



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

**“PRONOSTICO FUNCIONAL A 30 DÍAS LAS DIFERENTES VARIANTES
NEUROFISIOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE EN ADULTOS”**

R-2016-3601-130

TESIS QUE PRESENTA

DR. SEBASTIAN GUTIERREZ CASILLAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGIA

ASESORES

DR. LUIS ENRIQUE AMAYA SANCHEZ

DR. RAUL CARRERA PINEDA



México, D.F.

Febrero del 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

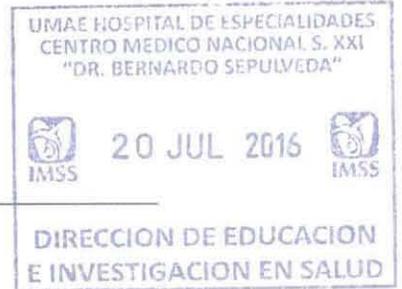
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



DOCTORA
DIANA G.MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
RAUL CARRERA PINEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA



DOCTOR
LUIS ENRIQUE AMAYA SANCHEZ
ASESOR CLINICO

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **05/07/2016**

DR. LUIS ENRIQUE AMAYA SANCHEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PRONÓSTICO FUNCIONAL A 30 DÍAS DE LAS VARIANTES NEUROFISIOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EN ADULTOS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-3601-130

ATENTAMENTE



DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Justificación.....	29
Planteamiento del problema.....	30
Hipótesis.....	31
Objetivo.....	32
Material, pacientes y métodos.....	33
Implicaciones éticas.....	40
Resultados.....	42
Análisis.....	47
Conclusiones.....	49
Bibliografía.....	50
Anexos.....	52

“PRONOSTICO FUNCIONAL A 30 DÍAS LAS DIFERENTES VARIANTES NEUROFISIOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE EN ADULTOS”

AUTORES: SEBASTIAN GUTIERREZ CASILLAS RESIDENTE (1), LUIS ENRIQUE AMAYA SANCHEZ INVESTIGADOR ASOCIADO 1 (2), RAUL CARRERA PINEDA INVESTIGADOR ASOCIADO 2 (3).

(1) RESIDENTE DE NEUROLOGIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI (HE CMN SXXI)

(2) MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA HE CMN SXXI

(3) JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA HE CMN SXXI

1.- RESUMEN: El síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una causa importante de parálisis neuromuscular aguda.⁽¹⁾ En México se han realizado estudios relacionados con epidemiología, variantes clínicas, pero pocos las han relacionado con el pronóstico).

OBJETIVO: Describir el pronóstico funcional a 30 días de las variantes neurofisiológicas de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrolectiva, en pacientes con diagnóstico de SGB en Hospital de tercer nivel, de marzo del 2012 a abril de 2016.

RESULTADOS: El patrón axonal predominó en nuestra población. Los pacientes con patrón axonal que desarrollaron discapacidad fue 14 días (IC 95% 11.8-16.7). A diferencia de los pacientes con patrón desmielinizante, quienes se mantuvieron sin discapacidad en menor número y días (mediana 20.4 con IC 95% 13.4-18.2 días) con $p=0.023$.

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES: en nuestra población estudiada tuvo mayor prevalencia la variante axonal, asociándose a presentación clínica más grave con peor pronóstico y mayor puntuación en las escalas de discapacidad para SGB a 30 días de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Guillain Barré, características neurofisiológicas, pronóstico.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno	Gutiérrez
Apellido materno	Casillas
Nombre (s)	Sebastián
Teléfono	5525414220
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Medicina
Especialidad	Neurología
No. Cuenta	514233857
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno	AMAYA
Apellido materno	SANCHEZ
Nombre (s)	LUIS ENRIQUE
Apellido paterno	CARRERA
Apellido materno	PINEDA
Nombre (s)	RAUL
Apellido paterno	MEDINA
Apellido materno	LÓPEZ
Nombre (s)	ZAIRA
3. Datos de la tesis	3.-Datos de la tesis
Título	PRONOSTICO FUNCIONAL A 30 DÍAS LAS DIFERENTES VARIANTES NEUROFISIOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE EN ADULTOS
No. Páginas	62
Año	2016
Número de registro	R-2016-3601-130

INTRODUCCIÓN

2.- ANTECEDENTES

A. DEFINICIÓN

El Síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una neuropatía periférica aguda mediada inmunológicamente, post-infecciosa caracterizada por debilidad rápidamente progresiva y pérdida sensorial, generalmente seguida de una recuperación clínica lenta. El GBS es heterogéneo en la severidad de la discapacidad neurológica y el pronóstico. ⁽¹⁾

El mimetismo molecular y la respuesta inmunológica de reacción cruzada desempeñan un papel crucial en su patogénesis, al menos en aquellos casos con precedente de infección por *Campylobacter jejuni* con presencia de anticuerpos contra gangliósidos. ⁽¹⁾

B. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del Síndrome de Guillain-Barré (GBS) en países occidentales oscila entre 0,89 a 1,89 casos (mediana: 1.11) por cada 100, 000 personas-año, a pesar de un aumento del 20% por cada 10 años después de la primera década de la vida. La proporción de hombres y mujeres del síndrome es 1.78 (intervalo de confianza del 95%, 1,36 a la 2.33). ⁽²⁾

Dos tercios de los casos son precedidos por síntomas relacionados con un proceso infeccioso del tracto respiratorio alto o gastrointestinal. El agente infeccioso más frecuentemente identificado, asociado con el desarrollo posterior del síndrome de Guillain-Barré es *Campylobacter jejuni* hasta en un 30% de los casos, mientras que, citomegalovirus se ha identificado hasta en el 10% de los casos. ⁽²⁾

La incidencia del Síndrome de Guillain-Barré se estima en 0,25 a 0,65 por 1.000 casos de infección por *C. jejuni*, y 0.6 a 2.2 por 1.000 casos de infección por Citomegalovirus primario. Otros agentes infecciosos con una relación bien definida para el Síndrome de Guillain-Barré son el virus de Epstein-Barr, el virus de la varicela-zoster, *Mycoplasma pneumoniae*, entre otros. ⁽²⁾

1. **Factores de riesgo ambientales:** El medio ambiente juega un rol en la determinación del riesgo para el desarrollo del GBS. Se describen los siguientes factores con evidencia más sólida de participación:

- **Campylobacter jejuni:** El GBS es una enfermedad post-infecciosa, y aproximadamente dos tercios de los pacientes refieren como precedente la presencia de síntomas sugerentes de enfermedades infecciosas. El GBS consiste en varios fenotipos que están asociados con tipos específicos de procesos infecciosos precedentes. La enteritis por *Campylobacter jejuni* es la infección bacteriana predominante identificada previa al desarrollo del Síndrome de Guillain-Barré. ⁽³⁾

Las infecciones por *C. jejuni* se asocian con la variante axonal motora pura de SGB, la cual es grave y tiene un mal pronóstico. La infección por *C. jejuni* induce la producción de anticuerpos de reacción cruzada con los gangliósidos nerviosos que están relacionados con el daño en los nervios). ⁽³⁾

Teniendo en cuenta el papel crucial de las infecciones por *C. jejuni* en la fisiopatología del SGB, la hipótesis planteada consiste en que esta enfermedad puede ser más frecuente en los países con una alta incidencia de diarrea y una mala infraestructura higiénica. ⁽³⁾

En un estudio realizado en Bangladesh los resultados de los estudios electrofisiológicos mostraron que el 67% de los pacientes tenían una variante axonal del GBS, de los cuales, el 14% de los pacientes fallecieron, y el 29% permanecieron con discapacidad grave durante el período de seguimiento. ⁽³⁾

La serología positiva para *C. jejuni* fue encontrada en una alta frecuencia (57%). La infección por *C. jejuni* se asoció significativamente con la presencia de anticuerpos séricos contra los gangliósidos GM1 y

GD1a, con la neuropatía axonal, y con una mayor discapacidad. ⁽³⁾

- **Citomegalovirus.** La infección por Citomegalovirus (CMV) es la infección por el virus más común asociada con el SGB, siendo identificado en el 10 a 15% de los pacientes por la presencia de anticuerpos IgM específicos de CMV. ⁽⁴⁾

La presencia de anticuerpos específicos IgM de CMV, puede no ser indicativa de infección primaria, ya que también se produce durante la reactivación o reinfección. Los mecanismos de patogénesis y consecuencias inmunológicas son significativamente diferentes en estos dos casos. ⁽⁴⁾

Después de la infección primaria, los anticuerpos específicos IgG de CMV aumentan rápidamente a títulos altos. El mimetismo molecular, que fue propuesto para ser un mecanismo importante en la patogénesis del Síndrome de Guillain Barre y la reactividad cruzada de anticuerpos específicos de CMV con estructuras neuronales se cree que son más probables en la infección primaria por CMV, que en el curso de la reactivación del virus debido a la menor afinidad anticuerpo-especificidad temprana después de la infección. ⁽⁴⁾

Durante los episodios de reactivación del virus, el CMV se elimina rápidamente de la sangre por los mecanismos de respuesta inmune específica del virus. Los períodos de viremia por CMV son excepcionalmente raros en individuos inmunocompetentes, mientras que son comunes en los receptores inmunosuprimidos de trasplantes de órganos. ⁽⁴⁾

Sorprendentemente, se ha demostrado la presencia de ADN-CMV específica en el suero de un tercio de CMV-seropositivos (es decir, anticuerpos específicos detectables de IgM, IgG o ambos de CMV) de los pacientes con SGB sin inmunodeficiencia conocida. ⁽⁴⁾

- **Virus de Epstein Barr:** La mayoría de las infecciones por el virus Epstein-Barr (VEB) se producen principalmente durante la niñez o adolescencia y suelen ser asintomáticas o bien, enfermedades no específicas. Más del 95% de los adultos tienen seroprevalencia del virus de Epstein Barr. ⁽⁵⁾

La primoinfección en adolescentes o adultos jóvenes puede resultar en mononucleosis infecciosa. ⁽⁵⁾

Sin embargo, un 0.37-7.3% de los pacientes pueden tener complicaciones neurológicas, tales como meningoencefalitis y meningitis. El Síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una complicación neurológica poco común que puede ocurrir en pacientes con mononucleosis infecciosa. ⁽⁵⁾

Sólo ha habido algunos reportes de casos de SGB asociado a mononucleosis infecciosa, donde se han producido manifestaciones clínicas graves, complicaciones o resultados pobres, tales como aumento de la mortalidad o secuelas. ⁽⁵⁾

- **Virus de la Influenza:** Se llevaron a cabo entre 1978 y 2009 varios estudios obteniéndose resultados contradictorios. Aunque los mecanismos biológicos responsables de la asociación entre la vacunación contra influenza y el GBS siguen sin resolverse. ⁽⁶⁾
- Durante la pandemia de la gripe en el 2009, la posible relación entre la vacunación contra la influenza y el GBS destacó en forma especial debido al rápido desarrollo y aplicación de las vacunas contra el virus de la pandemia de gripe A/H1N1 (parcialmente de origen porcino como en 1976). ⁽⁶⁾

En el 2010 un estudio prospectivo de casos y controles se puso en marcha en Italia para analizar la relación entre la exposición a la vacunación de la gripe estacional y la posterior aparición de SGB. El estudio incluyó 176 casos de SGB de varios centros neurológicos, de edades comprendidas entre los 18 y 86 años. La vacunación antigripal se asoció con el desarrollo de SGB, con un riesgo relativo de 2.1 (IC del 95%: 1.1-3.9). De acuerdo con estos resultados, el riesgo atribuible en los adultos varía de dos a cinco casos de SGB por 1, 000, 000 vacunas con incidencia que van desde 0.81 a 1.89 casos por 100.000 personas-año. ⁽⁶⁾

C. FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOLOGÍA

Hasta hace 20 años el Síndrome de Guillain-Barré fue considerado como un trastorno homogéneo, el resultado variaba según la gravedad. Sin embargo, el reconocimiento de fenotipos clínico-patológicos distintos cambió la visión de la enfermedad. Hasta el momento, los principales fenotipos se denominan polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y neuropatía axonal motora aguda.⁽⁷⁾

Las variantes clínicas tales como el síndrome de Miller Fisher se clasificarán en la familia de trastornos del Síndrome Guillain-Barré.⁽⁷⁾

Como se muestra en términos descriptivos, la lesión inmunológica se lleva a cabo específicamente en la vaina de mielina y en los componentes de las células de Schwann relacionados con la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, mientras que en neuropatía axonal motora aguda, en las membranas del axón del nervio (axolemma) en sí son el objetivo principal de lesión de la reacción inmunológica.⁽⁷⁾

La clasificación en la neuropatía axonal motora aguda o la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda se basó primero en estudios electrofisiológicos y patológicos, y fue apoyada posteriormente por la identificación de biomarcadores de anticuerpos específicos para la neuropatía axonal motora aguda, dirigidos contra los gangliósidos de la membrana neuronal (especialmente GM1 y GD1a).⁽⁸⁾

Esta polarización ha sido la piedra angular sobre la que se basan muchos estudios clínicos y básicos detallados, muchos de los cuales se realizaron en las cohortes de Asia, donde la neuropatía axonal motora aguda parece ser más frecuente que en Europa occidental, debido en parte a los diferentes patrones geográficos de infección por *C. jejuni*.⁽⁷⁾

Sin embargo, esto no puede dar toda la explicación de que en Reino Unido y en los Países Bajos, al menos, el 25% de los casos de Síndrome de Guillain-Barré son precedidos por una infección por *C. jejuni*, sin embargo, los casos de neuropatía axonal son proporcionalmente menos de los de polineuropatía desmielinizante, un hallazgo que no se puede explicar por las diferencias en ensayos serológicos como lo han demostrado los estudios comparativos.⁽⁷⁾

En paralelo, y en parte debido a la dicotomización del síndrome de Guillain-Barré en neuropatía axonal motora aguda y polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, la evidencia existente ha podido comprobar que principalmente el trastorno

es mediado por la inmunidad de tipo humoral, en lugar de un trastorno mediado por células T, al menos en la fase progresiva de lesión del nervio. ⁽⁷⁾

La medida en que las células T podrían estar involucradas en la fase de inducción de la enfermedad, durante la cual se genera la respuesta inmune, sigue siendo incierta, y continúa para ser explorada en nuevos modelos. Pocos estudios utilizan ahora el modelo experimental de la mielina como proteína específica mediadora de respuesta de las células T en el síndrome de Guillain-Barré, que dominó el campo preclínico durante 20 años, en comparación con los modelos más nuevos mediados por anticuerpos en conejos y ratones. ⁽⁷⁾

Debido a estos datos de los nuevos modelos, la neuropatía axonal motora aguda está pensada como un ataque mediado por anticuerpos en la membrana neural (axolemma) impulsado por el mimetismo molecular entre las moléculas microbianas y las de la superficie axolemmal. Los moléculas miméticas son glicanos (es decir, azúcares) que se expresaron en los lipooligosacáridos (LOS) de los microorganismos infecciosos precedentes, en particular *C. jejuni*, que son capaces de inducir respuestas de anticuerpos contra estos antígenos de hidratos de carbono. ⁽⁷⁾

Se cree que las respuestas de anticuerpos anti-carbohidrato son, en gran medida independientes de células T. Los anticuerpos anti-LOS, se pueden unir a los glicanos estructuralmente idénticos presentes en los gangliósidos nerviosos. Los anticuerpos anti-gangliósidos en la neuropatía axonal motora aguda fijan el complemento del IgG1 y subclase IgG3, y se unen principalmente a los gangliósidos GM1 y GD1a. ⁽⁷⁾

En los modelos animales, inducen lesión axonal mediante la fijación del complemento, reclutamiento de macrófagos, y complejo de ataque a la membrana. Esta cascada inmunológica altera la integridad anatómica y fisiológica de las membranas nerviosas expuestas en las terminales nerviosas y los nodos de Ranvier, causando un bloqueo en la conducción nerviosa que ya sea reversible o no, en los casos graves, resultan en degeneración axonal severa y extendida con mala recuperación. ⁽⁷⁾

Se propone un modelo similar para el síndrome de Miller Fisher asociado con anticuerpos anti-GQ1b, en el que el gangliósido GQ1b es la diana antigénica, y se enriquece de manera desproporcionada en los nervios motores que inervan los músculos extraoculares. ⁽⁷⁾

En vista de la elevada incidencia de infecciones por *C. jejuni* en la población general, uno podría preguntarse por qué tan pocas personas desarrollan neuropatía axonal motora aguda después de la infección por *C. jejuni*. Dos posibles razones podrían explicar el bajo número de personas que desarrollan neuropatía axonal motora aguda. ⁽⁷⁾

En primer lugar, sólo una pequeña proporción de cepas de *C. jejuni* imita en sus LOS a los gangliósidos, la mayoría de las cepas soportan otros glicanos. ⁽⁷⁾

En segundo lugar, la mayoría de los individuos que han estado expuestos a *C. jejuni* mantienen la tolerancia inmunológica a los auto-glicanos en LOS, y en lugar de montar una respuesta inmune contra otros componentes de la superficie bacteriana. ⁽⁷⁾

Por el contrario, la cascada inmunológica implicada en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda es menos conocida por varias razones. En primer lugar, una gama más amplia de estimulantes inmunológicos causan polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda en comparación con la neuropatía axonal motora aguda, que incluye las infecciones bacterianas, virales, y las vacunas. ⁽⁷⁾

En segundo lugar, los biomarcadores de los anticuerpos específicos aún no se han caracterizado, a pesar de los esfuerzos de cribado a gran escala para identificar los antígenos nerviosos. En la actualidad, una gama más amplia de autoanticuerpos anti-nerviosos dirigidos tanto a proteínas y glicolípidos podrían ser responsables de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, que es el caso de inmunopatología para la neuropatía axonal motora aguda o síndrome de Miller Fisher. ⁽⁷⁾

Alternativamente, las células T específicas dirigidas contra antígenos nerviosos, aún desconocidos podrían desempeñar un papel más importante en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda que el que se conoce en la actualidad. Históricamente, pocos estudios han demostrado que las respuestas de las células T y B contra las proteínas de mielina compactas, incluyendo P0, P2, y PMP22 sean las responsables, aunque estas respuestas se han encontrado en un pequeño número de casos. ⁽⁷⁾

Se han identificado anticuerpos contra las proteínas en los dominios especializados en el nodo de Ranvier, incluyendo gliomedina, contagtina, TAG-1, moesina y neurofascina. ⁽⁷⁾

Por ejemplo, una alta proporción de anticuerpos contra moesina, un componente del complejo citoplásmico ERM (ezrin-radixina-moesina) en las microvellosidades de las células de Schwann que rodean el axolemma nodal, se han reportado en los casos de polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda desencadenada por la infección por CMV, aunque estos resultados no ha sido replicados. ⁽⁷⁾

Los glicolípidos nerviosos expresados en las membranas gliales, incluyendo la mielina, son los principales candidatos como antígenos importantes en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. ⁽⁷⁾

Los anticuerpos contra el glicolípidos LM1, paraglobosido sulfoglucuronosil, galactocerebrósido y sulfatida se encuentran en una pequeña proporción de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. ⁽⁷⁾

Además de estar presente en las membranas axonales, algunos gangliósidos (incluyendo GM1 y GQ1b) se expresan en las membranas gliales en el nodo de Ranvier, en los que podrían mediar la desmielinización paranodal que causa las características fisiopatológicas de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. ⁽⁷⁾

Una nueva área de exploración intrigante que surgió originalmente de estudios japoneses del Síndrome de Guillain-Barré ha puesto de relieve la idea de que los dominios de glicolípidos, compuestos por múltiples componentes de glicolípidos y lípidos, pueden asociarse para formar neoantígenos que no están presentes en cualquier molécula individual. ⁽⁷⁾

Estos anticuerpos llamados anti-complejos solamente se unen a lípidos complejos heteroméricos o multiméricos y son difíciles de detectar. Además de ser encontrados en algunos casos de neuropatía axonal motora aguda, podrían estar ampliamente presentes, pero hasta el momento, sin descubrirse en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. Los estudios que investigan estos anticuerpos han concluido, pero implican el desarrollo de ambas plataformas técnicas y de diseño del estudio. ⁽⁷⁾

Aunque la distinción entre la neuropatía axonal motora aguda y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda está conceptualmente clara, los márgenes pueden ser más borrosos de lo que se pensaba originalmente. Por lo tanto, los métodos electrofisiológicos son el pilar de la investigación clínica. ⁽⁷⁾

Una proporción importante de pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré agudo, no se pueden clasificar en una categoría, entre las razones más comunes se incluyen: que el daño grave de la polineuropatía impide la

generación de potenciales de acción en los nervios estudiados o bien, que hay registros ambiguos durante el curso de la enfermedad. ⁽⁷⁾

A pesar de que estas consideraciones tienen relevancia clínica, la predicción de cómo podrían afectar los resultados en casos individuales es difícil y no hay implicaciones terapéuticas específicas en la actualidad. ⁽⁷⁾

D. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas y el curso clínico del Síndrome de Guillain Barre son variadas y se caracteriza por una evolución de progresión aguda y gravedad variable. ⁽⁷⁾

El Síndrome de Guillain-Barré típico se caracteriza por debilidad bilateral rápidamente progresiva, siendo el síntoma clave en la mayoría de los pacientes. La debilidad se describe clásicamente como ascendente, y por lo general comienza en las extremidades inferiores en los grupos musculares distales, pero puede empezar más proximal en las piernas o brazos. ⁽⁷⁾

Un pequeño número de pacientes se presentan con paraparesia, que puede permanecer durante el curso de la enfermedad. Otros podrían presentarse con afectación de nervios craneales; facial, oculomotor, o debilidad bulbar, como en el síndrome de Miller Fisher, que podría entonces extenderse hasta afectar las extremidades. ⁽⁷⁾

Además de la debilidad, los pacientes pueden tener inicialmente señales sensitivas, ataxia y características de disfunción autonómica. ⁽⁷⁾

El dolor muscular o el dolor radicular, a menudo, pero no siempre se localiza en la región de la columna vertebral, es otro síntoma inicial frecuente, lo que puede complicar el diagnóstico ya que el dolor puede preceder a la debilidad en alrededor de un tercio de los pacientes. Los precedentes de infección podrían ser demasiado vagos para añadirse a la presentación clínica, pero podrían ser más informativos, especialmente en el caso de la gastroenteritis. ⁽⁷⁾

La mayoría de los pacientes tienen o desarrollan, reflejos de estiramiento muscular profundos reducidos en las extremidades afectadas. Los reflejos inicialmente pueden ser normales, especialmente en las formas motoras y axonales puras de la enfermedad o, en algunos casos, incluso cursan con hiperreflexia. De acuerdo

con diversos criterios de diagnóstico para el Síndrome de Guillain-Barré, los pacientes pueden tener progresión de la debilidad dentro de 4 semanas. La mayoría de los pacientes, sin embargo, alcanzan el punto más bajo dentro de 2 semanas. ⁽⁷⁾

La progresión puede durar hasta 6 semanas después de la aparición (subaguda Síndrome de Guillain-Barré) en algunos casos raros. Durante la fase progresiva, el 20-30% de los pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria y la necesidad de ventilación en una unidad de cuidados intensivos (UCI). ⁽⁷⁾

Eventualmente, sin embargo, todos los pacientes comienzan a mejorar, aunque la recuperación podría seguir un curso prolongado y causar discapacidad grave y permanente. Durante la fase aguda, la fase estable, o incluso durante la recuperación, los pacientes pueden tener signos o síntomas de disfunción autonómica, tales como arritmias cardíacas, que en ocasiones requieren la colocación de un marcapasos, sudoración excesiva, inestabilidad de presión arterial o íleo. ⁽⁷⁾

El síndrome de Guillain-Barré es un diagnóstico clínico, pero las investigaciones adicionales pueden ser útiles o incluso necesarias para la confirmación diagnóstica. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es importante especialmente para excluir otras causas de la debilidad asociada con un aumento en el recuento de células en LCR. El trastorno es clásicamente conocido por su disociación albumino-citológica, que es la combinación de un recuento normal de células y un aumento del nivel de proteínas. ⁽⁷⁾

Sin embargo, el nivel normal de proteínas (especialmente cuando se determina en la primera semana después de la aparición de la enfermedad) hace el diagnóstico probable o incluso excluye el Síndrome de Guillain-Barré. Además, el 15% de los pacientes con la enfermedad tiene un leve aumento en el recuento de células en LCR (5-50 células por microlitro). ⁽⁷⁾

1. CURSO CLINICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

□ Descripción de los fenotipos

Además de la presentación clásica del SGB, las variantes clínicas se basan en los tipos de fibras nerviosas implicadas (motor, sensorial, motora y sensitiva, craneal o autonómica); el modo predominante de lesiones de la fibra (desmielinizante vs axonal); y la presencia o no de alteración de la conciencia. ⁽⁸⁾

La primera variante de SGB es el **síndrome de Miller Fisher (SMF)** y consta de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia con ausencia de debilidad. ⁽⁸⁾

La mayoría de los pacientes con SMF se presenta con al menos dos características y tienen como apoyo diagnóstico proteínas elevadas en el LCR y los auto-anticuerpos característicos. Aunque el SMF representa el 5-10% de los casos de GBS en los países occidentales, es más común en el Este de Asia, representando hasta un 25% de los casos en japoneses. Algunos casos pueden progresar a SMF, otra manera clásica GBS. Además, el 5% de los casos típicos de GBS pueden cursar con oftalmoplejía. ⁽⁸⁾

Encefalitis de Bickerstaff (BBE) es una variante de SMF caracterizada por la alteración de la conciencia, hiperreflexia paradójica, ataxia y oftalmoparesia. ^(8,13)

Los casos BBE representan una variante de SMF con antecedente de infección (92%); elevación de proteínas líquido cefalorraquídeo (LCR) (59%); y anticuerpos anti-GQ1b (66%). Las anomalías cerebrales están presentes en el 30% de los casos BBE en las imágenes de resonancia (MRI) y la frecuencia de la variante BBE es del 10% de SMF. ⁽⁸⁾

La variante **faríngeo-cérvico-braquial** se manifiesta hasta en un 3% de los casos con ptosis y debilidad muscular facial, faríngea, y de los músculos flexores del cuello que se extiende a los brazos, se mantiene la fuerza de las piernas, la sensibilidad y los reflejos, imitando al botulismo. ⁽⁸⁾

La variante **parética motora**, menos común, afecta a las piernas de forma selectiva con arreflexia imitando una lesión medular aguda y está asociada con el dolor de espalda. ⁽⁸⁾

Otras variantes raras incluyen ptosis sin oftalmoplejía, y diplejía facial o parálisis de los nervios sextos con parestesias. Las variantes atáxica, pandisautonómica y sensitiva pura también se informan con menos frecuencia sin debilidad predominante. ⁽⁸⁾

Después de la primera descripción detallada de una variante axonal de SGB, una variante motora axonal del GBS denominada "neuropatía axonal motora aguda" (**AMAN**) se informó en 1993 desde el norte de China. ⁽⁸⁾

Poco después de eso, se publicaron informes de un neuropatía axonal motora y sensitiva aguda (**AMSAN**). ⁽⁸⁾

Desde entonces, estas variantes axonales también se han descrito en otros países.

AMAN y AMSAN están asociadas con la infección por *C. jejuni*, que es por sí sola un factor de mal pronóstico. ⁽⁸⁾

Como grupo, los pacientes con AMAN tienen una progresión más rápida de debilidad a un nadir antes que en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) que resulta en una parálisis prolongada e insuficiencia respiratoria en unos pocos días. ⁽⁸⁾

AMAN puede presentarse con bloqueo transitorio de la de conducción sin pérdida axonal, y esto condujo a la expresión " neuropatía motora aguda con bloqueo de la conducción".⁽⁸⁾

En esta variante de AMAN, los pacientes presentan debilidad simétrica proximal y distal sin alteraciones sensitivas después de un cuadro de enteritis por *C. jejuni* y pueden tener reflejos de estiramiento muscular profundos normales o levemente afectados. ⁽⁸⁾

Los dos primeros casos descritos habían elevado títulos de anticuerpos IgG contra GD1a y GM1 y los estudios de conducción nerviosa de serie (NCS) han demostrado bloqueo de la conducción parcial transitoria en los segmentos intermedio y distal del nervio que se disipan dentro de 2 a 5 semanas. ⁽⁸⁾

Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Aguda (AIDP): es una variante Sensitivo-motora del GBS, a menudo en combinación con la disfunción de nervios craneales, afección autonómica frecuente y presencia de dolor. ⁽⁹⁾

Polineuritis craneal (PNC) o polineuropatía craneal son términos utilizados para describir un único proceso de la enfermedad que afecta a varios nervios craneales (CN) a la vez. ⁽¹⁰⁾

El término PNC ha sido usado para describir algunos pacientes que desarrollan múltiples neuropatías craneales y exhiben características clínicas compatibles con el Síndrome de Guillain-Barré (SGB), pero que no cumplan los criterios de diagnóstico para el síndrome de Miller Fisher (SMF) u otros subtipos de SGB con destacada participación de los nervios del cráneo. ⁽¹⁰⁾

SUBTIPOS DESMIELINIZANTES Y AXONALES

Las características histológicas del Síndrome de Guillain-Barré apoyan una clasificación que incluye patrones desmielinizantes y sus subtipos: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y neuropatía axonal motora aguda. La clasificación se basa en los estudios de conducción nerviosa, y hay una diferencia notable en la distribución geográfica de los subtipos del síndrome. ^(2,8)

En Europa y América del Norte, la variedad desmielinizante se presenta hasta en el 90% de los casos, en donde, como en China, Japón, Bangladesh y México, la frecuencia del Síndrome de Guillain-Barré axonal oscila entre el 30 y 65% y la frecuencia de las variantes desmielinizantes va desde el 22-46%. ^(2,8)

En general se cree que los resultados de las pruebas obtenidas de forma temprana en el curso de la enfermedad puede conducir a errores de clasificación del subtipo y que los estudios de conducción nerviosa de serie son por lo tanto importantes para la clasificación exacta de los subtipos. ^(2,8)

En la neuropatía axonal sensitivo-motora aguda, hay una clara implicación de las fibras sensoriales, pero los estudios detallados han sugerido que los cambios leves se producen en los nervios sensoriales de algunos pacientes con neuropatía axonal motora aguda. La neuropatía motora con bloqueo de la conducción es una forma leve de la neuropatía motora axonal aguda, pero no avanza a la degeneración axonal. ^(2,8)

Hay formas localizadas del Síndrome de Guillain-Barré que se distinguen por la participación de ciertos grupos de músculos o nervios. La diplejía facial con parestesias es una forma localizada de la variedad desmielinizante, mientras que la debilidad faringo-cérvico-braquial, que se caracteriza por debilidad aguda de la orofaringe, cuello y de los músculos del hombro, representa una forma localizada de la variante axonal del Síndrome de Guillain-Barré. ^(2,8)

Síndrome de Miller Fisher

El síndrome de Miller Fisher parece ser el más común entre los pacientes con el Síndrome de Guillain-Barré que viven en el este de Asia que entre los que viven en otras partes del mundo, ocurre hasta en el 20% de los pacientes en Taiwán y en el 25% de los pacientes en Japón. La mayoría de los pacientes con el síndrome de Miller Fisher tienen evidencia de infección por *C. jejuni* de 1 a 3 semanas antes del desarrollo de oftalmoplejía o ataxia. En un estudio, el 20% de los pacientes tenían infección por *C. jejuni* y el 8% tenía infección por *Haemophilus influenzae*. ^(2,8)

La presencia de parestesias distales se asocia con el síndrome de Miller Fisher. Una cuidadosa valoración clínica e investigaciones focalizadas tales como imágenes del cerebro y exámenes electrofisiológicos pueden descartar otras condiciones, tales como apoplejía del tronco cerebral, encefalopatía de Wernicke, miastenia gravis y botulismo. ^(2,8)

Los picos de la enfermedad son de una mediana de 1 mes y la mejoría a menudo comienza con una mediana de 2 semanas. La recuperación de la ataxia y la oftalmoplejía toma una media de 1 a 3 meses, respectivamente. A los 6 meses

después de la aparición de los síntomas neurológicos, la mayoría de los pacientes se han recuperado de la ataxia y oftalmoplejía. ^(2,8)

E. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

El Síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía aguda con una presentación clínica variable. Los criterios diagnósticos precisos son esenciales para el diagnóstico y tratamiento. Se han propuesto varios criterios diagnósticos del Síndrome de Guillain-Barré, incluyendo el establecido por Brighton y colaboradores. ⁽¹¹⁾

En el cual se manejan cuatro niveles de certeza diagnóstica siendo el nivel uno el nivel más alto de certeza diagnóstica, se toman diferentes parámetros para su valoración, tales como la debilidad de las extremidades, hiporreflexia o arreflexia, curso monofásico y el tiempo del inicio al nadir de 12 horas a 28 días, las características de líquido cefalorraquídeo con una cuenta celular menor de 50 células y proteínas normales, el estudio de neuroconducción compatible con alguno de los subtipos del Síndrome de Guillain Barre y ausencia de algún diagnóstico diferencial de Síndrome de Guillain Barré como se observa en la siguiente tabla: ⁽¹¹⁾

TABLA 1: Criterios diagnósticos y definición de casos de Brighton para el Síndrome de Guillain Barré				
Criterios diagnósticos	Nivel de certeza diagnóstica			
	1	2	3	4
Debilidad bilateral y flácida de las extremidades	+	+	+	+/-
Disminución o ausencia de los reflejos tendinosos en las extremidades débiles	+	+	+	+/-
Curso monofásico y tiempo entre el inicio y el nadir de 12 hrs – 28 días	+	+	+	+/-

LCR con conteo celular >50/mm³	+	+	-	+/-
LCR con concentración de proteínas mayor al valor normal	+	+/-	-	+/-
Hallazgos en los estudios neurofisiológicos compatibles con uno de los subtipos de SGB	+	+/-	-	+/-
Ausencia de otro diagnóstico alternativo para la debilidad	+	+	+	+

Así mismo, para el diagnóstico del Síndrome de Guillain Barré se toman los criterios diagnósticos de Asbury, como se muestran a continuación: ⁽¹²⁾

I. Características clínicas necesarias para el diagnóstico: ⁽¹²⁾

A. Debilidad motora progresiva de más de una extremidad.

El grado oscila entre un mínimo de debilidad de las piernas, con o sin ataxia leve, a parálisis total de los músculos de las cuatro extremidades y del tronco, debilidad bulbar, parálisis facial y oftalmoplejía externa.

B. Arreflexia (pérdida de reflejos tendinosos). La arreflexia total es la regla, aunque la arreflexia distal con hiporreflexia de bíceps y rodillas será suficiente si otras características son consistentes.

II. Características que apoyan firmemente el diagnóstico: ⁽¹²⁾

A. Características clínicas (puesto en orden de importancia):

1. Progresión: los síntomas y signos de debilidad motora se desarrollan rápidamente, pero dejan de avanzar a las cuatro semanas de iniciada la enfermedad. Aproximadamente el 50% alcanzará el nadir a las dos semanas, el 80% en tres semanas, y más del 90% en cuatro semanas.

2. Simetría relativa. La simetría es rara vez absoluta, pero por lo general, si se ve afectada una extremidad, lo opuesta lo está también.

3. Síntomas o signos sensitivos leves.

4. Participación de los nervios craneales. La debilidad facial se produce en aproximadamente el 50% de los casos y con frecuencia es bilateral. Otros nervios craneales pueden estar implicados, en particular los que inervan la lengua y los

músculos de la deglución, y a veces los nervios motores extraoculares. En ocasiones (menos de 5%), la neuropatía puede comenzar en los nervios de los músculos extraoculares u otros nervios craneales.

5. Recuperación. Por lo general comienza dentro dos a cuatro semanas después de que se detiene el progreso. La recuperación puede retrasarse incluso durante meses. La mayoría de los pacientes se recuperan funcionalmente.

6. Disfunción autonómica. Comprenden: taquicardia y otras arritmias, hipotensión postural, hipertensión, y síntomas vasomotores, cuando están presentes, apoyan el diagnóstico. Estos hallazgos pueden fluctuar. Se debe tener cuidado para excluir otros orígenes de estos síntomas, como la embolia pulmonar.

7. La ausencia de fiebre en el inicio de los síntomas neuríticos.

Variantes (no clasificado):

1. Fiebre en el inicio de los síntomas neuríticos.

2. Pérdida sensorial severa con dolor.

3. Progresión más allá de cuatro semanas. De vez en cuando, la enfermedad de un paciente continuará progresando durante muchas semanas (más de cuatro) o el paciente tendrá una recaída menor.

4. Cese de la progresión o sin recuperación con mayor déficit residual permanente restante.

5. Función de esfínter. Por lo general, los esfínteres no se ven afectados, pero la parálisis transitoria de la vejiga puede ocurrir durante la evolución de los síntomas.

6. Compromiso del Sistema Nervioso Central. Por lo general, el síndrome de Guillain-Barré es considerado como una enfermedad del sistema nervioso periférico. La evidencia de la implicación del sistema nervioso central es motivo de controversia. En algunos pacientes, estos hallazgos tan graves ataxia cerebelosa interpretables en su origen, como disartria, respuestas plantares extensoras y los niveles sensoriales mal definidos son demostrables, y estos no deben excluir el diagnóstico si otras características son típicas.

B. Características del líquido cefalorraquídeo que apoyan firmemente el diagnóstico:

1. Proteínas en el LCR. Después de la primera semana del inicio de los síntomas las proteínas en el LCR se elevan o se ha demostrado que aumentan en punciones lumbares en serie.

2. Células en el LCR. Las cuentas celulares son de 10 o menos leucocitos mononucleares/mm³ en el LCR.

Variantes

1. Aumento de proteínas en el LCR en el período de uno a diez semanas después de la aparición de los síntomas (raros).

2. Cuenta de 11 a 50 leucocitos mononucleares / mm³ en el LCR.

C. El electrodiagnóstico es un fuerte apoyo en el diagnóstico.

Aproximadamente el 80% de los casos tendrá evidencia de desaceleración de la conducción nerviosa o bloqueo en algún momento durante la enfermedad. La velocidad de conducción es por lo general menor al 60% de lo normal, pero el proceso es irregular y no todos los nervios se ven afectados. Las latencias distales podrán incrementarse tanto como tres veces lo normal. El uso de las respuestas de la onda F a menudo da una buena indicación de la desaceleración sobre las porciones proximales de los troncos nerviosos y raíces. Hasta un 20% de los pacientes tendrán estudios de conducción normales. Los estudios de conducción podrán convertirse en anormales hasta varias semanas después de la enfermedad.

III. Características que ponen en duda el diagnóstico: ⁽¹²⁾

1. Debilidad asimétrica marcada y persistente.

2. Disfunción vesical o intestinal persistente.

3. Disfunción de vesical o intestinal al inicio.

4. Más de 50 leucocitos mononucleares/mm³ en el LCR.

5. Presencia de leucocitos polimorfonucleares en el LCR.

6. Nivel sensitivo.

IV. Características que descartan el diagnóstico: ⁽¹²⁾

1. Historial actual de abuso de hexacarbon (disolventes volátiles; n-hexano y metil cetona n-butilo). Esto incluye inhalaciones de pintura de laca o inhalación de pegamento adictivo.
2. Metabolismo anormal de las porfirinas que indican un diagnóstico de porfiria aguda intermitente. Esto se manifestaría como aumento de la excreción de porfobilinógeno y ácido 6-aminolevulínico en orina.
3. Historia o hallazgo de infección por difteria reciente, ya sea facial o una herida, con o sin miocarditis.
4. Características clínicamente compatibles con neuropatía por plomo (debilidad de las extremidades superiores con destacada caída de la muñeca; pueden ser asimétricas) y las pruebas de la intoxicación por plomo positivas.
5. Aparición de un síndrome puramente sensitivo.
6. Diagnóstico definitivo de una enfermedad como poliomiелitis, botulismo, parálisis histérica, o neuropatía tóxica (por ejemplo, por nitrofurantoína, dapsona, o compuestos organofosforados), que en ocasiones pueden confundirse con el Síndrome de Guillain-Barré.

Los criterios neurofisiológicos para el síndrome de Guillain Barré son: ⁽¹³⁾

TABLA 2: Criterios electrodiagnósticos para AIDP y AMAN

	Alberts et al (1985)	Cornblath (1990)	Ho et al (1995)	Hadden et al (1998)
Criterios para AIDP	Debe haber uno de los siguientes en 2 nervios	Debe haber tres de los siguientes en 2 nervios	Debe haber uno de los siguientes en 2 nervios	Debe haber uno de los siguientes en 2 nervios
Velocidad de conducción	< 95% LNI, < 85% si la amplitud distal c-AMP < 50% del LNI	< 80% LNI, < 70% si la amplitud distal c-AMP < 80% del LNI	< 90% LNI, < 85% si la amplitud distal c-AMP < 50% del LNI	< 90% LNI, < 85% si la amplitud distal c-AMP < 50% del LNI
Latencia distal	>110% del LNS >120% si la amplitud	>125% del LNS >150% si la amplitud distal c-	>110% del LNS >120% si la amplitud	>110% del LNS >120% si la amplitud

	distal c-AMP < LNI	AMP < 80%LNI	distal c-AMP < LNI	distal c-AMP < LNI
Dispersión temporal	Inequívoco	>20% del área pico negativa proximal-distal disminución de la amplitud pico-pico; >15% del incremento de la duración proximal-distal	Inequívoco	No considerado
Bloqueo de conducción	Rango de amplitud proximal-distal <0. 7	>20% del área pico negativa proximal-distal o disminución de la amplitud pico-pico; >15% del incremento de la duración proximal-distal	No considerado	Rango de amplitud proximal-distal <0. 5 >20% del LNI si la amplitud distal c-AMP
Latencia de onda F	>120% del LNS	>120% del LNS, >150% si la amplitud distal c-AMP, <80% LNI	>120% del LNS	>120% del LNS
Criterios para AMAN			Sin evidencia de desmielinización Amplitud distal c-AMP <80% en 2 nervios	Ninguno de los de arriba excepto en uno de los nervios si la amplitud distal C-MAP <10% del LNI Amplitud distal c-AMP <80% en 2 nervios

F. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

Según los análisis de la evidencia del síndrome de Guillain-Barré. Se ha encontrado mejoría significativa en los pacientes tratados con plasmaferesis. ⁽¹⁴⁾

Cinco sesiones de intercambio de plasma (cada intercambio de 2-3 litros de plasma de acuerdo con el peso corporal) es el régimen beneficioso, cuando se inicia dentro de las primeras 4 semanas desde el inicio en pacientes con el Síndrome de Guillain-Barré que son incapaces de caminar sin ayuda (en la puntuación de discapacidad > 2 en el Síndrome de Guillain-Barré). ^(7,14)

Los pacientes con el Síndrome de Guillain-Barré que todavía son capaces de caminar podrían mejorar más rápidamente después de dos sesiones de intercambio de plasma que sin dicho tratamiento. ^(7,14)

La Inmunoglobulina G Intravenosa (IgIV) se utiliza para tratar una serie de enfermedades neurológicas autoinmunes. La (FDA) aprobó la IgIV para su uso en el Síndrome de Guillain-Barré (SGB). ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

La inmunoglobulina IV (IgIV) es un tratamiento alternativo utilizado en pacientes con Síndrome de Guillain-Barré. No hay pruebas suficientes para demostrar la superioridad de un tratamiento sobre el otro. ⁽¹⁴⁾

La dosificación óptima de IgIV para el tratamiento del SGB es de 0.4 g/kg/día durante 3 o 6 días). ⁽¹⁴⁾

La combinación de plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa probablemente no es mejor que cualquiera de los tratamientos por sí solo). ⁽¹³⁾

No hay pruebas suficientes para apoyar o refutar la eficacia de la IgIV en niños con SGB (nivel U). La IgIV debe ofrecerse para tratar este síndrome en adultos (Nivel A). ⁽¹⁴⁾

El esteroides como tratamiento adyuvante en pacientes con SGB tratados con IgIV no han demostrado diferencia significativa (nivel U). ⁽¹⁴⁾

G. PRONÓSTICO

El Síndrome de Guillain Barré (SGB) tiene un curso clínico y resultados muy diversos, sin embargo, los pacientes son tratados con terapia estándar. ⁽¹⁶⁾

Los pacientes con mal pronóstico pueden beneficiarse de un tratamiento adicional, siempre que puedan ser identificados de forma temprana, cuando la degeneración del nervio es potencialmente reversible y el tratamiento es más eficaz. ⁽¹⁶⁾

Se ha desarrollado la escala de Erasmus modificada de pronóstico clínico para la predicción temprana de los resultados en el SGB, aplicable para la práctica clínica y los ensayos terapéuticos. Un modelo de predicción clínica aplicable al principio del curso de la enfermedad predice con precisión el primer resultado a los 6 meses en el SGB. ⁽¹⁶⁾

Los principales predictores de esta escala que determinan el pronóstico de no poder caminar de forma independiente a las 4 semanas, 3 meses y 6 meses fueron la escala MRC, la edad, y el precedente de un cuadro diarreico. ⁽¹⁶⁾

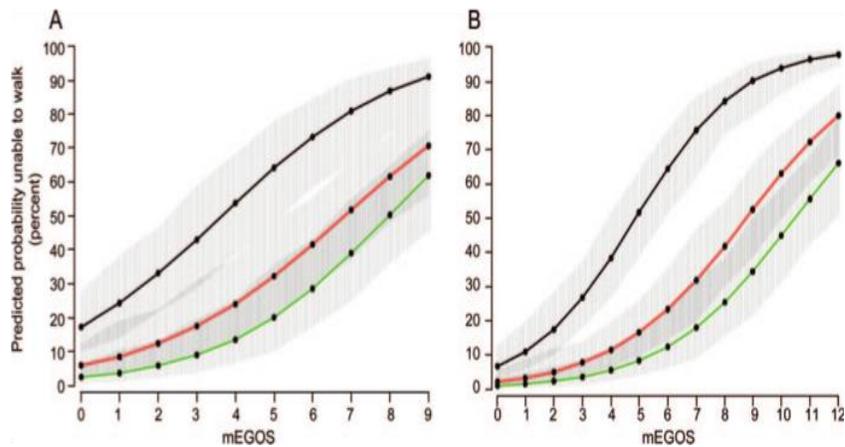
La escala es aplicable al ingreso al hospital, así como en el día 7 posterior al ingreso al hospital y, por tanto, es adecuado para estudiar los tratamientos que deben iniciarse de inmediato, así como después del tratamiento estándar en pacientes con mal pronóstico. El modelo puede proporcionar un primer paso hacia el tratamiento individualizado en el SGB. ⁽¹⁶⁾

TABLA 3: Escala de ERASMUS modificada de resultados del SGB			
Factores pronósticos	Puntuación	Factores pronósticos	Puntuación
Edad al inicio (años)		Edad al inicio (años)	
<40	0	<40	0
41-60	1	41-60	1
>60	2	>60	2
Diarrea precedente		Diarrea precedente	
Ausente	0	Ausente	0
Presente	1	Presente	1
Sumatoria del MRC (al ingreso hospitalario)		Sumatoria del MRC (a los 7 días ingreso hospitalario)	
51-60	0	51-60	0
41-50	2	41-50	3
31-40	4	31-40	6
0-30	6	0-30	9
Puntaje en la Escala de ERASMUS modificada	0-9	Puntaje en la Escala de ERASMUS modificada	0-12

Tabla que muestra los valores de la escala de Erasmus a su ingreso y a los 7 días.

FIGURA 1: En la siguiente figura muestra el porcentaje de no poder caminar a su ingreso figura A, y a los 7 días de su admisión hospitalaria figura B.

Figure 1. Predicted fraction of patients unable to walk independently according to modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS)



Predicted fraction of patients unable to walk independently at 4 weeks (black lines), 3 months (red lines), and 6 months (green lines) on the basis of mEGOS at hospital admission (A) and at day 7 of admission (B). The gray areas around the colored lines represent 90% confidence intervals.

Predicción de insuficiencia respiratoria en Síndrome de Guillain-Barré

La insuficiencia respiratoria es una complicación frecuente y grave del Síndrome de Guillain-Barré (SGB).⁽¹⁷⁾

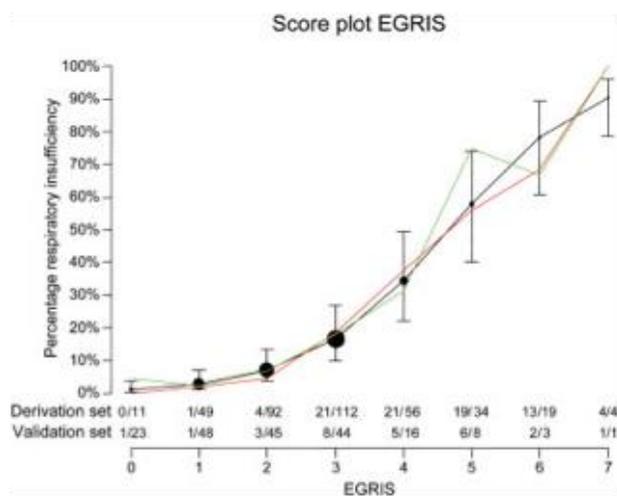
El modelo es simple pero predice el riesgo de insuficiencia respiratoria en la fase aguda de la enfermedad sobre la base de las características clínicas disponibles al ingreso al hospital.⁽¹⁷⁾

Los parámetros tomados en cuenta para este modelo son los siguientes: se toman en cuenta los días desde el inicio hasta su ingreso hospitalario, la presencia de debilidad facial o bulbar a su ingreso, y la escala de Medical Research Counsel (MRC), su puntuación va de 0-7 dependiendo de las características clínicas de cada paciente.⁽¹⁷⁾

Tabla 4: En la tabla siguiente se muestra la escala de EGRIS que predice la posibilidad de insuficiencia respiratoria a su ingreso de hospitalario.

TABLA 4: Puntuación de ERASMUS de Insuficiencia Respiratoria en el SGB		
Medición	Categoría	Puntuación
Días entre el inicio de la debilidad y el ingreso hospitalario	>7 días	0
	4-7 días	1
	< 3 días	2
Debilidad facial o bulbar en la admisión hospitalaria	Ausente	0
	Presente	1
Sumatoria de la puntuación de MRC al ingreso hospitalario	60-51	0
	50-41	1
	40-31	2
	30-21	3
	<20	4
EGRIS		7

FIGURA 2: En la siguiente figura se observa que el porcentaje de insuficiencia respiratoria en el eje de las ordenadas, está directamente relacionado con la puntuación de la escala EGRIS (ubicado en el eje de las abscisas). (17)



En la siguiente tabla se clasifica la escala EGRIS en tres categorías de riesgo para dificultad respiratoria, tomando en cuenta tres categorías (bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo), como se observa a continuación: ⁽¹⁷⁾

Category	Derivation Set	Validation Set	Combined Sets
Low risk (EGRIS 0-2)	5/152 (3%)	5/116 (4%)	10/268 (4%; 95% CI, 1-6%)
Intermediate risk (EGRIS 3-4)	42/168 (25%)	13/60 (22%)	55/228 (24%; 95% CI, 19-30%)
High risk (EGRIS 5-7)	36/57 (63%)	9/12 (75%)	45/69 (65%; 95% CI, 54-76%)
Total	83/377 (22%)	27/188 (14%)	110/565 (19%; 95% CI, 16-23%)

Probability of respiratory insufficiency in the first week of hospital admission in the derivation, validation, and combined sets stratified for EGRIS and expressed as number of mechanically ventilated patients/total number of patients (%). EGRIS = Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score; CI = confidence interval for combined sets.

Este modelo predice con exactitud el desarrollo de insuficiencia respiratoria dentro de 1 semana en pacientes con SGB con características clínicas disponibles en el momento de la admisión. El modelo puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos. ⁽¹⁷⁾

Escalas clínicas para el SGB: ⁽¹⁸⁾

Escala de discapacidad SGB: ⁽¹⁸⁾

- 0 Buen estado de salud
- 1 Síntomas menores y es capaz de correr
- 2 Capaz de caminar 10 metros o más sin ayuda, pero no puede correr.
- 3 Capaz de caminar 10 metros a través de un espacio abierto con ayuda.
- 4 Postrado en cama o silla de ruedas.
- 5 Requieren ventilación asistida durante al menos parte del día.
- 6 Muerto.

Consejo de Investigación Médica (Medical Research Council) (MRC) suma de puntuaciones: ⁽¹⁸⁾

La suma de las puntuaciones MRC de seis grupos de músculos, incluyendo: abductores del hombro, flexores del codo, extensores de la muñeca, flexores de la cadera, extensores de la rodilla y flexores dorsales del pie en ambos lados, que van desde 60 (normal) a 0 (tetrapléjico). La puntuación MRC de un grupo de músculos individuales varía de 0 a 5:

- 0 Sin contracción visible.

- 1 Contracción visible sin movimiento de la extremidad.
- 2 Movimiento activo de la extremidad, pero no contra gravedad.
- 3 Movimiento activo contra gravedad sobre (casi) toda la autonomía.
- 4 Movimiento activo contra gravedad y resistencia.
- 5 Fuerza normal.

3.- JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Guillain Barré es una enfermedad aguda, grave con potencial de generar secuelas discapacitantes en personas jóvenes. Representa la principal causa de neuropatía aguda en el mundo.

En México se han realizado pocos estudios para caracterizar la población que tiene el diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré. Los datos descritos generalmente destacan sobre la prevalencia de la enfermedad, pero no hay estudios sobre pronóstico funcional y las variantes neurofisiológicas en nuestra población.

Por lo tanto este estudio tiene como propósito determinar el estado funcional del Síndrome de Guillain Barré de los pacientes atendidos en un hospital de referencia a nivel nacional, con la finalidad de implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas para mejorar el pronóstico y calidad de vida de la población afectada.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios previos han demostrado que la prevalencia de las variantes neurofisiológicas del Síndrome de Guillain Barré depende de la población estudiada, así por ejemplo, en población anglosajona es más frecuente la variante desmielinizante y en otras poblaciones, la variante axonal. En los mexicanos, existen pocos estudios sobre el SGB en adultos, se ha demostrado que la variante axonal predomina en algunos estudios con antecedente de infección intestinal en el 40% de los afectados. ⁽¹³⁾ Sin embargo, no existen estudios de seguimiento en pacientes con SGB en México, para conocer el desenlace final de las diferentes variantes neurofisiológicas. Por lo tanto, se generó la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es el pronóstico funcional a 30 días de la variantes neurofisiológicas axonal y desmielinizante del síndrome de Guillain Barre en adultos en un hospital de referencia a nivel nacional?

5.- HIPÓTESIS

Hipótesis nula: El pronóstico funcional a 30 días de las diferentes variantes neurofisiológicas del Síndrome de Guillain-Barré (desmielinizante y axonal) es igual.

Hipótesis alterna: El pronóstico funcional a 30 días de las diferentes variantes neurofisiológicas del síndrome de Guillain-Barré (desmielinizante y axonal) es diferente.

6.- OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Se determino el pronóstico funcional a 30 días de las diferentes variantes neurofisiológicas del síndrome de Guillain Barre de pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Se describió las variables demográficas de los pacientes con Síndrome de Guillain Barré.
- b) Se estableció la edad del diagnóstico de síndrome de Guillain Barré en la población de pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- c) Se determinó el mes de aparición, cual es el que más prevalece en los pacientes con el diagnóstico de la enfermedad.
- d) Se destacó cuál es el fenotipo neurofisiológico en el que se clasifican los pacientes con Síndrome de Guillain Barré.

7.- MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1) Diseño del estudio

- a. Estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrolectiva.

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO (EJES DE LA INVESTIGACION)	
Por el control de la maniobra del investigador	Observacional
Por la medición en el tiempo	Cohorte
Por el tipo de muestreo	No aleatorio
Por la recolección de la información	Retrolectivo

Por la asignación de la maniobra	No aleatorizado
Por el número de grupos	Comparativo

2) Universo de trabajo

- a. Pacientes que cumplieron con el diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré del Hospital de Especialidades de CMNSXXI que se hospitalizaron en el servicio de Neurología durante el periodo de marzo de 2012 a abril de 2016.

- b. Período de realización del estudio comprendió: marzo de 2012 a abril de 2016.

3) Selección de la muestra:

- a) Tipo de muestreo por conveniencia.

- b) Tamaño de la muestra: Dado que es un estudio exploratorio no se estableció un tamaño de muestra y se incluyó todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo señalado.

- c) Criterios de Selección:

a. Criterios de Inclusión:

1. Pacientes femeninos y masculinos.
2. Edad mayor de 18 años
3. Diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré acorde a los criterios de Asbury.
4. Pacientes con expediente completo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.

- Pacientes hospitalizados en el servicio de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los meses de abril de 2012 a abril de 2016.

b. Criterios de No Inclusión:

- Pacientes con expedientes incompletos de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012.
- Pacientes con diagnóstico Síndrome de Guillain Barré like u otra neuropatía que no cumpla criterios para síndrome de Guillain Barré.

c. Criterios de Exclusión o de eliminación:

- Pacientes que a pesar de tener expediente completo dentro de la información contenida no se obtenga la información requerida para el estudio.

4) Descripción de las variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Número de años que tiene el paciente desde que nace al momento de ingresar al estudio	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente	DESCRIPTIVA	CUANTITATIVA CONTINUA	Años

Género	Estado biológico que incluye caracteres primarios y secundarios que definen al género entre hombre y mujer	Definido por el fenotipo clínico del individuo	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Hombre (H) Mujer (M)
Mes de presentación	Mes del año en que presenta la enfermedad el individuo	Definido por el mes del año que corresponde a la enfermedad del individuo de acuerdo al expediente clínico	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Enero Febrero Marzo Abril Mayo Junio Julio Agosto Septiembre Octubre Noviembre Diciembre
Comorbilidades asociadas	Numero de enfermedades del paciente al momento del diagnóstico	Padecimientos crónicos y comorbilidades del individuo al momento del diagnóstico de acuerdo al expediente clínico	Descriptiva	Cualitativa nominal	Diabetes mellitus Hipertensión arterial sistémica Enfermedad cardiovascular Enfermedad pulmonar Enfermedad hepática Tabaquismo Alcoholismo

Factores precipitantes	Factores precipitantes del SGB	Definida según el precedente a la presentación clínica del SGB	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	<p>Infecciosa</p> <p>Post vacunal</p> <p>Traumática</p> <p>Quirúrgica</p> <p>Indeterminada</p>
Edad del diagnóstico	Número de años que tiene el paciente desde que nace hasta el momento de realizar el diagnóstico de SGB	Número de años reportado por el paciente corroborado por acta de nacimiento	DESCRIPTIVA	CUANTITATIVA CONTINUA	Años
Síndrome de Guillain Barre	Polineuropatía periférica aguda mediada inmunológicamente, post-infecciosa caracterizada por debilidad rápidamente progresiva y pérdida sensorial, generalmente seguida de una recuperación clínica lenta.	Definida según el curso clínico de la enfermedad, teniendo en cuenta los criterios de Asbrury, disociación albumino-citológica y estudio de neuroconducción	DESCRIP-TIVA	CUALI-TATIVA NOMINAL	<p>AIDP</p> <p>AMAN</p> <p>AMSAN</p> <p>Síndrome de Miller Fisher</p> <p>Encefalitis de Bickerstaff</p> <p>Variante cervico-faringo-braquial</p> <p>Polineuritis craneal</p> <p>Pandisautonomica aguda</p> <p>Neuropatía sensitiva aguda</p>

Fenotipo neurofisiológico de SGB	Características del estudio de neuroconducción	Definida de acuerdo a los criterios neurofisiológicos para SGB	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Desmielinizante Axonal
Pronóstico funcional	Gravedad de la enfermedad medida a su ingreso y a los 30 días de evolución mediante escalas pronósticas	Definida mediante escalas pronósticas como: ERASMUS (pronostica el porcentaje de pacientes que podrían caminar a las 4 semanas, 3 y 6 meses), EGRIS (pronostica el riesgo de insuficiencia respiratoria a su ingreso, MRC escala de graduación de fuerza muscular), y HUGHES (escala que gradúa el nivel de funcionalidad de los pacientes).	Descriptiva	CUALITATIVA ORDINAL	ERASMUS: 0-9 EGRIS: 0-7 (EGRIS 0-2) Bajo riesgo (EGRIS 3-4) Riesgo intermedio (EGRIS) Alto riesgo MRC: 0-60 Mayor a 30 Menor o igual a 30 HUGHES: 0-6 Mayor o igual a 4 Menor o igual a 3

5) Procedimientos:

- a) **Captación de pacientes:** Una vez establecido el protocolo se tomaron los datos de los pacientes hospitalizados que cumplieran con los criterios de inclusión.
- b) **Obtención de la información:** Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes para la recolección de la información requerida:

- Respecto a las características demográficas se documentaron: edad al momento del diagnóstico, mes de presentación, género, comorbilidades y factores precipitantes.

- Respecto a los datos clínicos se documentaron: fenotipo clínico que se diagnosticó.

- Respecto a los datos neurofisiológicos se recabaron las características de la neuroconducción.

La información recolectada se anoto en la hoja de recolección de datos y posteriormente se creó una base de datos para el análisis de la información.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizo la estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos en las escalas y gráficas. Para las variables cuantitativas, se

definió el tipo de distribución de los datos y si fue normal se resumieron en medias y desviación estándar, en caso contrario en medianas y rangos. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias relativas y porcentajes. El momento cero de la población, es el momento en el cual se establece el diagnóstico clínico del Síndrome de Guillain-Barré. Se recabo la información clínica en todos los pacientes, u se calculo las siguientes escalas en el momento cero: EGRIS, ERASMUS y MRC (por sus siglas en inglés Medical Research Council). Posteriormente, se dividió a la población en dos grupos: 1) Variante axonal y 2) Variante desmielinizante de acuerdo a los resultados del estudio neurofisiológico realizado al momento de su ingreso al hospital. Finalmente, se dio seguimiento a los treinta días y se obtuvo la información clínica necesaria para calcular la escala MRC y Hughes a los 30 días que nos permitió conocer el desenlace estudiado (pronóstico funcional). Para fines del análisis, consideramos mal pronóstico funcional en aquéllos pacientes con puntaje MRC menor o igual a 30 y Hughes igual o mayor a 4. Esto se realizo mediante análisis de Kaplan-Meier y posteriormente se comparo el desenlace en ambos grupos mediante la prueba de log-rank, estableciendo significancia estadística $p < 0.05$.

8.- IMPLICACIONES ÉTICAS

Riesgo de la Investigación. Esta investigación se considero sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres

humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Apego a normativas y tratados. El presente proyecto se ajusto a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Nuestro estudio estuvo basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18a. Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41a Asamblea médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52a Asamblea general Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley Gral. De Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

Potenciales beneficios. Los pacientes no obtuvieron beneficios directos de esta investigación, sin embargo los datos obtenidos del trabajo de investigación contribuirán de manera importante para la toma de decisiones para el abordaje diagnóstico, con la finalidad de un mejor control de la enfermedad y bienestar del paciente.

Potenciales riesgos. No se expuso a los pacientes a mayor riesgo ya que solo se analizo la información obtenida de los expedientes clínicos.

Confidencialidad de la información. Se le asigno a cada paciente un número, el cual se utilizara para la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio, los datos personales se mantuvieron en una base de datos a la que solo tuvo acceso los investigadores principales, con lo cual se garantizará la confidencialidad de la información.

Selección de los potenciales participantes. Los pacientes fueron seleccionados del área de Hospitalización del Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo a los criterios de selección ya comentados.

9.- Resultados

Se revisaron 154 expedientes de pacientes que fueron Hospitalizados en el Hospital de Especialidades CMNSXXI en el periodo de marzo del 2012 a abril del

2016, mayores de 18 años y que cumplieron con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barre tanto clínico como neurofisiológico.

Se incluyeron 94 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales el 60.6% (n=57) correspondió al sexo masculino. La mediana de edad fue 56.5 años (Intervalo intercuartilar 38.7-67). Las comorbilidades de los pacientes se describen a continuación: pacientes con Diabetes Mellitus 2 se presentó en el 23.4% (n=22) de los pacientes, hipertensión arterial sistémica en el 31.9% (n=30) de los pacientes, cardiopatía se observó en el 2.1% (n=2) de los pacientes.

El mes de presentación más frecuente fue abril, el 75% de los casos ocurrieron entre marzo y agosto. El 80% (n=76) refirió antecedente de infección previa, de los cuales, el 42.6% (n=40) fue gastrointestinal, el 30.9% (n=29) fue respiratoria y únicamente el 2.1% (n=2) tuvo exposición a vacunas. La mediana de días que precedieron el inicio de los síntomas neurológicos fue 7 (IIC 3-15). En el 43.5% (n=40) de los pacientes, el síntoma inicial fue sensitivo, en 38.3% (n=38) fue motor. En cuanto a la afección de los nervios de cráneo, los nervios oculomotores se presentó en el 27.7% (n=26), nervio trigémino parte motora en el 6.4% (n=6), nervio facial se presentó en el 29.8% (n=28), nervios bulbares en el 16% (n=15) de los pacientes, nervio espinal en el 14% (n=14) de los pacientes, las disautonomias se presentaron en el 33% (n=31) de pacientes.

En las variantes clínicas del SGB la variedad AIDP se presentó en el 35.1%, (n=33), AMAN 22.3% (n=21), AMSAN 22.3% (n=23), siendo el mayor porcentaje de las formas clásicas del SGB, mientras que las formas atípicas fue en menor proporción, de las que destacan Síndrome de Miller Fisher 6.4% (n=6), encefalitis de Bickerstaff 1.1% (n=1), faringo-cervico-barril 2% (n=2), polineuritis craneal 5.3% (n=5), pandisautonomía 3% (n=3), sensitiva pura 1.1% (n=1).

Se realizaron velocidades de conducción en 93 pacientes, en los cuales la variedad axonal fue la más frecuente en un 68.1% (n=64), vs 29% (n=29)

desmielinizante. De las cuales los subtipos se distribuyeron de la siguiente manera: AMAN 41.5% (n=39), AMSAN 25% (n=25), AIDP 29% (n=29). El 89.4% (n=84) recibieron tratamiento con inmunoglobulina. El 30% (n=38) de los pacientes presentaron un EGRIS a su ingreso mayor de 5 que se asocia a un riesgo elevado de requerir apoyo mecánico ventilatorio. Y el 39% (n=49) ERASMUS modificado de 5 o mayor que traduce incapacidad para caminar del 65% a las 4 semanas 30% a los 3 meses y del 20% a los 6 meses. Dentro de la escala clínica funcional a su ingreso de los pacientes con SGB el 61% presenta puntuación mayor de 6 que traducen incapacidad para caminar. Pacientes con Hughes igual o mayor a 4 en la variedad axonal se presentó en 43 de 64 pacientes vs 9 de 29 en variedad desmielinizante con diferencia significativa $p= 0.001$.

Tabla 14 Tratamiento

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	no	9	9.6	9.7	9.7
	sí	84	89.4	90.3	100.0
	Total	93	98.9	100.0	
Missing	System	1	1.1		
Total		94	100.0		

Tabla 15 EGRIS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	8	8.5	8.6	8.6
	1	9	9.6	9.7	18.3
	2	16	17.0	17.2	35.5

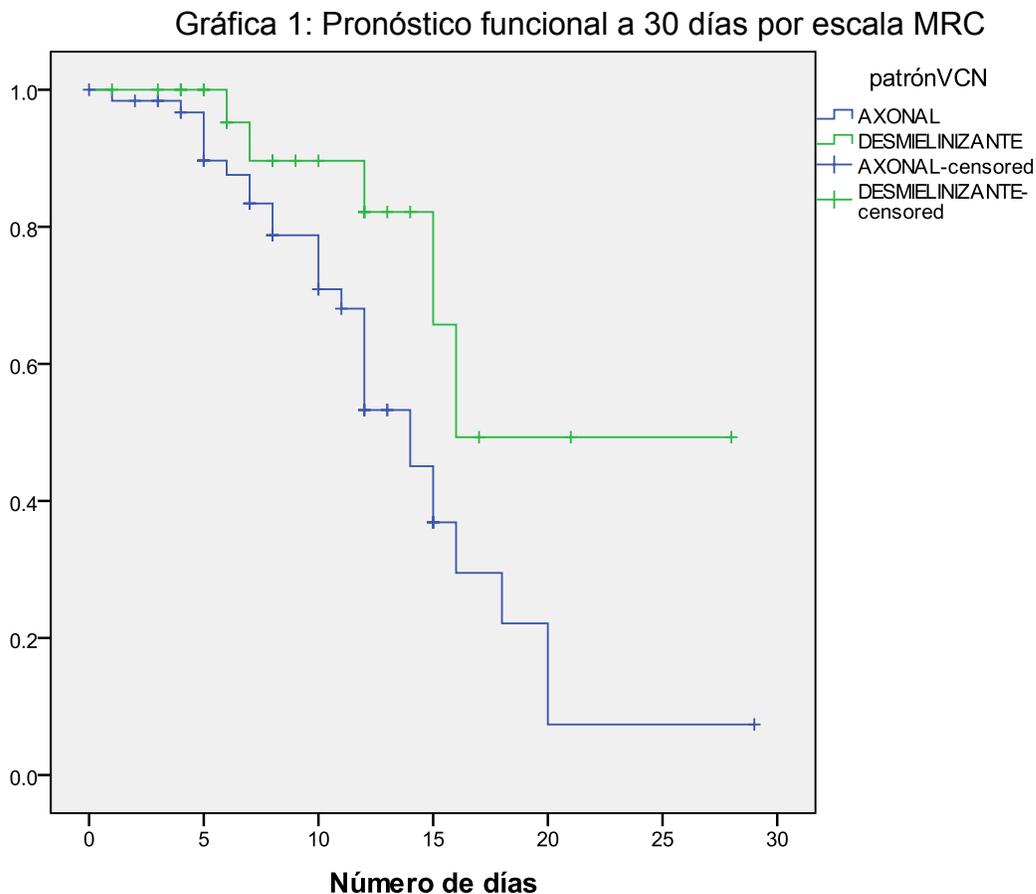
	3	17	18.1	18.3	53.8
	4	15	16.0	16.1	69.9
	5	11	11.7	11.8	81.7
	6	12	12.8	12.9	94.6
	7	5	5.3	5.4	100.0
	Total	93	98.9	100.0	
Missing	System	1	1.1		
Total		94	100.0		

Tabla 16 ERASMUS MODIFICADO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	8	8.5	8.5	8.5
	1	5	5.3	5.3	13.8
	2	3	3.2	3.2	17.0
	3	13	13.8	13.8	30.9
	4	16	17.0	17.0	47.9
	5	6	6.4	6.4	54.3
	6	9	9.6	9.6	63.8
	7	12	12.8	12.8	76.6
	8	12	12.8	12.8	89.4
	9	10	10.6	10.6	100.0
	Total	94	100.0	100.0	

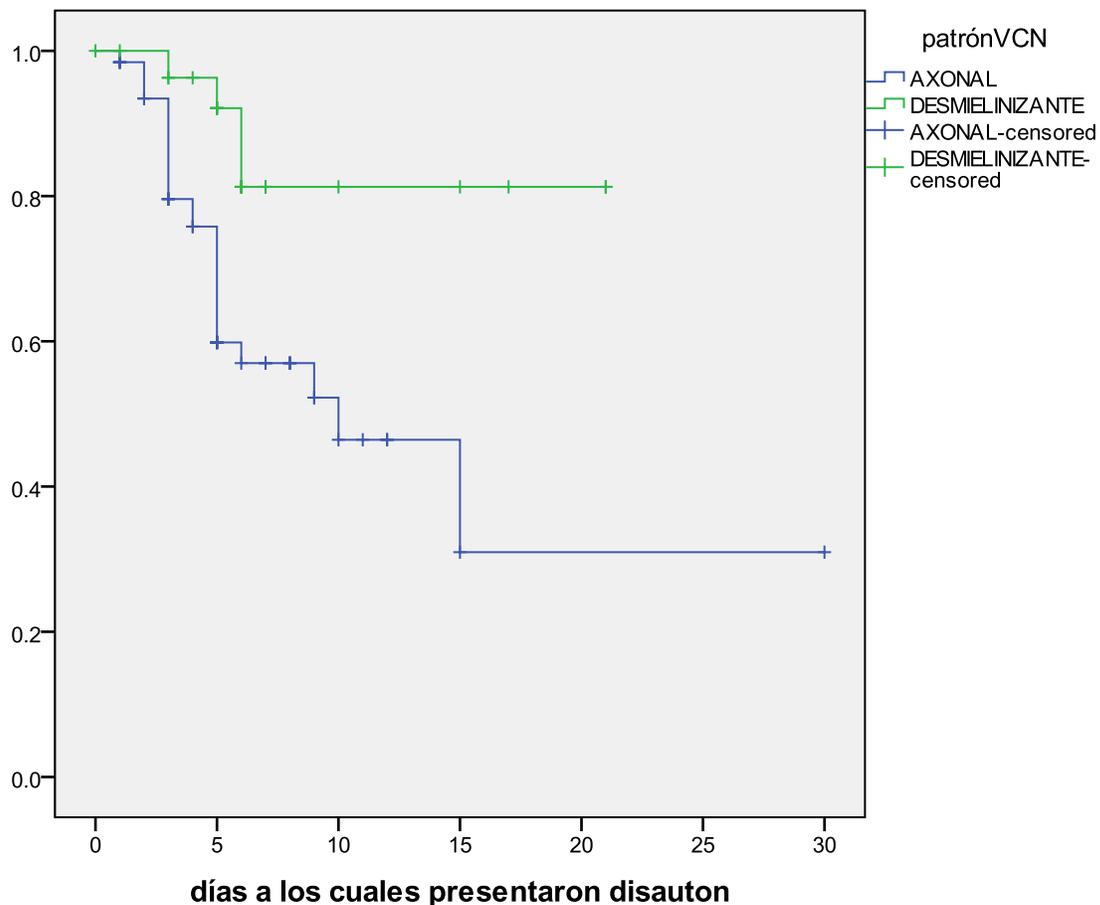
Dividimos a la población en dos grupos de acuerdo al patrón neurofisiológico reportado: 1) Pacientes con variante axonal y 2) Pacientes con variante desmielinizante. Posteriormente, comparamos el número de días que cada grupo tardó en desarrollar el nadir de síntomas neurológicos y definimos a un paciente con mal pronóstico funcional como aquél que tuviera puntaje total en la escala MRC menor o igual a 30 durante el tiempo de seguimiento de nuestro estudio (30 días). La comparación entre ambos grupos, fue realizada mediante el análisis de sobrevivida de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank. Obtuvimos lo siguiente: El patrón axonal predominó en nuestra población (n=63), de los cuales, 28 pacientes desarrollaron un puntaje MRC menor o igual a 30, a diferencia de solo 5 pacientes

de los 29 que tuvieron patrón desmielinizante. La mediana de los pacientes con patrón axonal que desarrollaron discapacidad fue 14 días (IC 95% 11.8-16.7). A diferencia de los pacientes con patrón desmielinizante, quienes se mantuvieron sin discapacidad en menor número y días (mediana 20.4 con IC 95% 13.4-18.2 días) con $p=0.023$. (Gráfica 1)



De igual manera, encontramos que los pacientes con patrón axonal, desarrollaron disautonomía con mayor frecuencia (40.6% Vs 13.8%) con $p=0.005$, tal como se muestra en la gráfica 2.

Gráfica 2. Disautonomía en los grupos de estudio



Finalmente, comparamos el puntaje de Hughes al mes entre ambos grupos y de igual manera encontramos que de los pacientes con patrón axonal, 43 tuvieron mal pronóstico a los 30 días definido como puntaje igual o mayor a 4 al término del seguimiento. Por otro lado, de los pacientes con patrón desmielinizante, únicamente nueve tuvieron dicho puntaje. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.002$).

10.- Análisis

Nuestro estudio muestra la epidemiología actual del Síndrome de Guillain-Barré en un centro de referencia a nivel nacional. A diferencia de otros estudios, nuestra población tuvo una mediana de edad que corresponde a la sexta década de la

vida, con predilección por el género masculino. Es importante destacar que la diabetes mellitus no fue frecuente en nuestros pacientes, ya que sólo el 23% de los pacientes la padecían.

Al igual que en otros estudios, en nuestro centro encontramos predominio estacional, pero en primavera y verano, lo cual consideramos que puede estar relacionado con la mayor frecuencia de infección gastrointestinal como “disparador” inmunológico. Desafortunadamente, no tenemos aislamiento de *Campylobacter jejuni* o anticuerpos, pero podemos suponer que nuestros casos se relacionan con este patógeno. Estudios previos en otros países han reportado predominio de infecciones respiratorias, lo cual también puede reflejar las condiciones de vida de cada país.

Respecto al modo de presentación, no hubo variación en cuanto a lo referido en la literatura, los síntomas iniciales fueron sensitivos, seguidos de paresia y/o parálisis con afección predominante de nervios del cráneo motores. Las variantes clínicas típicas fueron las más frecuentes, al igual que en estudios previos.

A la mayoría de nuestros pacientes se les realizaron estudios neurofisiológicos que documentaron la variante axonal como la predominante en nuestra población (68.1% Vs 29%). Esto contrasta llamativamente con lo descrito en poblaciones europeas o de América del Norte, en donde la variedad desmielinizante representa el 90% de los casos.

El 89.4% (n=84) recibieron tratamiento con inmunoglobulina. El cual se apego a las guías de tratamiento médico para SGB.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

El 30% de los pacientes presentaron un puntaje en la escala EGRIS a su ingreso mayor de 5 que se asocia a un riesgo elevado de requerir apoyo mecánico ventilatorio. Y el 39% obtuvo ERASMUS modificado de 5 o mayor que traduce incapacidad para caminar del 65% a las 4 semanas 30% a los 3 meses y del 20% a los 6 meses. ⁽¹⁶⁾ Dentro de la escala clínica funcional a su ingreso de los

pacientes con SGB el 61% presenta puntuación mayor de 6 que traducen incapacidad para caminar.⁽¹⁷⁾ Estos hallazgos, posiblemente reflejan el tiempo que tarda la referencia a un centro de tercer nivel. Durante el seguimiento a treinta días que realizamos, encontramos que los pacientes con variante axonal tuvieron mal pronóstico funcional de acuerdo a nuestra definición (puntaje menor o igual a 30 en la escala MRC) con mayor frecuencia que los pacientes con variante desmielinizante. De igual manera, encontramos que los pacientes con patrón axonal desarrollaron disautonomía en mayor proporción, por lo que pueden presentar mayor número de complicaciones cardiovasculares. Sabemos que nuestro estudio tiene algunas limitaciones por el corto tiempo de seguimiento y por ser un estudio retrolectivo principalmente, pero consideramos que estudiar a nuestra población es imprescindible porque como ya se describió, existen características demográficas y epidemiológicas que sugieren heterogeneidad entre poblaciones que padecen Síndrome de Guillain-Barré.

11.- Conclusiones

En esta población mexicana estudiada se observaron diferencias respecto a lo informado en países occidentales y semejante a estudios realizados en nuestro país donde lo mas prevalente es la variante axonal que puede tener relación a enfermedades gastrointestinales, con implicación de diferentes agentes infeccioso,

reportando en las variedades axonales hasta el 67% serología de C. jejuni, teniendo asociación directa a gangliosidos como GM1/GD1a directamente relacionados con el mimetismo molecular y reacción cruzada con los lipooligosacáridos (LOS) implicados en la fisiopatología de esta enfermedad.

Que puede explicar la mayor prevalencia de la variante axonal así como su asociación a presentación clínica más grave, dando como resultado peor pronóstico en la escala de discapacidad para SGB en nuestro estudio realizado, teniendo muchas implicaciones en desenlace clínico del SGB, dando como resultado estancia intrahospitalaria prolongada con mayor número de complicaciones, gastos en los sistemas de salud y complicaciones a corto y largo plazo en nuestros pacientes comparados con la variante desmielinizante.

12.- BIBLIOGRAFÍA

1. Pieter A van Doorn, Liselotte Ruts, Bart C Jacobs . Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol 2008; 7: 939–50. (1)
2. Nobuhiro Yuki, and Hans-Peter Hartung. Medical Progress Guillain–Barré Syndrome. N Engl J Med 2012;366:2294-304. (2)

3. Z. Islam, MSc B.C. Jacobs, A. van Belkum, Mohammad, Islam, P. Herbrink, S. Diorditsa, S.P. Luby, K.A. Talukder, H.P. Endtz. Axonal variant of Guillain-Barre´ syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh. *Neurology* 2010;74:581–587.(3)
4. Christoph Steininger, Andreas Seiser, Nevzat Gueler, Elisabeth Puchhammer-Stöckl, Stephan W. Aberle, Gerold Stanek, Theresia Popow-Kraupp. Primary cytomegalovirus infection in patients with Guillain Barré syndrome. *Journal of Neuroimmunology* 183 (2007) 214–219.(4)
5. Se Yong Kim, Kang-Won Choe, Sehhoon Park, Doran Yoon, Chan-Young Ock, Seung Wook Hong, and Jung Yeon Heo. Mild form of Guillain-Barre´ syndrome in a patient with primary Epstein-Barr virus infection. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016 Feb 2. (5)
6. Francesca Galeotti, Marco Massari, Roberto D’Alessandro, Ettore Beghi, Risk of Guillain-Barre´ syndrome after 2010–2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol* (2013) 28:433–444. (6)
7. Hugh J Willison, Bart C Jacobs, Pieter A van Doorn. Guillain-Barre´ syndrome. *Lancet Neurol*, February 29, 2016.(7)
8. Mazen M. Dimachkie, Richard J. Barohn, Guillain-Barre´ Syndrome and Variants. *Neurol Clin* 31 (2013) 491–510. (8)
9. Bianca van den Berg, Christa Walgaard, Judith Drenthen, Christiaan Fokke, Bart C. Jacobs and Pieter A. van Doorn. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat. Rev. Neurol*. 15 July 2014. (9)
10. Benjamin R. Wakerley, Nobuhiro Yuki. Polyneuritis cranialis: oculopharyngeal subtype of Guillain-Barre´ syndrome. *J Neurol* (2015) 262:2001–2012. (10)
11. Christiaan Fokke, Bianca van den Berg, Judith Drenthen, Christa Walgaard, Pieter Antoon van Doorn and Bart Casper Jacobs. Diagnosis of Guillain-Barre´ syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; 137; 33–43. (11)
12. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(suppl):S21-S24. (12)
13. Antonino Uncini, Satoshi Kuwabara. Electrodiagnostic criteria for Guillain–Barrè syndrome: A critical revision and the need for an update. *Clinical*

Neurophysiology 123 (2012) 1487–1495. (13)

14. Cortese, V. Chaudhry, Y.T. So, F. Cantor, D.R. Cornblath, A. Rae-Grant. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76: 294–300. (14)
15. H.S. Patwa, V. Chaudhry, MD H. Katzberg, A.D. Rae-Grant, Y.T. So. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009–1015. (15)
16. C. Walgaard, H.F. Lingsma, L. Ruts, P.A. van Doorn, E.W. Steyerberg, B.C. Jacobs. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre´ syndrome. *Neurology* 2011;76:968–975. (16)
17. Christa Walgaard, Hester F. Lingsma, Liselotte Ruts, Judith Drenthen, Rinske van Koningsveld, Marcel J. P. Garssen, Pieter A. van Doorn, Ewout W. Steyerberg, and Bart C. Jacobs. Prediction of Respiratory Insufficiency in Guillain-Barre´ Syndrome. *ANN NEUROL* 2010;67:781–787.(17)
18. Rinske van Koningsveld, Ewout W Steyerberg, Richard A C Hughes, Anthony V Swan, Pieter A van Doorn, Bart C Jacobs. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007; 6: 589–94.(18)
19. Inés González-Suárez, Irene Sanz-Gallego, Francisco Javier Rodríguez de Rivera and Javier Arpa. Guillain-Barré Syndrome: Natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. *BMC Neurology* 2013, 13:95. (19)

13.- ANEXOS TABLAS

Anexo 1. TABLA 1.

Criterios diagnósticos y definición de casos de Brighton para el Síndrome de Guillain Barré

Criterios diagnósticos	Nivel de certeza diagnóstica			
	1	2	3	4
Debilidad bilateral y flácida de las extremidades	+	+	+	+/-
Disminución o ausencia de los reflejos tendinosos en las extremidades débiles	+	+	+	+/-
Curso monofásico y tiempo entre el inicio y el nadir de 12 hrs – 28 días	+	+	+	+/-
LCR con conteo celular >50/mm ³	+	+	-	+/-
LCR con concentración de proteínas mayor al valor normal	+	+/-	-	+/-
Hallazgos en los estudios neurofisiológicos compatibles con uno de los subtipos de SGB	+	+/-	-	+/-
Ausencia de otro diagnóstico alternativo para la debilidad	+	+	+	+

Criterios electrodiagnósticos para AIDP y AMAN

	Alberts et al (1985)	Cornblath (1990)	Ho et al (1995)	Hadden et al (1998)
Criterios para AIDP	Debe haber uno de los siguientes en 2 nervios	Debe haber tres de los siguientes en 2 nervios	Debe haber uno de los siguientes en 2 nervios	Debe haber uno de los siguientes en 2 nervios
Velocidad de conducción	< 95% LNI, < 85% si la amplitud distal c-AMP < 50% del LNI	< 80% LNI, < 70% si la amplitud distal c-AMP < 80% del LNI	< 90% LNI, < 85% si la amplitud distal c-AMP < 50% del LNI	< 90% LNI, < 85% si la amplitud distal c-AMP < 50% del LNI

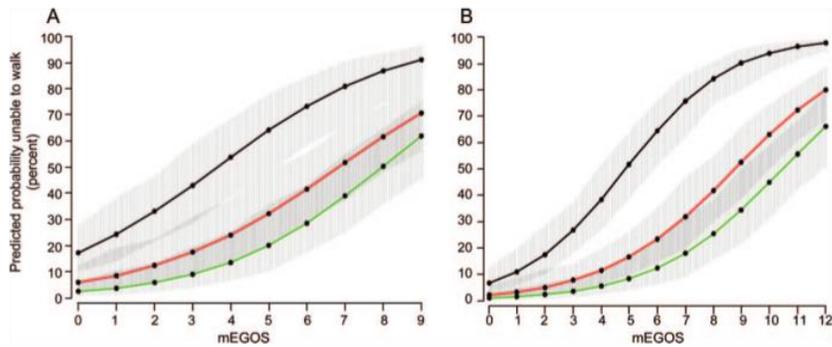
Latencia distal		>110% del LNS >120% si la amplitud distal c-AMP < LNI	>125% del LNS >150% si la amplitud distal c-AMP < 80%LNI	>110% del LNS >120% si la amplitud distal c-AMP < LNI	>110% del LNS >120% si la amplitud distal c-AMP < LNI
Dispersión temporal		Inequívoco	>20% del área pico negativa proximal-distal disminución de la amplitud pico-pico; >15% del incremento de la duración proximal-distal	Inequívoco	No considerado
Bloqueo de conducción	de	Rango de amplitud proximal-distal <0.7	>20% del área pico negativa proximal-distal o disminución de la amplitud pico-pico; >15% del incremento de la duración proximal-distal	No considerado	Rango de amplitud proximal-distal <0.5 >20% del LNI si la amplitud distal c-AMP
Latencia onda F	de	>120% del LNS	>120% del LNS, >150% si la amplitud distal c-AMP,	>120% del LNS	>120% del LNS

		<80% LNI	
Criterios para AMAN	para	Sin evidencia de desmielinización Amplitud distal c-AMP <80% en 2 nervios	Ninguno de los de arriba excepto en uno de los nervios si la amplitud distal C-MAP <10% del LNI Amplitud distal c-AMP <80% en 2 nervios

Escala de ERASMUS modificada de resultados del SGB			
Factores pronósticos	Puntuación	Factores pronósticos	Puntuación
Edad al inicio (años)		Edad al inicio (años)	
<40	0	<40	0
41-60	1	41-60	1
>60	2	>60	2
Diarrea precedente		Diarrea precedente	
Ausente	0	Ausente	0
Presente	1	Presente	1
Sumatoria del MRC (al ingreso hospitalario)		Sumatoria del MRC (a los 7 días ingreso hospitalario)	
51-60	0	51-60	0
41-50	2	41-50	3
31-40	4	31-40	6

0-30	6	0-30	9
Puntaje en la Escala de ERASMUS modificada	0-9	Puntaje en la Escala de ERASMUS modificada	0-12

Figure 1 Predicted fraction of patients unable to walk independently according to modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS)



Predicted fraction of patients unable to walk independently at 4 weeks (black lines), 3 months (red lines), and 6 months (green lines) on the basis of the mEGOS at hospital admission (A) and at day 7 of admission (B). The gray areas around the colored lines represent 90% confidence intervals.

Puntuación de ERASMUS de Insuficiencia Respiratoria en el SGB		
Medición	Categoría	Puntuación
Días entre el inicio de la debilidad y el ingreso hospitalario	>7 días	0
	4-7 días	1
	< 3 días	2
Debilidad facial o bulbar en la admisión hospitalaria	Ausente	0
	Presente	1
Sumatoria de la puntuación de MRC al ingreso hospitalario	60-51	0
	50-41	1
	40-31	2
	30-21	3
	<20	4
EGRIS		7

TABLE 3: Risk Categories for Respiratory Insufficiency According to EGRIS

Category	Derivation Set	Validation Set	Combined Sets
Low risk (EGRIS 0-2)	5/152 (3%)	5/116 (4%)	10/268 (4%; 95% CI, 1–6%)
Intermediate risk (EGRIS 3–4)	42/168 (25%)	13/60 (22%)	55/228 (24%; 95% CI, 19–30%)
High risk (EGRIS 5–7)	36/57 (63%)	9/12 (75%)	45/69 (65%; 95% CI, 54–76%)
Total	83/377 (22%)	27/188 (14%)	110/565 (19%; 95% CI, 16–23%)

Probability of respiratory insufficiency in the first week of hospital admission in the derivation, validation, and combined sets stratified for EGRIS and expressed as number of mechanically ventilated patients/total number of patients (%). EGRIS = Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score; CI = confidence interval for combined sets.

Panel: Clinical scores for GBS

GRS disability score⁶

C: A healthy state

- 1: Minor symptoms and capable of running
- 2: Able to walk 10 m or more without assistance but unable to run
- 3: Able to walk 10 m across an open space with help
- 4: Bedridden or chairbound
- 5: Requiring assisted ventilation for at least part of the day
- 6: Dead

Medical Research Council (MRC) sum score⁸

Sum of MRC scores of six muscle groups, including shoulder abductors, elbow flexors, wrist extensors, hip flexors, knee extensors, and foot dorsiflexors on both sides, ranging from 60 (normal) to 0 (quadriplegic). The MRC score of an individual muscle group ranges from 0 to 5:

- 0: No visible contraction
- 1: Visible contraction without movement of the limb
- 2: Active movement of the limb, but not against gravity
- 3: Active movement against gravity over (almost) the full range
- 4: Active movement against gravity and resistance
- 5: Normal power

14.- ANEXOS HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: “PRONOSTICO FUNCIONAL A 30 DÍAS LAS DIFERENTES VARIANTES NEUROFISIOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE EN ADULTOS”

AUTORES: SEBASTIAN GUTIERREZ CASILLAS, RAUL CARRERA PINEDA, LUIS ENRIQUE
AMAYA SANCHEZ.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON
SINDROME DE GUILLAIN BARRE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DATOS DEMOGRAFICOS

1.- # Paciente:

2.- Nombre:

3.- Numero de seguridad social:

4.- EDAD:

5.- Ocupación:

6.- GENERO:

Hombre: 0 Mujer: 1

7.- Escolaridad:

0.- Ninguna 1.- Primaria 2.- Secundaria 3.- Bachillerato

4.- Licenciatura 5.- Posgrado

8.- Mes de presentación:

1.- Enero 2.- Febrero 3.- Marzo 4.- Abril 5.- Mayo 6.- Junio 7.- Julio 8.- Agosto

9.- Septiembre 10.- Octubre 11.- Noviembre 12.- Diciembre

9.- Comorbilidades:

1.- Diabetes mellitus

0.- NO 1.- SI

2.- Hipertensión arterial sistémica

0.- NO 1.- SI

3.- Enfermedad cardiovascular

0.- NO 1.- SI

4.- Enfermedad pulmonar

0.- NO 1.- SI

5.- Enfermedad hepática

0.- NO 1.- SI

6.- Tabaquismo

0.- NO 1.- SI

7.- Alcoholismo

0.- NO 1.- SI

10.- Antecedentes de infección:

0.- Respiratoria 1.- Gastrointestinal 2.- Ambos 3.- Vacunas 4.- Otros _____

11.- Antecedente de Síndrome de Guillain Barré:

0: NO 1: SI

12.-Días a su ingreso:

0.- Más de 7

1.- 4-7

2.- 3 o menos

13.- Variante clínica:

0. AIDP

1. AMAN

2. AMSAN

3.- Síndrome de Miller Fisher

4. Encefalitis de Bickerstaff 5. Variante cervico-faringo-braquial 6. Polineuritis craneal

7. Pandisautonomica aguda 8. Neuropatía sensitiva aguda

14.- Variante neuro-fisiológica:

0.- Desmielinizante 1.- Axonal

15.- ERASMUS en escala de 0-9

0.- A su ingreso:

1.- A los 7 días:

16.- EGRIS a su ingreso escala del 0-7

0.- Bajo riesgo: 0-2

1.- Riesgo intermedio 3-4

2.- Alto riesgo 5-7

17.- MRC

1.- MRC a su ingreso

0. 51-60: 0

1. 41-50: 2

2. 31-40: 4

3. 0-30: 6

2.- MRC a los 30 días

0. 51-60: 0

1. 41-50: 2

2. 31-40: 4

3. 0-30: 6

18.- CLINICAL GRADING (FUNCTIONAL ASSESSMENTS) escala del 1-10

1.- A su ingreso

2.- A los 30 días

19.- Criterios de Brighton nivel de certeza diagnóstica:

1

2

3

4

20.- Escala funcional de Hughes:

0

1

2

3

4

5

6

21.- Estudio de líquido cefalorraquídeo

1.- proteínas 2.- células 3.- glucosa 4.- diferencial