, la hemodinamia mediante signos vitales, se verificó y registró en el expediente complicaciones asociadas al procedimiento, y antes y después de cada procedimiento se verificaron exámenes laboratorios previamente descritos.

Las complicaciones asociadas a IGIV se agruparon de la siguiente forma:

- Leves: cefalea, fiebre secundaria a uso de inmunoglobulina.
- Severas: anafilaxia, insuficiencia renal aguda, EVC, infarto agudo de miocardio, enfermedad tromboembólica.³³

De cada paciente se recabó información sobre: edad, sexo, registro, fecha de evento inicial, comorbilidad, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, tiempo de evolución al inicio del tratamiento, escala de Hughes basal, al egreso, a los 3 y 6 meses, variedad de SGB, tipo de tratamiento administrado, dosis y tiempo de administración ó como número sesiones y periodo de tiempo individual y total en la administración, complicaciones relacionadas a cada maniobra, necesidad de ventilación mecánica y número de días administrada, tiempo desde inicio de síntomas hasta requerir apoyo mecánico ventilatorio, estancia en Unidad de Terapia Intensiva así como número de días, días de hospitalización en sala general y en urgencias.

Se realizaron evaluaciones en Consulta Externa a los tres y seis meses posterior al inicio de los síntomas definitorios de la enfermedad, en donde clínicamente se midió la escala de severidad de Hughes. Se registró la mortalidad relacionada a la enfermedad en el periodo del estudio así como los pacientes excluidos y sus razones

Brazo retrospectivo

Se obtuvo los registros proporcionados por el departamento de Epidemiología con los números de expedientes de pacientes atendidos desde Enero 2009 hasta enero 2011 con diagnóstico de SGB mediante clave CIE-10 G610, consultando dichos expedientes para obtención de datos y búsqueda de aquellos que cumplieron criterios de inclusión y de los anteriores se recabó información sobre: edad, sexo, registro, fecha de evento inicial, comorbilidad, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, tiempo de evolución al inicio del tratamiento, escala de Hughes basal, al egreso, a los 3 y 6 meses, variedad de SGB, tipo de tratamiento administrado, dosis y tiempo de administración ó como número sesiones y periodo de tiempo individual y total en la administración, complicaciones relacionadas a cada maniobra, necesidad de ventilación mecánica y número de días administrada, tiempo desde inicio de síntomas hasta requerir apoyo mecánico ventilatorio, estancia en Unidad de Terapia Intensiva así como número de días, días de hospitalización en sala general y en urgencias. Además se verificó en los pacientes a quienes se les realizó plasmaféresis los reportes escritos de cada recambio y el seguimiento a los tres y seis meses posterior a iniciados los síntomas.

Se obtuvo información de los Servicios de Farmacia y Terapéutica y Recursos Humanos la información sobre los costos que invierte el INNN en cada uno de los tratamientos (plasmaféresis e IGIV), costo hospitalización Urgencias, Sala General y UTI/día, costo apoyo ventilatorio/día, costo médico especialista/hora; enfermera/hora y laboratorista/hora(éste último en el caso de plasmaféresis únicamente). Lo anterior fue independiente de la estratificación de costos establecida según nivel socioeconómico para homogeneizar la información.

Las variables analizadas se detallan a continuación:

Tabla 1. Variables Operacionales.

<i>NOMBRE</i>	<i>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</i>	<i>DEFINICIÓN OPERACIONAL</i>	<i>TIPO</i>	<i>ESCALA</i>
Diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad	Presencia de Síndrome de Guillain-Barré	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia
Variedad de Síndrome de Guillain Barré	Subtipo de acuerdo a los hallazgos clínico, electrofisiológico y/o patológicos, antecedentes infecciosos y presencia de anticuerpos específicos.	Tipo neurofisiológico	Cualitativa	AIDP AMSAM AMAN
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad registrada al momento del ingreso	Cuantitativa	Años cumplidos
Punción Lumbar	Técnica invasiva realizada por el médico para obtener Líquido Cefalorraquídeo.	Realización del procedimiento durante el padecimiento.	Cualitativa nominal	Si No
Estudio de Neurofisiología clínica	Mecanismos, funciones y desempeños de las actividades eléctricas orgánicas.	Realización de Velocidades de Conducción nerviosa y Electromiografía durante padecimiento	Cualitativa	Motor, sensitivo ó ambos
Escala de Hughes	Escala funcional del paciente	Puntuación en la escala de Hughes	Cuantitativa	1 a 6*
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo de estancia en una unidad hospitalaria.	Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el egreso del paciente.	Cuantitativa	Días

Tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es el alivio o curación de una enfermedad.	Uso de inmunoglobulina, plasmaféresis o esteroide durante el internamiento.	Cualitativa	Inmunoglobulina o Plasmaféresis
Costo tratamiento con IGIV	Cantidad monetaria que invierte el INNN por uso de IGIV durante todo el tratamiento administrado	Precio/ Frascos usados	Cuantitativa	6250 pesos/frasco administrado a 0.4gr/kg/día durante 5 días
Costo tratamiento por plasmaféresis	Cantidad monetaria que invierte el INNN por recambio durante todo el tratamiento administrado	Precio por sesión plasmaféresis	Cuantitativo	Equipo Mahurkar(848.25 pesos), set de plasmaféresis(3,625 pesos mxn), frasco de albúmina(473.6 pesos) bolsa de SSN (14 pesos mxn).
Complicaciones relacionadas con la inmunoglobulina IV	Enfermedades directamente relacionadas con la técnica de administración o efectos secundarios propios del fármaco.	Presencia o no de anafilaxia, insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica, EVC.	Cualitativa	Leve Severa
Complicaciones relacionadas con la plasmaféresis	Enfermedades directamente relacionadas con la técnica de administración o efectos secundarios propios del fármaco.	infecciones, atelectasia, hemorragia, hipocalcemia, trombosis en sitio de catéter, neumotórax e hipotensión.	Cualitativa	Leve Moderada-severa Severa Fatal

Necesidad de Ventilación mecánica	Sustitución temporal de la función ventilatoria normal por un aparato mecánico que genera desplazamiento de volumen de gas dentro de la vía aérea	Necesidad de uso de apoyo ventilatorio mecánico	Cualitativa	Si No
Días de Ventilación mecánica	Tiempo en días de administración de VM	Días de uso de apoyo ventilatorio mecánico	Cuantitativa	N° de días de uso de ventilación mecánica
Costo uso de Ventilación mecánica/ día	Cantidad monetaria que invierte el INNN en la mantener un paciente con apoyo ventilatorio mecánico.	Pesos/hora	Cuantitativa	1,504 pesos mxn/día
Necesidad de Unidad de Terapia Intensiva	Requerimiento de estancia intrahospitalaria en Terapia Intensiva	Necesidad de cuidados intrahospitalarios en Terapia Intensiva	Cualitativa	Si No
Días en Unidad de Terapia Intensiva	Tiempo en días de estancia intrahospitalaria en Terapia Intensiva	N° de días	Cuantitativa	Número de días hospitalizados en Unidad de Terapia Intensiva
Costo día/Sala General	Cantidad monetaria que invierte el INNN en la estancia de un paciente en Sala General Neurología/día	Pesos/día	Cuantitativa	1,250 pesos mxn/día
Costo día/ Unidad de Terapia Intensiva	Cantidad monetaria que invierte el INNN en la estancia de un paciente en UTI	Pesos/día	Cuantitativa	5,642 pesos mxn/día
Costo día/Urgencias	Cantidad monetaria que invierte el INNN en la estancia de un paciente en Urgencias	Pesos/día	Cuantitativa	2,821 pesos mxn/día

Costo día/ médico	Precio monetario pagado por hora/servicio médico especialista	Pesos/horas laboradas	cuantitativa	143.02 pesos mxn/hora
Costo día/ enfermera	Precio monetario pagado por hora/servicio de enfermera	Pesos/horas laboradas	Cuantitativa	89.42 pesos mxn/hora
Costo laboratorista/hora	Precio monetario pagado por hora/servicio de laboratorista durante sesión de plasmaféresis	Pesos/horas laboradas	Cuantitativa	48.05 pesos mxn/hora
Muerte	Finalización de las actividades vitales de un organismo	Muerte relacionada a diagnóstico síndrome de Guillain Barré	Cualitativa	Presencia o ausencia.

*Ver Anexo 3. Mxn: pesos mexicanos.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La inmunoglobulina humana polivalente y la plasmaféresis son las maniobras terapéuticas de primera elección para el tratamiento de la fase aguda del síndrome de Guillain - Barré. Su eficacia y seguridad han sido ampliamente demostrados en diversos estudios. Ambas maniobras terapéuticas se realizarán de acuerdo a las recomendaciones internacionales hechas por la Food and Drug Administration(FDA) y la declaración de Helsinki en su última versión. Los pacientes fueron atendidos en condiciones intrahospitalarias que permitieron la supervisión estricta durante la aplicación de ambas maniobras.

VIII. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- Aporte Financiero: los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados en diferentes niveles socioeconómicos para pagar costos hospitalarios sin embargo independientemente de ello el instituto invierte una cantidad anual para los pacientes con este tipo de diagnóstico.
- Recursos con los que se cuenta: expedientes clínicos, Inmunoglobulina Humana Polivalente en el cuadro básico de medicamentos y por consignación se dispone de los insumos necesarios para realizar el procedimiento de Plasmaféresis. Ambos procedimientos se realizaron en la infraestructura física ya instalada del INNN.

- Recursos solicitados: ninguno.
- Análisis del costo por paciente: se detalla en resultados.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis en el programa SPSS v. 17 para el análisis estadístico de variables.

- Se usó estadística en términos de porcentajes para mediana y rango para variables continuas así como media y desviación estándar.
- Pruebas de normalidad para determinar si la distribución de las variables numéricas es normal o no normal.
- Prueba de T para comparar medias y prueba exacta de Fisher según se requirió.
- Pruebas de U de Mann-Whitney para comparar medianas.
- Se tomó como significativa un valor de p menor o igual a 0.05.

X. RESULTADOS

Se colectaron 82 pacientes desde Enero 2009 hasta Marzo 2012, de los cuales 63 fueron excluidos por las siguientes razones: 26 no cumplieron seguimiento a tres o seis meses, 24 no recibieron ningún tipo de tratamiento dentro de los cuales uno falleció por tromboembolismo pulmonar, 8 pacientes tuvieron un diagnóstico final diferente a SGB, 4 pacientes presentaron 2 ó más episodios de debilidad y un expediente no se encontró al momento de la revisión. Sólo 19 cumplieron criterios de inclusión. De los 19 pacientes el 63% fue del género masculino y 37% femenino. La edad promedio de los pacientes estudiados fué de 40.3 años, siendo para cada los grupos de plasmaféresis e IGIV, 29.3 y 46.8 años respectivamente. La comorbilidad más frecuente fue alergia a penicilinas y en cada grupo su frecuencia fue 1/7 y 6/12 para plasmaféresis e IGIV, respectivamente. El promedio de los pacientes que requirieron ventilación mecánica fue el 42%.

Tabla 2 Características Generales de los pacientes incluidos.

CARACTERISTICAS GENERALES	PLASMAFERESIS(n=7)	IGIV(N=12)	VALOR DE P
EDAD PROMEDIO	29.3	46.8	0.52
SEXO	M:5 ; F:2	M:7 ; F5	0.656
COMORBILIDAD PREVIA	1	6	0.173
TIEMPO PROMEDIO INICIO DE SINTOMAS-DIAGNÓSTICO	5.4Días	5.8Días	0.796
TIEMPO PROMEDIO INICIO DE SINTOMAS-INICIO TRATAMIENTO	8.6Días	6.9Días	0.311
ESCALA HUGHES INICIAL MEDIANA	4	4	0.470
USO DE VM	2	6	0.633
DIAS PROMEDIO/VM	4.1Días	8.7Días	0.406
NECESIDAD DE UTI	4	8	1.0
DIAS PROMEDIO HOSPITALIZACIÓN UTI	4.4Días	5.7Días	0.628
PROMEDIO DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	16.1Días	21.0Días	0.368
ESCALA DE HUGHES EGRESO MEDIANA	4	3	0.223
ESCALA DE HUGHES 3 MESES MEDIANA	3	3	0.536
ESCALA DE HUGHES	2	2	0.355

6MESES MEDIANA			
COMPLICACIONES ASOCIADAS A TX	5	0	0.001

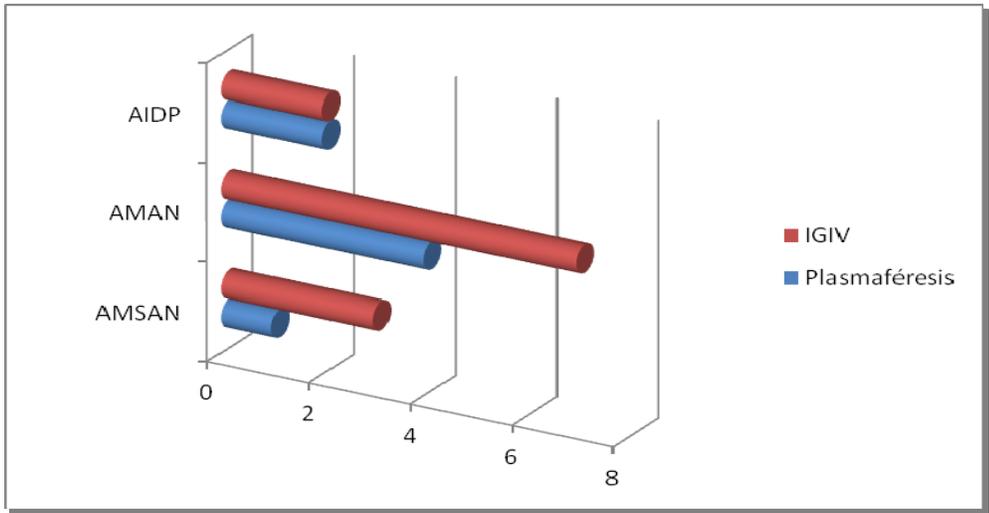
VM: ventilación mecánica, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, Tx: tratamiento

La variante de SGB más frecuente fue AMAN encontrándola en 57.8%, el AMSAN y AIDP con 21.1% para cada una respectivamente, ilustrado en la tabla 2 y gráfico 1.

Tabla 3. Clasificación Neurofisiológica-Tratamiento

		Tratamiento		Total	VALOR P
		Plasmaféresis	Inmunoglobulina		
Clasif. NF	AMAN	4	7	11	0.763
	AMSAN	1	3	4	
	AIDP	2	2	4	
Total		7	12	19	

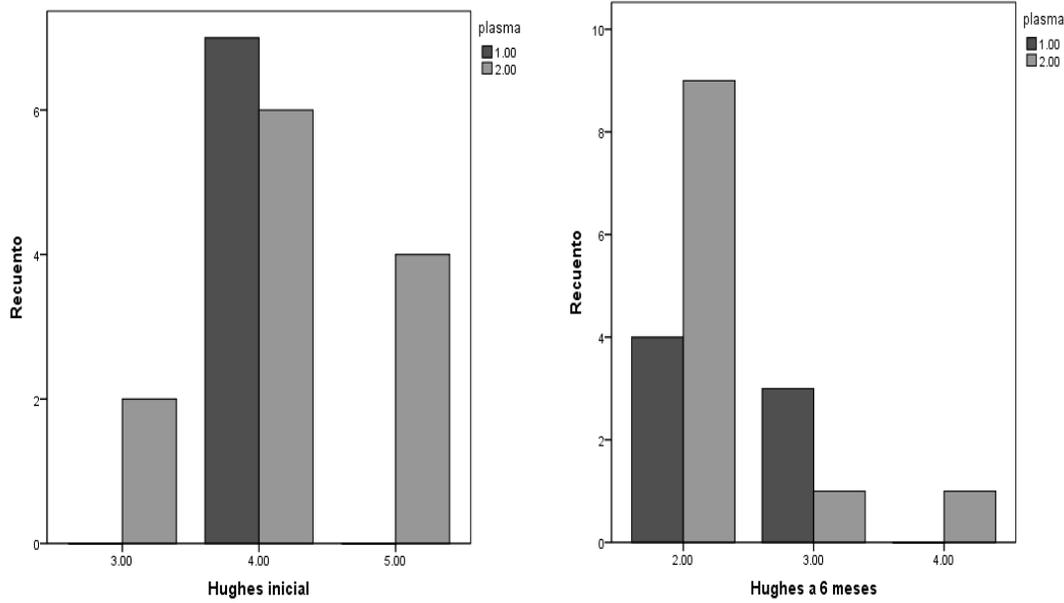
Gráfico 1. Variantes de SGB-Grupo de Tratamiento.



La cantidad de pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida(plasmaféresis 28% vrs IGIV 50%), Unidad de Terapia intensiva(plasmaféresis 57% vrs 66% IGIV) así como días de estancia intrahospitalaria totales(16.1 días en plasmaféresis vrs 21 días en IGIV) fueron mayor en el grupo de IGIV al compararlos con el grupo de plasmaféresis, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguna de ellas.

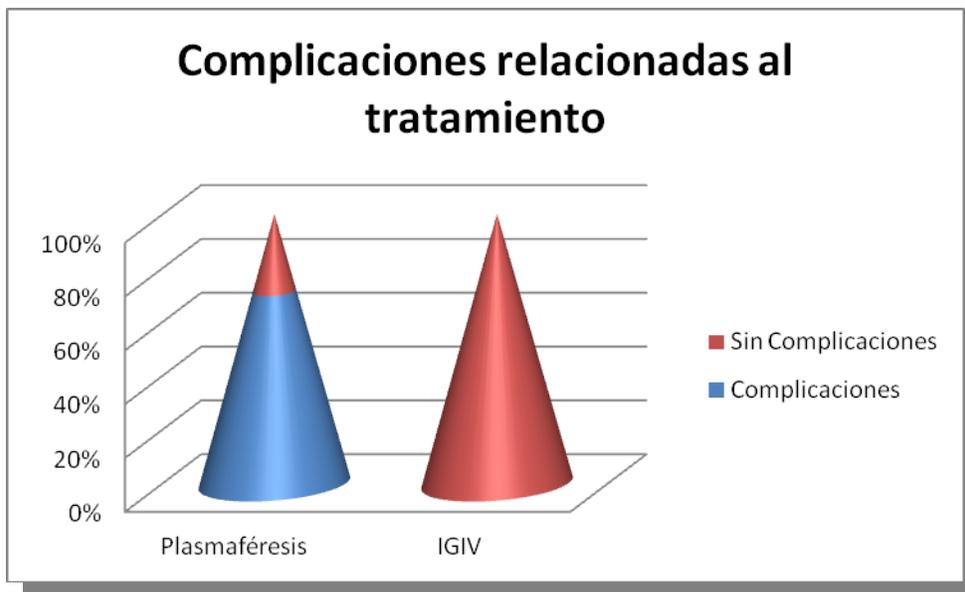
La mediana para ambos grupos fue igual en el nivel de Escala de Hughes en cada grupo(4 para cada uno) sin alcanzar valor estadístico significativo, y a 6 meses para ambos grupos fue de 2. Ver Gráfico 2

Gráfico 2. Escala de Hughes Inicial y a 6 meses en ambos grupos de tratamiento.



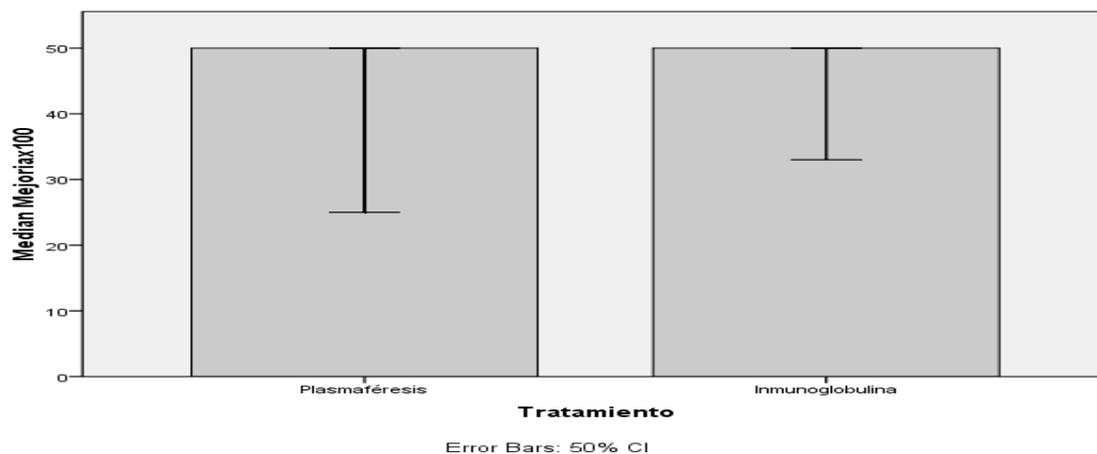
Las complicaciones asociadas a tratamiento fueron las únicas que obtuvieron valor estadísticamente significativo con un valor de p de 0.001 con 71% de complicaciones presentes asociadas a tratamiento con plasmaféresis y ninguna con IGIV. Las complicaciones se distribuyeron de la siguiente forma: múltiples(>1) en 60% y una en 40%. Presentaron complicaciones leves 80%, moderadas 20%, severas(40%). Las más frecuentes fueron la sensación de opresión torácica durante el procedimiento y las alteraciones metabólicas(hipocalcemia e hipofosfatemia). Ver Gráfico 3.

Gráfico 3. Complicaciones relacionadas a tratamiento.



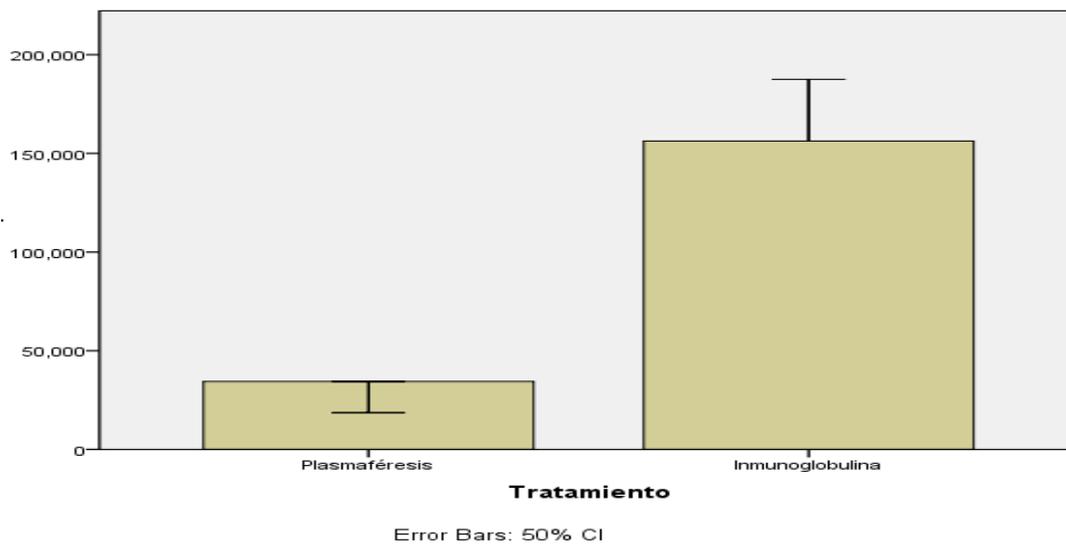
No se encontró diferencia de efectividad entre ambos grupos terapéuticos como refleja la Gráfica 4.

Gráfico 4. Tratamiento Plasmaféresis e IGIV.



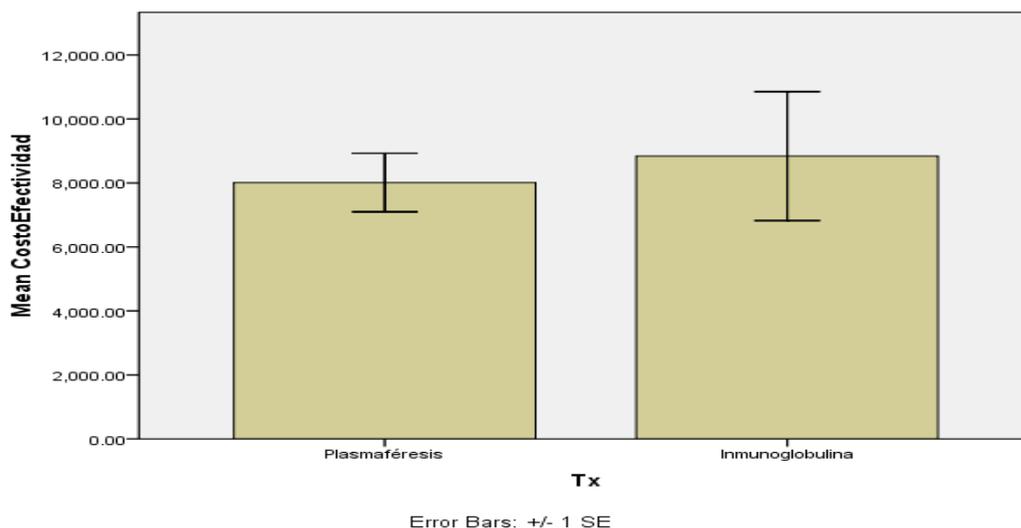
La IGIV fue cuatro veces más costosa que la plasmaféresis en análisis de costo-tratamiento para el INNN como es graficado de la siguiente forma:

Gráfica 5. Costo tratamiento por grupo terapéutico.



El promedio de costo para plasmaféresis fue de 29,160 pesos y para IGIV, de 170,454 pesos y el promedio de porcentaje en mejoría para plasmaféresis fue de 39% y para IGIV, de 44%; a pesar de lo anterior, la diferencia en efectividad no es estadísticamente significativa y podría estar influida por el tamaño muestra. Se obtuvo la razón. No hubo diferencias estadísticamente significativas en costo, efectividad ni en costoefectividad y en el plano de costo-efectividad con costos totales: la plasmaféresis queda en un plano menos efectivo y menos costoso con una pequeña diferencia no significativa. Ver Gráfica 6.

Gráfica 6. Media de Costo-efectividad



XI. DISCUSIÓN

La edad más frecuente encontrada fue 40.3 años esperándose que la incidencia sea mayor después de los 30 años; el género más frecuente en ambos grupos fue el masculino tal y como se ha reportado, el género masculino es más afectado (1.5 veces).³ En revisiones ya descritas se detalla que en la población adulta mexicana la variante más frecuente del SGB fue AMAN.^{6, 9}

La mortalidad en la muestra de los pacientes confirmados con Síndrome de Guillain Barré fue 1.3% siendo levemente más bajo que la reportada (2-5%).²⁹

El promedio de los pacientes que requirieron ventilación mecánica, en este estudio, fue el 42%, un poco más elevado que lo esperado (30%).^{1, 29}

En cuanto a efectividad se demuestra con los pacientes de este estudio que es igual para ambas maniobras terapéuticas, lo que tiene fundamentos relevantes publicados en la última década y lo verificamos en los resultados de las escalas de Hughes inicial y final similares en cada grupo.^{20, 21, 22, 23, 25, 26} Aunque en estudios costo-efectivos la IGIV ha mostrado fuertes tendencias tempranas de ser ésta más efectiva, después de un período de seguimiento de 3 meses no se observó diferencias significativas como sucedió en este estudio cuyo promedio de porcentaje de mejoría para plasmaféresis fue de 39% y para IGIV fue de 44%.²⁹

El costo individual para cada tratamiento y el costo total-hospitalario encontrado no es comparable en los estudios descritos debido a que en los existentes los valores se detallan en dólares y este fue en pesos mexicanos. El costo total fue integrado por los costos hospitalarios, costo-tratamiento, costos ventilación mecánica/día y costo de atención por recurso humano/día. El promedio de costos para plasmaféresis fue de 29,160 pesos y para IGIV de 170,454 pesos

mexicanos.

Los resultados en costoefectividad encontrada por Tsai, lo lleva a una de las siguientes conclusiones “aunque el costo para las maniobras terapéuticas usadas fue mayor con IGIV, el costo total fue menor en el grupo de ésta que en aquel con uso de plasmaféresis, por menor estancia hospitalaria, menor costo-procedimiento, menores complicaciones y menor uso de ventilación mecánica asistida comparado al otro grupo”, contrastando con lo encontrado en este estudio en el que el grupo de IGIV tuvo menos complicaciones y en el grupo de plasmaféresis hubo menos estancia hospitalaria, menos costo procedimiento y menos uso de ventilación mecánica.

La presencia de las complicaciones en cada grupo fue un dato sumamente relevante pues fue mucho más frecuente en el grupo de plasmaféresis tal y como fue reportado por Dutch lo que envuelve el incremento de costos.³

XII. CONCLUSIONES

El tratamiento activo para el SGB es considerado para aquellos pacientes cuyos síntomas son severos, aquellos que son incapaces de caminar o requieren ventilación mecánica, siendo las terapias estándar, tanto plasmaféresis como IGIV, demostrando que mejoran la morbilidad, los grados clínicos y longitud de hospitalización.²³

En este estudio se encontró:

1. No hubo diferencia significativa en efectividad. En este estudio no hubo diferencias en ambos tratamientos con medianas de mejoría de 50% en ambos grupos.
2. El balance costo-beneficio fue cuatro veces mayor para el costo aislado con IGIV.
3. Las complicaciones fueron mayores en el grupo de plasmaféresis debido a que es un procedimiento operador dependiente que obligatoriamente requiere de experiencia así como destreza de quienes la realizan.
4. Las complicaciones fueron lo que caracterizó al grupo de plasmaféresis y lo que muy probablemente influyó en la diferencia final con IGIV al tener los costos totales finales muy similares entre ambos grupos, sin embargo es importante recordar que una de las limitantes de este trabajo fue la muestra.
5. De los costos indirectos las complicaciones fueron las únicas que tuvieron un valor estadísticamente significativo, los demás no.

XIII ANEXOS

ANEXO 1

Crterios Diagnósticos para Síndrome de Guillain Barré provistos por National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).³³

CRITERIOS REQUERIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO

A. Debilidad progresiva de más de 1 extremidad, progresando de debilidad mínima en extremidades inferiores hasta parálisis de

las 4 extremidades, el tronco, bulbar, músculos faciales y oftalmoplejía externa.

B. Arreflexia generalizada de lo contrario, la arreflexia distal con hiporreflexia de los bíceps y rodillas son suficientes.

CRITERIOS QUE FUERTEMENTE SOPORTAN EL DIAGNÓSTICO

A. CLINICOS

Progresión: Síntomas y signos de debilidad desarrollados rápidamente con cese de su progresión a las 4 semanas del apareamiento de la enfermedad. 50% obtendrán su nadir a las 2 semanas y 80% *por* 3 semanas y más del 90% a las 4 semanas.

Simetría relativa: si una extremidad está afectada la opuesta también.

Signos y síntomas sensoriales leves.

Afección de nervios craneales: debilidad facial ocurre en 50% y es frecuentemente bilateral. El compromiso de otros nervios craneales puede suceder particularmente el de la lengua y los músculos de la deglución, en menos de 5% los nervios de músculos extraoculares u otros nervios craneales están afectados.

Recuperación: comienza de 2 a 4 semanas después que se detiene la progresión y puede durar meses.

Disfunción autonómica: taquicardia y otras arritmias, hipotensión postural, hipertensión y síntomas vasomotores, los cuales pueden ser fluctuantes.

Ausencia de fiebre al inicio de los síntomas neuríticos.

B. LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (*fuertemente soporta el diagnóstico*)

Después de la primera semana de los síntomas, las proteínas de LCR están elevadas o han empezado a mostrar elevación en las punciones lumbares seriadas. El conteo de células es de 10 o menos de 10 leucocitos mononucleares/mm³ en LCR.

C. ELECTRODIAGNÓSTICO (*fuertemente soporta el diagnóstico*)

80% tendrá evidencia de enlentecimiento de la conducción o bloqueo de la conducción en el desarrollo de la enfermedad. Las velocidades de conducción usualmente son menos del 60% de lo normal, siendo irregular y no todo los nervios son afectados. Las latencias distales pueden estar incrementadas hasta 3 veces lo normal. Las ondas F a menudo están enlentecidas en las porciones proximales de los trocos nerviosos y las raíces. Cerca del 20% de los pacientes tendrán estudios normales y pueden estar anormales hasta después de algunas semanas durante el desarrollo de la enfermedad.

CRITERIOS QUE PONEN EN DUDA LA ENFERMEDAD

Debilidad asimétrica persistente y marcada.

Disfunción vesical o intestinal persistente.

Disfunción vesical o intestinal desde el inicio.

Más de 50 leucocitos mononucleares/mm³ en LCR.

Presencia de polimorfonucleares en LCR.

Nivel sensitivo sostenido.

CRITERIOS QUE EXCLUYEN LA ENFERMEDAD

Historia actual de abuso de hexacarbonos.

Porfiria intermitente aguda.

Historia o infección diftérica reciente.

Características consistentes con neuropatía por plomo

Síndrome sensorial puro

Historia definitiva de poliomielitis, botulismo, parálisis histérica o neuropatía tóxica.

ANEXO 2

CRITERIOS NEUROFISIOLÓGICOS PARA AIDP, AMSAN Y AMAN ³

AIDP

Al menos uno de los siguientes en cada uno de al menos dos nervios o por lo menos dos de los siguientes en un nervios, si todos los otros son inexcitables y:

Potencial de acción muscular de amplitud compuesta después de la estimulación distal(dCMAP) >10% del límite inferior o normal:

Velocidad de conducción motora < 90% al límite inferior normal (85% si dCMAP < 50% del límite inferior normal)

Latencia motora distal >110% del límite superior normal(>120% si dCMAP <100% del límite inferior normal)

El radio entre el Potencial de acción muscular de amplitud compuesta después de estimulación proximal(pCMAP) y Potencial de acción muscular de amplitud compuesta después de la estimulación distal pCMAP/dCMAP <0.5 y dCMAP>20% del límite inferior normal

Respuesta de latencias F >120% superior al valor normal.

AMSAN

Ninguna de las características de AIDP excepto una característica desmielinizante permitida en un nervio si dCMAP <10% en el límite inferior normal, potenciales de acción sensitivo de amplitudes menores a limite inferior normal.

AMAN

Ninguna de las características de AIDP excepto una característica desmielinizante permitida en un nervio si dCMAP <10% en el límite inferior normal y potenciales de acción sensitivo de amplitudes normales.

ANEXO 3

ESCALA DE HUGHES ³⁴

NIVEL	DEFINICIÓN DE LA ESCALA
0	Normal
1	Signos y síntomas menores de neuropatía pero es capaz de realizar trabajo manual
2	Capaz de caminar sin soporte pero incapaz de realizar trabajo manual

3	Capaz de caminar con soporte de un bastón o ayuda
4	Confinado a la cama o silla de ruedas
5	Requiere asistencia ventilatoria
6	Muerte

XIII. REFERENCIAS

1. Frenzen PD. Economic cost of Guillain Barré syndrome in the United States. *Neurology* 2008 Jul; 71: 21-27.
2. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. 1996 Jan; 39(1):17-28.
3. Hughes RA, Comblath DR. Guillain Barré Syndrome. *The Lancet* 2005; 366: 1653-1666.
4. Yuki N, Saperstein DS. Axonal Guillain-Barré Syndrome subtypes: do we need more splitting?. *Neurology*. 2003 Sep 9; 61(5):598-9.
5. Cornblath DR. Electrophysiology in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(suppl):S17-S20.
6. Collado Ortiz M. Características clínicas del síndrome de Guillain Barré en población mexicana adulta: 15 años de experiencia en un centro de tercer nivel (Tesis doctoral). México: Universidad Nacional Autónoma. 2010.
7. Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, Wang GR, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999 Feb;45(2):168-73.
8. Chiò A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani G, et al. Guillain-Barré Syndrome: A prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 2003; 60: 1146 - 1150.
9. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macko C, Gao CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China: The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995 Jun; 118 (3):577-95.
10. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré Syndrome: Relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol* 2000 Oct; 48(4): 624-31.
11. Nachamkin I, Barbosa PA, Ung H, Lobato C, Rivera AG, Rodríguez P, et al. Patterns of Guillain-Barré Syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology* 2007 Oct; 69(17):1665-71.
12. Shumak KH, Rock GA. Therapeutic plasma exchange. *New England Journal of Medicine* 1984; 310:762-771.

13. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Siden A, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984; 2: 1296-1299.
14. Khann M. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* 1985; 35:1096-1104.
15. Raphael. Efficiency of plasma exchange in Guillain Barré syndrome: Role of replacement fluids. *Annals of Neurology* 1987; 22: 753-765.
16. Raphaël. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome. *Annals of Neurology* 1997; 41: 298-306.
17. Consensus Conference. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Journal of the American Medical Association* 1986; 256:1333-1337.
18. Thornton CA, Griggs RC. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease. *Annals of Neurology* 1994; 35: 260-268.
19. The French Cooperative Group of Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome. *Annals of Neurology* 1997; 41: 298-306.
20. Van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain Barré Syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-1129.
21. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* 1996; 46: 100-103.
22. Hughes. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher* 1997 May; 1 (2): 129-30.
23. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-30.
24. Wiles CM, Brown P, Chapel H, Guerrini R, Hughes RA, Martin TD, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 440-448.
25. Hughes RA, Wijdicks EM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Immunotherapy for Guillain Barré Syndrome. *Neurology* 2003; 61: 733-736.
26. Hughes, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn A. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130: 2245 -2257.
27. Carbajal Ramírez A, Castañón González JA, Osvaldo Talavera J, de la Torre-Nieto M, León- Gutiérrez MA. Plasmaféresis en el síndrome de Guillain-Barré. *Gac Méd Méx* 2002; 138: 527-531.
28. Tsai CP, Wang KC, Liu CY, Sheng WY, Lee TC. Pharmacoeconomics of the therapy for Guillain Barré syndrome: Plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14: 625-629.
29. Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson R. Treatment of Guillain Barré syndrome: a cost effectiveness analysis. *Journal of Clinical Apheresis* 1999; 14: 107-113.
30. Tsai. Pharmacoeconomics of Intravenous Immunoglobulin in various Neurological Disorders. *Acta Neurol Taiwan* 2010; 19: 304-309.

31. Vargas Cañas S. Manual Operativo de Plasmaféresis, Unidad de Terapia Ambulatoria, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. 2011.
32. Departments of Biomedical Reserch and Medicine, Division of Hematology/oncology Transfusion Service, St. Elizabeth's Medical center of Boston, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusets. Complications of therapeutic plasma exchange: A recent assessment. *Journal of Clinical Apheresis* 1994; 9: 1-5.
32. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *International Immunopharmacology* 2006; 6: 535-542.
33. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of Current Diagnostic Criteria for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27:S2 1-S24.
34. Lechuga Perdomo M, García Ramírez R, Aguilar Rebolledo F, Sánchez Vaca G, Rayo Mares D, E. Ramírez Navarrete. Incidencia, manifestaciones clínicas y pronóstico del síndrome de Guillain-Barré en niños. *Plasticidad y Restauración Neurológica* 2004; 3: 17.