



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL



UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
EN EL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ.**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DR. MAURICIO MORA-RAMÍREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESORES

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

DRA. ALEJANDRA CALDERON VALLEJO

DR. MANUEL MARTINEZ MARINO.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

"NIVELES DE ACIDO URICO SERICO Y EN LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON SINDROME DE GUILIAN BARRÉ"



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Juan Carlos Anda Garay".

DOCTOR JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Juan Carlos Anda Garay".

DOCTOR JUAN CARLOS ANDA GARAY
ASESOR CLINICO, JEFE DE SERVICIO Y MEDICO ADSCRITO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA.

AGRADECIMIENTOS

Antes que todo, quiero agradecer a mis padres, por igual y de diferente manera, ya que hubo momentos en que cada uno a su forma, me apoyó, desde un consejo o un regaño, hasta su tiempo y preocupación, pero no desde ahora, sino desde siempre.

Quiero mencionar a “mi Chula” Melgoza, que prácticamente inició esta aventura conmigo, soportando desvelos, descuidos, malos ratos y cansancio de mí hacia ella, pero nunca se marchó, con ella aprendí que el amor sabe esperar y que debemos ser dignos de la persona que nos acompaña. Mi amor es y será para ti y este título es tan mío como tuyo.

Destaco mi agradecimiento y amor por una personita muy importante en mi vida y se llama Renata, ella llena de luz mi mente con su recuerdo y es el motor de esta voluntad un poco oxidada a ratos, la cual espero tener pronto en mis brazos, cuando este largo y cansado viaje termine.

En este tenor, no olvidare a mis profesores y “maestros” dignos representantes de la Medicina mexicana, el cuál me enseñaron que no hay edad para ser destacado y no es el grado académico o tu mente lo que te hace ser brillante; es el corazón y tu compromiso. Gracias Manuel Martinez, Alejandra Calderon, Juan Carlos Anda, José Malagon, Jose Gutierrez, Luis Manuel Amezcua, Doc Villazon. Algún día espero poder ser motivo de su orgullo como lo son ustedes cuando digo que fui su alumno.

Y ahora sí, agradezco a mi alma mater, CMN SIGLO XXI, sin duda el mejor centro formador del país y sin duda, de los mejores del mundo. Ojalá pueda ser un representante destacado y merecedor de tu prestigio como hospital formador de residentes. Te dí lo mejor que tuve en mis 4 años, sin guardarme nada, en cada clase, en cada entrega, en cada servicio, en cada guardia cuidando a cada paciente a mi cargo, enseñando lo que aprendí y replicando el cuidado de los detalles.

Gracias por todo Medicina Interna; siempre tendré las ganas de volver aquí para aprender de ti.

“Y en el final, el amor que tomas es igual al amor que haces”

Atte. Mauricio Mora

Medico Internista.

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. HOJA DE DATOS PERSONALES	7
3. INTRODUCCION	8
4. MATERIAL Y METODOS	18
5. ANALISIS ESTADISTICO	20
6. RESULTADOS	21
7. DISCUSION	26
8. CONCLUSION	29
9. BIBLIOGRAFIA	30

RESUMEN ESTRUCTURADO

TÍTULO: **Concentración de ácido úrico sérico y en líquido cefalorraquídeo en el Síndrome Guillain Barré.**

AUTORES: Mora-Ramírez Mauricio, Calderón Vallejo Alejandra, Anda Garay Juan Carlos, Martínez Marino Manuel.

Resumen

Introducción. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una poliradiculoneuropatía aguda monofásica de rápida instauración, que se presenta como una parálisis con o sin alteraciones sensoriales y autonómicas. Aunque su curso es variable, cerca del 20% de los pacientes requerirán asistencia mecánica ventilatoria aumentando el riesgo de mortalidad, además de las disautonomias y secuelas motoras residuales. En la actualidad existen escasos factores predictores de la evolución de la enfermedad, sin contar con biomarcadores de fácil y rápido acceso que permitan identificar los grupos de alto riesgo de mortalidad y discapacidad.

Objetivo. Determinar las concentraciones de ácido úrico en plasma y líquido cefalorraquídeo en sujetos con SGB, así como si existe diferencia entre la severidad de la enfermedad y las mismas.

Desarrollo. Estudio observacional, prospectivo de casos consecutivos, no relacionados de un primer evento de síndrome de Guillain Barre, hospitalizados en el HE CMN SXXI IMSS en la Cd. de México durante el 01 de febrero 2019 al 30 de junio de 2019. Se incluirán los pacientes >18 años, que acepten participar firmando el consentimiento informado de manera voluntaria o en su defecto el familiar responsable. Se registrarán las variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio (incluyendo ácido úrico en plasma y en LCR) y neurofisiológicas, así como su desenlace en hospitalización y egreso. Los datos de presentarán con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables categóricas se analizarán con la prueba de chi cuadrada. Para las variables continuas se usará la prueba de t de student. Será considerado con significado estadístico un valor de $p < 0.05$ (dos colas). Tiempo de desarrollo: 1 año

Resultados: En el periodo de estudio se pudieron incluir 12 pacientes que cumplieron los criterios. La mediana de edad fue 50.5 (44-56.2) años y de estos el 25%(3) fueron mujeres.

Cinco pacientes (42%) presentaron la variedad clínica de patrón desmielinizante (AIDM) y de esos 2 pacientes (16.7%) presentó la variedad de Miller-Fisher. Únicamente 16% ameritó cuidados en área crítica del hospital. No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas entre ambos grupos. La única variable que arrojó resultados significativos fue la de las proteínas 65 mg/dl vs 27.5 mg/dl ($P < 0.001$). Sin embargo, el resto de los parámetros como lactato (32 vs 34 mmol/dl, $p = 0.51$), DHL (18.5 vs 19, $p = 0.35$) y finalmente el ácido úrico (0.3 vs 0.55 ng/dl, $p = 0.24$), no tuvieron significancia estadística cuando fueron sometidos a las pruebas estadísticas.

Conclusión: Los niveles de ácido úrico en líquido cefalorraquídeo y en suero al ingreso no fueron estadísticamente significativos en pacientes con Guillian Barre, sin embargo, existe plausibilidad biológica y tendencia de esta asociación en nuestro reducido tamaño de muestra.

1. DATOS DEL ALUMNO	1. DATOS DEL ALUMNO
APELLIDO PATERNO:	MORA
APELLIDO MATERNO:	RAMIREZ
NOMBRE:	MAURICIO
TELEFONO:	55 21 44 89
UNIVERSIDAD:	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXIO
FACULTAD O ESCUELA:	FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA:	MEDICINA INTERNA
NO. DE CUENTA:	516226026
2 DATOS DEL ASESOR	2. DATOS DE LOS ASESORES
APELLIDO PATERNO:	ANDA
APELLIDO MATERNO:	GARAY
NOMBRE:	JUAN CARLOS
	CALDERON
	VALLEJO
	ALEJANDRA
	MARTINEZ
	MARINO
	MANUEL
3. DATOS DE LA TESIS	3.DATOS DE LA TESIS
TITULO:	CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN EL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ.
NO. DE PÁGINAS:	34 PÁGINAS
AÑO:	2019
NUMERO DE REGISTRO:	R 2019 3601 16

INTRODUCCION

Definición y epidemiología

El síndrome de Guillain Barré (SGB) se define como una poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda de carácter inmunomediada considerada la causa más común de parálisis flácida aguda, se presenta como una debilidad simétrica de extremidades, de carácter progresivo con hipo o arreflexia, alcanzando frecuentemente su máximo déficit a las 4 semanas de evolución. (1) (2) Se atribuye a que el factor precipitante en la mayoría de los eventos es un cuadro infeccioso que precede al síndrome y que condicionará el mecanismo de daño del sistema nervioso periférico. (3)

En el aspecto epidemiológico la presentación de este síndrome se considera raro, con una incidencia promedio de 1.11 por 100,000 personas-año, siendo más común en hombres que en mujeres (relación 3:2) (4) Aun así la incidencia es heterogénea dependiendo de la población estudiada ya que puede ser tan baja como en Brasil y Finlandia con cifras cercanas a 0.4 por 100,000 personas – año (5) (6) o tan alta como en Curacao con 2.53 por 100,000 personas-año (7). Dado que la mayoría de los estudios que estiman incidencia se han realizado en Europa y USA, lo rangos contemplados en estas regiones van de 0.8 – 9.1 por 100, 000 personas- año, considerándose mas baja en países como China, Hong Kong y Brasil. (8) Existe también variación con respecto a la edad, debido a que el SGB ocurre con menor frecuencia en niños (0.34 – 1.34 por 100,000 personas – año) que en adultos, sugiriendo que la incidencia incrementa con la edad. (9)

La fluctuación de la presentación del síndrome con respecto a las estaciones del año es frecuentemente reportada, asociándolo al antecedente de infección, con algunos casos reportados con mayor frecuencia en temporada de frío y otros asociados a la primavera o durante el verano y Junio e incluso también reportados durante el otoño. (8)

En México, la información sobre SGB es escasa ya que lo reportado en su mayoría son reportes de casos, por lo que no existen cifras exactas sobre epidemiología, sobresaliendo el estudio de Dominguez-Moreno R y cols., (10) en el cual reportaron de una población de 467 pacientes con SGB en hospitales que incluyeron a todo el país, una mayor frecuencia de hospitalizaciones a causa de este síndrome en verano y otoño, con una estancia hospitalaria promedio de 8 días y una tasa de mortalidad hospitalaria del 10.5%, con una asociación directa de la mortalidad con la edad. Contrastando a lo reportado en la

epidemiología mundial, ya que las tasas de mortalidad promedio en Europa y Norte América se reporta entre un 3-7% (3)

Etiología y patogénesis del SGB

El SGB usualmente es precedido por un cuadro infeccioso o algún otro factor inmunológico desencadenante que estimula a una respuesta aberrante del sistema inmunológico del huésped. (4) En relación al estímulo infeccioso, al menos dos terceras partes de los pacientes reportan síntomas respiratorios o gastrointestinales precediendo el inicio del SGB, siendo *Campylobacter jejuni* el más frecuente, aunque otros agentes reportados también incluyen: Cytomegalovirus, Virus del Epstein Barr y *Mycoplasma pneumoniae* principalmente. (11) (12). Recientemente se ha descrito también el papel del virus del Zika en el desarrollo del SGB derivado de vigilancia epidemiológica y descripciones clínicas e histopatológicas (13) El riesgo de desarrollar SGB es muy bajo a pesar la fuerte asociación con el cuadro infeccioso agudo, ya que solo uno de 1000 – 5000 pacientes con enteritis por *Campylobacter jejuni* desarrollará SGB en los dos meses subsecuentes. (14) (15) Existen reportes de la asociación del SGB con la vacunación, principalmente contra la vacuna de la Rabia y varios tipos de vacuna contra la influenza tipo A, (16) además de una asociación similar reportada con la vacunación para influenza H1N1 en el año 2009. (3)

Los mecanismos por medio de los cuales se explica el SGB involucran autoinmunidad con la participación de autoanticuerpos contra los componente proteicos de la mielina y el axón, debido a que en mas de la mitad de los casos los pacientes tienen anticuerpos contra gangliosidos, los cuales se deben a un mecanismo de mimetismo antigénico causando autoinmunidad por reacción cruzada. Esto sucede debido a que las cepas de *C. Jejuni* aisladas de pacientes con SGB expresan lipo-oligosacaridos que se asemejan a los carbohidratos de los gangliosidos. La mayoría de estos anticuerpos son específicos de algún tipo de SGB, en particular la variante axonal. (Tabla 1) (17) Con respecto a la variedad desmielinizante “AIDP” (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, por sus siglas en inglés) aunque aún no se ha logrado identificar el blanco inmunológico en este grupo de pacientes (3) los anticuerpos contra una proteína del nodo de Ranvier (neurofascina) se han reportado en 4% de los pacientes. (18)

La asociación del SGB con infecciones y la respuesta al tratamiento con plasma sustenta la hipótesis de la autoinmunidad. Los anticuerpos generalmente son de las subclases IgG1 e IgG3, cuya producción requiere de cooperación de los linfocitos T. Se ha observado el

depósito de IgG y activación de complemento en el axolema de las fibras motoras, plasmablastos específicos contra mielina y expansión clonal de linfocitos B. En modelos animales de SGB las manifestaciones disminuyen con anticuerpos monoclonales contra CD19. Sin embargo no ha sido posible demostrar linfocitos T autorreactivos. (19) En conjunto con la presencia de los antigangliosidos, el sistema del complemento (SC) contribuye al desarrollo de la degeneración del nervio en el SGB, dado a que en estudios postmortem se ha demostrado la activación local del SC en el sitio de daño del nervio, en el axolema en los pacientes con variantes axonales y en la membrana de la célula de Schwann en pacientes con AIDP. (17) Estudios adicionales en modelos murinos han proporcionado evidencia de que el bloqueo de la activación del SC (principalmente C5 y C1q) previene la aparición de signos clínicos de neuropatía mediada por antigangliosidos. (20) (21)

Por otro lado, existen factores del huésped asociados a una mayor susceptibilidad a presentar SGB, esto se respalda por el hecho de que el SGB tiene una tasa de recaída del 5%, mayor a lo que se esperaría por casualidad, indicando entonces que existen factores genéticos o inmunológicos que determinan parcialmente el fenotipo clínico del SGB. (22) Esta interacción inicial patógeno – huésped tiene un papel clave en el desarrollo del SGB, dado que la inmunorreacción del huésped podría bien estar influenciada por polimorfismos genéticos, los cuales se han estudiado escasamente. Hasta ahora se ha identificado una asociación moderada entre el SGB y un polimorfismo particular del Factor de necrosis tumoral (FNT), además de una asociación entre polimorfismos del gen que codifica MBL2 (Manose binding Lectin 2, por sus siglas en ingles) y la severidad del SGB. (4)

Curso clínico, variantes fenotípicas y criterios diagnósticos

El espectro clínico del SGB se ha extendido después de la basta información existente en diferentes poblaciones, por lo que la debilidad, los síntomas sensitivos así como las características neurofisiológicas varían de manera importante entre los individuos con SGB. (17) (23) Los síntomas de infección que preceden al SGB se presentan en dos terceras partes de los pacientes en un periodo de hasta 3 días a 6 semanas antes del inicio de la debilidad, reportándose los siguientes síntomas: fiebre (52%), tos (48%) odinofagia (39%) rinorrea (30%) diarrea (27%). La causa de infección más frecuentemente identificada, como ya se había comentado, es C. Jejuni. (24) (4) (25) Una vez que inician los síntomas del SGB, la debilidad, en su mayoría suele ser el síntoma inicial, de carácter progresivo, simétrico, en dirección de distal a proximal, principalmente en miembros pélvicos ascendiendo hacia los miembros torácicos en días o semanas (habitualmente en menos de

4 semanas), alcanzando el 80% de los pacientes su máximo déficit de debilidad (nadir) a las 2 semanas y el 97% a las 4 semanas, continuando con una fase de meseta caracterizada por falta de progresión de los síntomas con una lenta recuperación que puede ir de 2 días hasta 6 meses; con respecto a los síntomas sensitivos, estos suelen ser de menor gravedad, aunque son reportados por un alto porcentaje de pacientes, entre los que se describen parestesias, entumecimientos, dolor de espalda, dolor muscular, entre otros, que incluso en algunas ocasiones pueden llegar a marcar el inicio de la enfermedad. (26) (17) (4) La hiporreflexia o arreflexia típicamente es un dato cardinal, sin embargo hasta un 10% de los pacientes puede no presentarlo durante el curso de la enfermedad. (25) Cerca de la mitad de los pacientes presentan compromiso de nervios craneales, de los cuales la debilidad facial (bilateral) es el más frecuente, seguido de compromiso bulbar y de nervios oculomotores. Alrededor de un 25% de los pacientes que son admitidos a un hospital, con dificultad para deambular serán candidatos a ventilación asistida dado la falla respiratoria por la debilidad de los músculos ventilatorios. (4) (26) Las disautonomias se incluyen también como síntomas acompañantes, situación que se abordará más adelante.

Los criterios diagnósticos del SGB típico continúan siendo la base de lo publicado por Asbury AK & Cornblath DR (27), incluyendo diferentes aspectos, los cuales destacan las características clínicas requeridas y que apoyan el diagnóstico, los datos que hacen dudar del diagnóstico y los hallazgos adicionales tanto en LCR (disociación albumino citológica) como en estudios de neuroconducción que más adelante se describen. (3) (Cuadro 1)

Aunque los criterios diagnósticos han hecho más fácil a médicos no neurólogos poder reconocer este síndrome, existen múltiples variantes clínicas del SGB en las que no se comparten muchos de los criterios típicos, por lo que Wakerley y cols (23) han publicado nuevos criterios diagnósticos para identificar las variantes clínicas focales del SGB, incluyendo el Síndrome de Miller Fisher (SMF)

A pesar de seguir al pie de la letra los criterios diagnósticos, dentro del abordaje inicial es relevante referir que los criterios diagnósticos típicos solo se cumplen de manera completa en el 51% de los pacientes con SGB, por lo que actualmente se ha hecho un esfuerzo por parte de los criterios de la colaboración de Brighton (28) por incluir variables clínicas, electrofisiológicas y bioquímicas con la intención de mejorar esta sensibilidad y especificidad. Estos criterios se validaron en una cohorte retrospectiva de 494 pacientes adultos, incluidos en estudios previos. Ellos recalcan que hay variables clínicas que destacar por ejemplo; todos los adultos presentaron debilidad en las extremidades y solo el

6% de los pacientes quedaron con debilidad permanente en miembros pélvicos, además de que el 91% de los pacientes presentaron arreflexia generalizada inicialmente y el 100% durante el seguimiento. El nadir de la enfermedad el 80% de los pacientes lo alcanzo dentro de las 2 semanas, el 97% dentro de las 4 semanas y el 100% en las semanas siguientes. El 95% de los pacientes presentaron un curso monofásico. Solo el 5% de los pacientes presentó deterioro clínico posterior a 8 semanas. Los estudios electrofisiológicos indicaron una neuropatía en el 99% de los pacientes. El líquido cefalorraquídeo fue examinado en el 96% de estos pacientes; una pleocitosis leve fue encontrada en 15% y ninguno tuvo más de 50 células. Un incremento en las proteínas en LCR se encontró en el 64% de los pacientes y estuvo relacionado con el momento del inicio de los síntomas y la punción lumbar llegando a presentarse en 88% de los pacientes después de 2 semanas. Estos criterios los dividen en 4 niveles dependiendo el número de variables cumplidas y esto los clasifica dependiendo la certeza diagnóstica alcanzando en el nivel 1 hasta el 61%.

Como se ha comentado en párrafos previos los estudios que pueden apoyar el diagnóstico del SGB incluyen el análisis del Líquido cefalorraquídeo (LCR) y los estudios de neuroconducción (NC) y electromiografía (EMG), considerando que el primero debe realizarse al menos después de la primera semana y cumplir la regla de disociación albumino-citológica (cuenta de células menor a 50 por ul e incremento de los niveles de proteínas de acuerdo a los criterios de Brighton) buscando excluir otros diagnósticos (neuroinfección, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, carcinomatosis leptomeningea, linfoma, radiculitis por citomegalovirus, VIH, poliomiелitis, entre otras) (2) (9) (3) (4) Por otro lado los estudios de NC y EMG son necesarios para apoyar el diagnóstico, identificar el subtipo de SGB además de excluir otros padecimientos contemplados como diagnósticos diferenciales del SGB y posiblemente predecir un pronóstico. (24) (3) Diversos criterios neurofisiológicos han sido propuestos, aunque muchos de ellos comparten varias de sus características, siendo más consistentes los descritos por Van den Berg (29) (Tabla 1) Cabe mencionar que los hallazgos en los estudios de NC y EMG pueden ser normales al inicio del curso, sin embargo las anomalías son más consistentes hasta 2 semanas después de haber iniciado los síntomas (3), los subtipos de SGB que nos ayudan a discernir su posible mecanismo y predominio de afección son: desmielinizantes o axonal. La última se subdivide en dos tipos, neuropatía axonal motora aguda (AMAN, por sus siglas en inglés) y neuropatía axonal sensorio-motora aguda (AMSAN, por sus siglas en inglés). (1) Los patrones de progresión de estas variantes difieren entre ellas, debido a que en la variante AMAN la progresión suele ser más rápida con un nadir temprano, a diferencia con AIDP, en donde

suelen tener un curso prolongado y los pacientes deben ser monitoreados; en contraste con la recuperación aquellos pacientes con degeneración axonal tienden a cursar con una recuperación más prolongada que los pacientes con AIDP. (30) (31) En general las variantes axonales tienden a reportar un escenario de peor pronóstico, comparado con el fenotipo desmielinizante. (32)

El compromiso motor es evaluado habitualmente por la Calificación ordinal de debilidad muscular MRC (Medical Research Council, por sus siglas en ingles), donde la fuerza muscular se gradúa por un explorador en la que se puntúa de 0 a 5, siendo 0 la ausencia de contracción muscular (parálisis), 1 la contracción visible o palpable, 2 movimiento sin vencer la gravedad, 3 movimiento contra la gravedad, 4 debilidad (sin llegar a ser normal) y 5 la fuerza normal (33), realizando esta evaluación en cada articulación de las extremidades, obteniendo también una sumatoria de la calificación de las 4 extremidades, es decir, 15 puntos por cada extremidad cuando esta normal, con un total de 60 puntos, considerando mayor afección motora con un menor puntaje (34); con respecto a la severidad del SGB, clínicamente se puede determinar basándose en la puntuación de la escala de discapacidad de SGB que con mayor frecuencia se utiliza en los estudios de investigación, se describe en la tabla 5. (35)

Complicaciones del SGB

En el curso clínico del SGB, los pacientes pueden cursar con manifestaciones sistémicas que pueden llegar a comprometer la vida. En forma general las complicaciones más importantes son las presentadas a corto plazo, que incluyen la disfunción autonómica, alteraciones respiratorias, complicaciones asociadas a una respuesta inmune anormal postinfecciosa y otras. (Tabla 3)

De las mencionadas, las disautonomías son las más frecuentes presentándose en aproximadamente 2/3 partes de los casos. (4) Dentro de éstas podemos encontrar disfunción a distintos niveles. Las alteraciones cardiovasculares continúan prevaleciendo, se reportan en poco más del 60% y suelen ser transitorias y reversibles. (36) Los pacientes pueden presentar eventos de taquicardia que responden la mayor parte de las ocasiones a la administración de beta bloqueadores; las bradiarritmias rara vez ameritan el uso de atropina o la necesidad de colocación de marcapaso temporal. La variabilidad de la presión arterial se manifiesta con fenómenos de hipertensión y descenso de las cifras tensionales predominantemente en ortostatismo. (37) (38) (39)

Es importante considerar que el 5-10% de los pacientes con SGB fallecen, y que la falla autonómica puede ser la causa de la muerte. (40)

La hiponatremia es la alteración electrolítica mayormente identificada en alrededor de 15% de los casos. (41) Ésta puede ser secundaria a un estado de antidiuresis inapropiada asociándose a mayor severidad de la enfermedad y por ende un pronóstico desfavorable. (42) Las alteraciones autonómicas pueden alterar la homeostasis del sistema digestivo y urinario con síntomas como náusea, vómito, constipación intestinal, distensión abdominal y retención urinaria. (41)

Con baja frecuencia se han reportado cuadros de encefalopatía en 2 variantes principales: síndrome de encefalopatía posterior reversible y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, ambas se considera son secundarias a disfunción del sistema autonómico. (43) (44)

Como parte de la vigilancia y monitoreo de los pacientes, debe evaluarse la capacidad vital respiratoria, la frecuencia respiratoria, el esfuerzo inspiratorio, el reflejo tusígeno, entre otros.

La función respiratoria puede verse comprometida en la fase progresiva requiriendo de ventilación mecánica asistida en aproximadamente 20-30% de los casos. (28) Se agrega entonces mayor riesgo de procesos infecciosos como neumonía nosocomial y asociada a ventilación, atelectasias, así como también tromboembolismo venoso. (45) El tratamiento de soporte se vuelve un objetivo principal en el manejo de este tipo de pacientes.

Manejo terapéutico del SGB

El tratamiento del SGB se basa en dos líneas terapéuticas, el tratamiento inmunomodulador o inmunológico y los cuidados médicos generales que estarán ligados a la vigilancia de las posibles complicaciones y progresión de la enfermedad. (1)

El tratamiento inmunomodulador involucra principalmente a la inmunoglobulina humana (IgIV) y la plasmaferesis (PF) , ya que ambos por separado han demostrado eficacia en acelerar la recuperación y mejorar el desenlace, con evidencia suficiente en revisiones sistemáticas sin demostrar diferencia entre ambos tratamiento en la mejoría de la discapacidad a las 4 semanas, en la duración de la ventilación mecánica, mortalidad o discapacidad residual (46) , sin demostrar hasta ahora que la terapia combinada tenga mejores resultados, ni tampoco una segunda dosis de IgIV. (3) El régimen de tratamiento

de la igIV está basado en 0.4g/kg por día, por 5 días consecutivos. En cuanto a la plasmaferesis, en general se recomiendan 5 sesiones durante la PF durante dos semanas, sin embargo muchos centro prefieren el uso de la IgIV debido a su disponibilidad y buena tolerabilidad, aunque es más costosa que la PF. (24) (1) (3)

Los cuidados médicos generales están dirigidos al monitoreo de la función respiratoria, cardiaca y hemodinámica, que contribuyen a una vigilancia suficiente para prevenir o controlar las complicaciones. Otros cuidados adicionales son los dirigidos a la profilaxias de trombosis venosa profunda, el manejo de la disfunción vesical e intestinal, así como el inicio de rehabilitación temprana. Cuando el tratamiento sintomático es necesario debido al dolor en un grupo de pacientes, es pertinente considerar el uso de antiinflamatorios no esteroides, opiáceos u otros.(24) (3)

Pronóstico y relación con su severidad

El curso, la severidad y el pronóstico de este síndrome es variable, debido a diferentes factores ya comentados, por lo que es relevante dilucidar si hay biomarcadores asequibles y de fácil acceso ya que los peores desenlaces a corto plazo, se asocian con incremento en la mortalidad, mayor al 20% de los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva y un 5% de mortalidad global con el simple hecho de presentar esta entidad (14), aunque recordemos que dicha cifra se duplica en nuestro país. (10)

Sharsar et al., en 2003, (47) reportaron 5 factores predictores clínicos asociados a la asistencia ventilatoria: presentación hasta el ingreso menor a 7 días, incapacidad para mover el cuello o hombros, tos poco productiva, nervios faciales involucrados, arreflexia generalizada y capacidad vital forzada menor del 60% del valor predicho y elevación de enzimas hepáticas mostrando que el 85% de los pacientes requerían apoyo mecánico ventilatorio si cumplían por lo menos 3 de estas características.

Walgaard et al. en 2010 (34) reportó la integración de una score predictivo en donde evalúa 397 pacientes con SGB reportando la frecuencia de uso de ventilación asistida y relacionándolo con: 1) los días entre el inicio de la debilidad y su admisión a urgencias, 2) la calificación sumatoria de la MRC al ingreso y 3) la presencia debilidad facial y/o bulbar al ingreso hospitalaria, considerándose un modelo pronostico con una buena habilidad discriminativa (AUC 0.84). Con esta misma población en un análisis para determinar el pobre pronóstico para caminar a las 4 semanas, 3 y 6 meses reportó que las variables de reconocimiento temprano como la edad avanzada (>60 años), el antecedente de diarrea

previo al SGB y el bajo puntaje en la calificación ordinal de MRC utilizado a los 7 días de su ingreso se consideran de mal pronóstico funcional, con una sensibilidad 84-87% (48)

En consideración a lo anterior, hasta el día de hoy se han identificado algunas variables clínicas que pueden predecir de manera temprana grados de discapacidad severa del SGB, o bien la indicación de apoyo mecánico ventilatorio. Por otro lado, sabiendo que de manera específica, al afectar el sistema nervioso periférico, el LCR es una potencial fuente de biomarcadores (debido a que está en íntimo contacto con las raíces nerviosas, donde se pueden observar los cambios bioquímicos relacionados) (49) diversos autores lo han propuesto para su estudio como una alternativa más para identificar factores predictivos de severidad, desenlace, mortalidad, complicaciones, entre otras. (50) (51) Un ejemplo de esta tendencia, es el estudio realizado por Daniel B. DiCapua en 2015 en 35 pacientes, donde menciona que los niveles de micro proteínas en LCR se asocia a manifestaciones electromiografías y conductivas graves de manera directamente proporcional con estos hallazgos en LCR, sugiriendo de manera indirecta que existe un daño y permeabilidad de la barrera hematoencefálica, dentro de la fisiopatología (52). Se han clasificado académicamente y para fines de investigación estos marcadores bioquímicos asociados en este síndrome y se pueden dividir, en los de daño neuronal, de desmielinización, marcadores de daño axonal y citocinas inflamatorias.

Brettschneider J. et al, en el 2006 describe que los neurofilamentos son un biomarcador fiable en el pronóstico a mediano plazo en 48 días, medido con el puntaje de discapacidad MRSC, (Medical Research Source Council) con un punto de corte de >0.73 ng/ml, esto se debe a que estos neurofilamentos son parte importante de la estructura citológica de los axones largos mielinizados (53) (54) , además también se les atribuye a que contribuyen a diferenciar entre las variantes axonal y desmielinizante debido a que en la primera se encuentra elevado hasta 12 veces comparado con la desmielinizante (1.0 ng/ml vs 0.08 ng/ml, $p=0.05$) (55)

Otro marcador relevante descrito de daño neuronal es la enzima enolasa específica neuronal, esta enzima degrada el 2-fosfoglicerato en fosfoenol piruvato. En el SGB, se reporta que hay mayores niveles comparado con los controles (media de 9.4 vs 4.9 ng/ml) y se correlaciona con el pronóstico de acuerdo al grado de discapacidad por GBDS a largo plazo (56) Otros marcadores descritos son los marcadores inmunológicos, como las citocinas proinflamatorias que juegan un papel central en la respuesta inflamatoria desde

las interleucinas, las quimiocinas y el complejo de ataque a la membrana que involucra al complemento. (57) (55) (58)

La mayoría de estos marcadores en LCR previamente descritos, se han realizado con motivos de investigación y no son parte de la práctica clínica cotidiana, y lo más relevante, es que no todos los laboratorios cuentan con la capacidad para su medición. Sin embargo, reportes relativamente recientes han incluido al ácido úrico como un biomarcador relacionado con enfermedades neurológicas degenerativas. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, mediado por la enzima xantina oxido-reductasa que es una flavoproteína capaz de degradar las xantinas en urato monosódico. Este metabolito ha sido relacionado últimamente con enfermedades inflamatorias, inclusive a nivel neurológico de tipo desmielinizante; como la esclerosis múltiple y SGB. (59) (60) (61) Beker et al (60) en el año 2004 realizó un estudio exploratorio sobre las cifras de urato y alantoina en LCR en padecimientos neurológicos de carácter inflamatorio, incluyendo 26 pacientes controles (portadores de migraña o cefalea tensional) 18 pacientes con SGB, 11 con parálisis facial periférica, 18 con esclerosis múltiple y 15 con meningitis bacteriana, encontrando que las cifras de uratos en los sujetos controles permanecían constantes, detectando cifras cercanas al 10-15% de las cifras séricas, sin embargo este no fue el comportamiento en los pacientes con SGB, en los cuales se reportó un incremento moderado SGB en comparación con sujetos controles (10 – 30 uM vs 50uM), sin realizar alguna asociación adicional con otras variables clínicas, neurofisiológicas, bioquímicas o de pronóstico. Después de estos hallazgos estudios posteriores no han considerado la medición de este biomarcador en sujetos con SGB. (62) (50)

El ácido úrico ha sido centralmente estudiado en un contexto de factor de riesgo para la enfermedad, pero no como marcador pronóstico ni en corto o largo plazo. Específicamente, existen reportes previos que vinculan al ácido úrico con el proceso inflamatorio desmielinizante del Guillain Barre, teniendo un estudio previo en que no muestra relación relevante en los niveles de ácido úrico en suero de estos pacientes y los controles, sin embargo; si existió diferencia significativa en los niveles aumentados en líquido cefalorraquídeo comparado con los controles al momento del diagnóstico. (60) Esta ausencia de información de factores predictores de severidad a corto plazo, hacen que sea relevante la búsqueda de biomarcadores confiables que puedan ayudar a pronosticar el desenlace de estos pacientes. Por lo tanto, esta investigación se basó en determinar si los niveles de ácido úrico en LCR y en suero tienen un papel pronóstico a nivel intrahospitalario

en el pronóstico de estos pacientes, para identificar el grupo de alto riesgo en estos pacientes aunado a los factores clínicos previamente descritos.

Existen variables clínicas que nos pueden ayudar a predecir en cierta forma la severidad y el pronóstico de la enfermedad sin embargo debido a que se trata de un padecimiento con componente inflamatorio existen diversas interrogantes acerca de aquellos posibles marcadores directos o indirectos que de manera temprana puedan delimitar grupos de riesgo. Es por ello que es relevante dilucidar en la búsqueda de biomarcadores asequibles de fácil acceso para los médicos clínicos en la práctica médica cotidiana, sin intervenir en el abordaje diagnóstico y/o terapéutico de los pacientes, haciendo uso sólo de los datos clínicos y de laboratorio obtenidos, pretendiendo evaluar la relación entre las variables clínicas y de laboratorio de ingreso, como la concentración de ácido úrico en suero y líquido cefalorraquídeo en nuestra población de pacientes con SGB, buscando obtener resultados favorables que puedan proponerse como un biomarcador de bajo costo, fácil acceso y alta disponibilidad.

En caso de encontrar diferencia entre los niveles séricos de ácido úrico en LCR en los pacientes se podrá evaluar su utilidad pronóstica en nuestros pacientes, ayudando al clínico en su labor asistencial y generando una posible nueva línea de investigación en la Unidad.

Por ende, el objetivo central de este estudio fue determinar las cifras de ácido úrico séricas y en LCR en sujetos con diagnóstico de SGB hospitalizados en el HE CMN SXXI, IMSS. Objetivos secundarios fueron describir las características clínicas y sociodemográficas de los sujetos con SGB. Clasificar a los sujetos con SGB de acuerdo a la variante neurofisiológica. Clasificar a los sujetos con SGB de acuerdo a la variante fenotípica clínica. Describir los hallazgos de laboratorio de ingreso en los sujetos con SGB y finalmente comparar las cifras de ácido úrico séricas y en LCR en sujetos con SGB y los controles.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño del estudio

Se planea realizar un estudio descriptivo de cohorte prospectiva de casos incidentes de los pacientes que sean hospitalizados en el Centro Médico Nacional Siglo XXI durante febrero 2019 a julio 2019. Pacientes portadores del Síndrome de Guillain Barre diagnosticados por primera vez (por parte de un Neurólogo clínico) bajo los criterios actuales de la NINDS (Asbury, 1990) que ingresen vía admisión continua, ya sea enviados de otro hospital o por motivo de urgencias e ingresen al Servicio de Neurología o

Medicina Interna del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en la Ciudad de México. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: que sean mayor a 18 años de edad, que acepten participar en el protocolo de estudio, firmando el consentimiento informado de manera voluntaria, en el caso de limitación de lenguaje o actividad motriz, que el familiar responsable acepte de manera voluntaria la participación firmando el consentimiento informado, Pacientes que cuenten con niveles séricos de ácido úrico al ingreso, obtenida por flebotomía. Pacientes que sean candidatos a Punción lumbar como parte del abordaje diagnóstico hospitalario de SGB. Criterios de exclusión: los pacientes con Infección por VIH documentada, paciente con neuroinfección (meningitis o encefalitis) o enfermedad autoinmune, tratamiento con hiperuricemiantes, diagnóstico de urolitiasis, enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal, pacientes con diagnóstico de hiperuricemia y sujetos que no acepten participar en el estudio. Criterios de eliminación: sujetos que voluntariamente pidan retirarse del protocolo de estudio, sujetos que durante su hospitalización se concluya en un diagnóstico diferencial de SGB y paciente que no requiera punción lumbar o no la acepte durante su hospitalización.

Procedimientos clínicos y de laboratorio:

En cuanto el paciente sea recibido en Urgencias se solicita la valoración de Neurología y los residentes notificaron al Dr. Mora, residente de Medicina Interna, y a la Dra. Calderón, médico de Neurología para solicitar su consentimiento informado.

Se tomaron muestras para la determinación de ácido úrico en sangre y líquido cefalorraquídeo cuando el paciente ingrese. La toma de sangre y líquido cefalorraquídeo es parte de los procedimientos habituales que se hacen en los pacientes con la patología estudiada, los investigadores únicamente tomarán 2ml de sangre y 2ml de líquido cefalorraquídeo para el estudio de los parámetros a evaluar. Si al paciente no se le realiza punción lumbar durante la hospitalización se eliminó del estudio.

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron seguidos durante la hospitalización y hasta el egreso para registrar su evolución, estudio neurofisiológico y posibles complicaciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Toda la información obtenida se almacenó en una base de datos electrónica en el programa de Excel. Los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows.

Se realizó un análisis inicial de Kolmorov-Smirnov para determinar si las variables tienen distribución normal. Para la descripción de las variables dicotómicas, nominales y ordinales se utilizaron proporciones y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se utilizarán promedios con desviación estándar en caso de demostrar normalidad en la distribución, o medianas con intervalos intercuartiles en caso de que la distribución sea libre.

Para la descripción de la variable en estudio se analizará en medidas de tendencia central, además se realizó un análisis bi-variado separando los grupos en leve, moderado y grave para lo cual se analizará con ANOVA o su equivalente no paramétrico de acuerdo a la normalidad de los datos. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson/Spearman para evaluar la variabilidad de las concentraciones de ácido úrico con respecto a otras variables. En caso de encontrar diferencias significativas en el desenlace primario se valorará la realización de análisis multivariado. Se fijará un valor de significancia en $p < 0.05$, todos los análisis se realizarán a dos colas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Esta investigación se consideró de riesgo mínimo 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. Además de que el presente proyecto se ajusta 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. Se le asignó a cada paciente un número, el cual se utilizó para la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio; los datos personales se mantuvieron en una base de datos que solo tendrán acceso los investigadores, con lo cual se garantizara la confidencialidad de la información.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

El presente estudio no requirió financiamiento, dado que la unidad contó con la infraestructura para realizar los análisis comentados, además de que no realizamos ninguna intervención fuera del abordaje que habitualmente recibe el paciente con este tipo de diagnósticos.

Los investigadores participantes laboran en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Resultados:

Durante este periodo un total de 12 pacientes con síndrome de Guillain Barré fueron reclutados, que cumplieron los criterios inclusión. La recolección de la muestra se vio limitada debido a que varios pacientes ingresados con el diagnóstico de interés no fueron puncionados por no tener duda diagnóstica, lo que es una limitante del estudio.

De los pacientes incluidos se resumen los datos demográficos en la tabla 1.

Debido a la poca muestra incluida no fue posible realizar el análisis inferencial programado en el protocolo; por lo que se decidió a manera de análisis exploratorio seleccionar un grupo control de pacientes en los que habitualmente se realiza punción lumbar para hacer un análisis comparativo. Los pacientes se parearon en relación 1:1 por edad y género de la muestra de pacientes incluidos con Guillain Barre.

Los diagnósticos de los pacientes del grupo control son: encefalitis descartada en 7 pacientes (58.3%), hidrocefalia normotensa del adulto en 2 (16.75%), hipertensión intracraneana idiopática en 2 (16.7%) y sospecha de encefalitis autoinmune en 1 (8.3%) la cual también fue descartada.

Las características demográficas principales fueron analizadas y sintetizadas en la tabla 1. No se observó diferencias estadísticamente significativas entre los casos y sus respectivos controles en sexo (mujeres 25% (3) vs 50% (6) $p=0.4$), ni en edad (50.5 (44-56.2) vs 45.5 (38–53.2) $p=0.37$), ni en las enfermedades crónico degenerativas como diabetes 8.3% (1)vs 16.6% (2) $p= 1.0$, hipertensión 33% (4) vs 50% (6) $p=0.68$ y tabaquismo 25% (3) vs 16% (2) $p= 1.0$, resto de las características demográficas no fueron significativas y por ende no fueron presentadas.

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Variable	Casos (n=12)	Control (n=12)	Valor de <i>p</i>
Sexo - Mujeres, n (%)	3 (25)	6 (50)	0.4*
Edad (mediana), años	50.5 (44-56.2)	45.5 (38-53.2)	0.37+
Diabetes mellitus -Si, n (%)	1 (8.3)	2 (16.7)	1.0*
Hipertensión arterial -Si, n (%)	4 (33.3)	6 (50)	0.68*
Tabaquismo -Si, n (%)	3 (25)	2 (16.7)	1.0*

*Prueba exacta de Fisher, + U de Mann Whitney, P significativa < 0.05

Posteriormente, reportamos las características clínicas y electrofisiológicas los pacientes con Guillain Barre, destacando que 5 pacientes correspondiente al 42% de los casos presentaron la variedad clínica de patrón desmielinizante (AIDM) y de esos 2 pacientes (16.7%) presentó la variedad de Miller-Fisher. El resto de los casos, el 58% de los pacientes, presento variedad axonal (AMAN). De estos, es relevante que solo el 16% de los pacientes ameritó estancia en UCI por presentar afección bulbar que requirió apoyo mecánico ventilatorio y ambos fueron con patrón desmielinizante.

En este tenor, también fueron analizadas las variables bioquímicas en suero y LCR de los pacientes con Guillain Barre y sus controles y sus características son descritas en la tabla 2. Presentamos que no hubo diferencia significativa en este rubro a nivel de ácido úrico sérico comparado con los controles (4.2 mg/dl vs 4.0 mg/dl). Destaca que únicamente hay diferencia significativa en la variable de niveles de proteínas en LCR con mediana en 65 mg/dl vs 27.5 mg/dl ($P < 0.001$). Sin embargo, el resto de los parámetros como lactato (32 vs 34 mmol/dl, $p = 0.51$), DHL (18.5 vs 19, $p = 0.35$) y finalmente el ácido úrico (0.3 vs 0.55 ng/dl, $p = 0.24$), no tuvieron significancia estadística cuando fueron sometidos a las pruebas estadísticas.

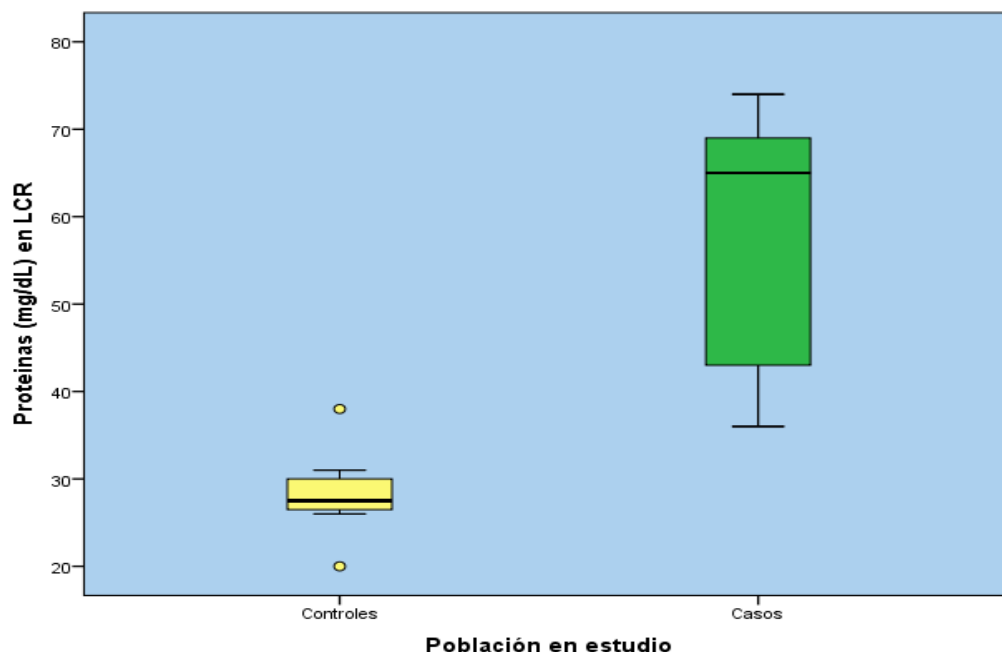
Tabla 2. Comparación de las concentraciones de Proteínas, DHL, Lactato y ac. Úrico en LCR y suero en los casos y controles.

Variable	Casos (n=12)	Control (n=12)	Valor de p
Proteínas en LCR mg/dl, mediana (rango)	65 (41.5-69.5)	27.5 (26.2-30)	< 0.001
DHL en LCR UI/dl, mediana (rango)	18.5 (16.2 - 20.7)	19 (16.5 – 22.8)	0.35*
Lactato en LCR, mmol/l, mediana (rango)	32 (30.2 – 36.2)	34 (29 – 57.5)	0.51*
Ácido úrico en LCR mg/dl, mediana (rango)	0.3 (0.2 – 0.57)	0.55 (0.4 – 4.0)	0.24*
Ácido úrico sérico mg/dl, mediana (rango)	4.2 (3.3 – 4.9)	4.00(3.0 -5.2)	0.8*

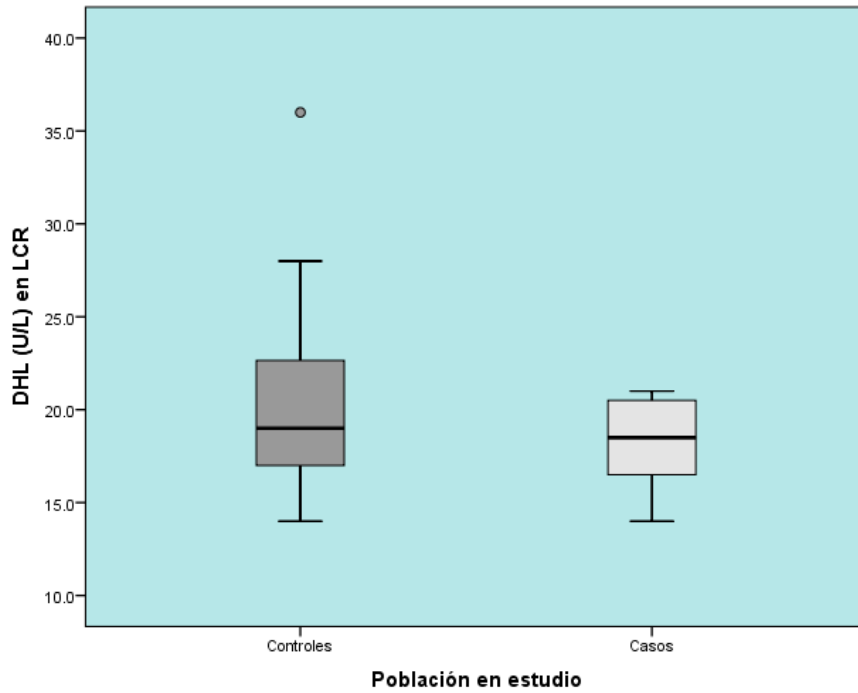
* Prueba U de Mann Whitney, P significativa < 0

Además de realizamos graficas de cajas y bigotes para destacar los valores de los parámetros bioquímicos previamente descritos sin encontrar diferencias significativas y se presentan como los valores de proteínas de LCR como figura 1, DHL como figura 2, lactato como figura 3 y al final el ácido úrico como figura 4 en LCR y figura 5 en niveles séricos .

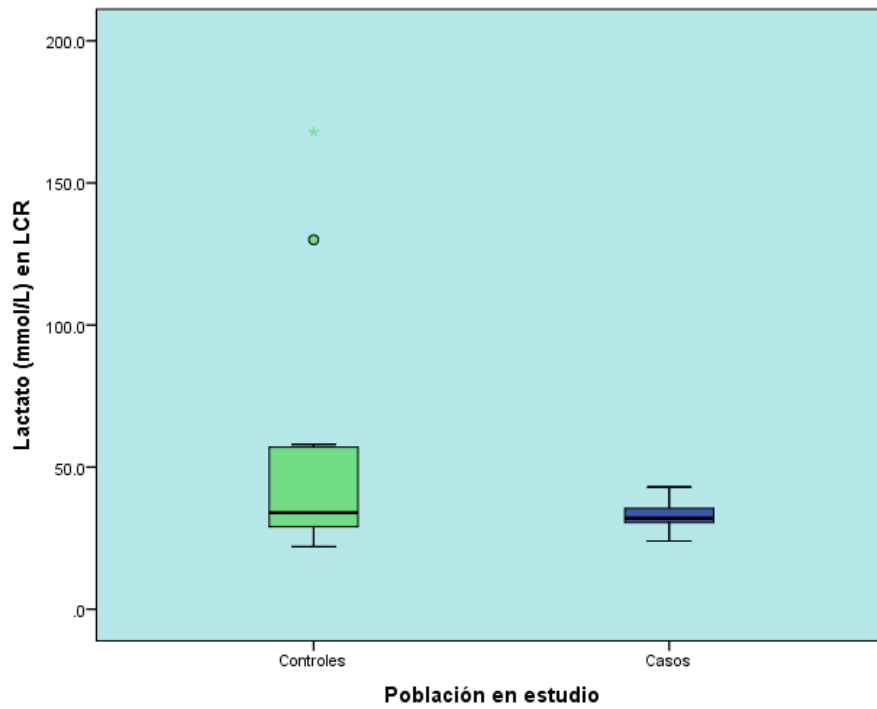
Grafica 1. Comparación de las cifras de proteínas en LCR en la población en estudio (casos n=12, controles n=12)



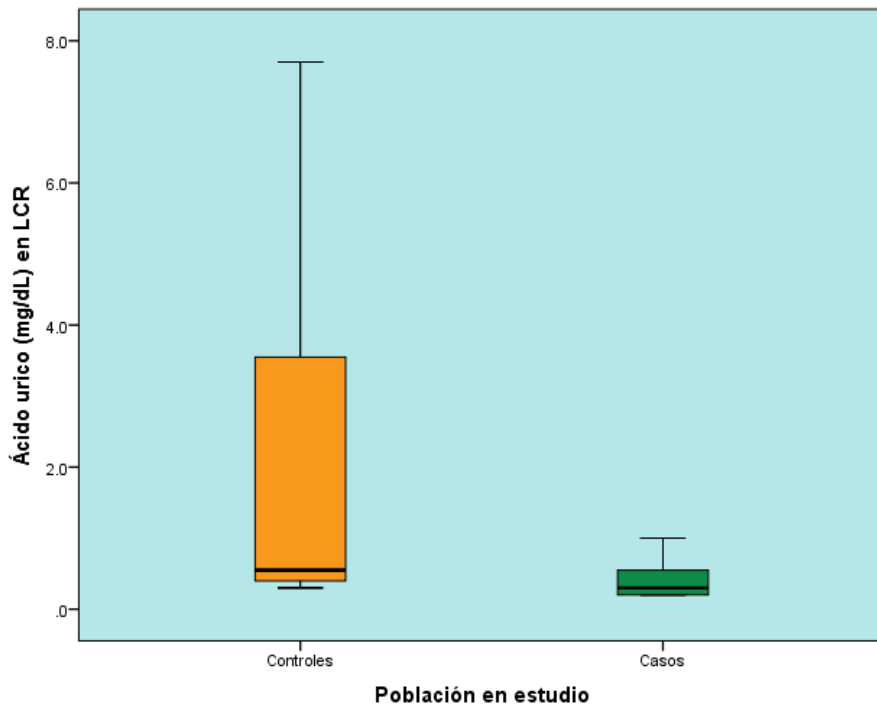
Grafica 2. Comparación de las cifras de DHL en LCR en la población en estudio (casos n=12, controles n=12)



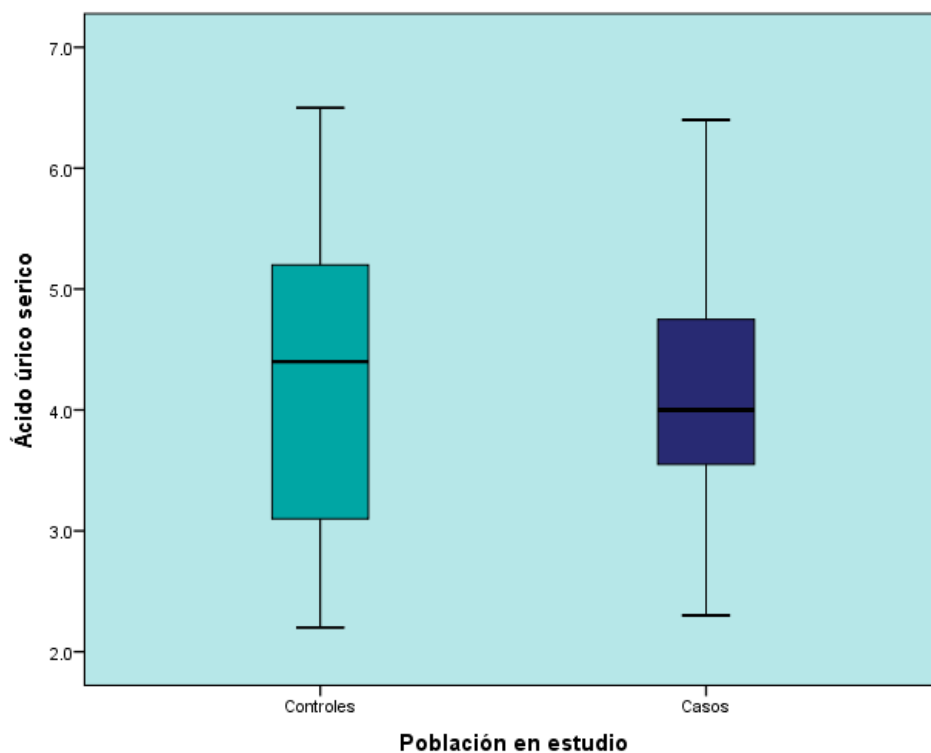
Grafica 3. Comparación de las cifras de lactato en LCR en la población en estudio (casos n=12, controles n=12)



Grafica 4. Comparación de las cifras de ácido úrico en LCR en la población en estudio (casos n=12, controles n=12)



Grafica 5. Comparación de las cifras de ácido úrico en suero en la población en estudio (casos n=12, controles n=12)



DISCUSIÓN.

En este estudio pretendimos demostrar si existe relación entre los niveles de ácido úrico en LCR en pacientes con síndrome de Guillain Barré como probable marcador alternativo de diagnóstico, sin encontrar diferencias significativas en el grupo control. A pesar de que es una enfermedad relativamente infrecuente con prevalencia en nuestra región cercana 1.11 por cada 100,000 personas-año, genera gran impacto entre los clínicos, ya que presenta en la mortalidad cercana al 10% y hospitalizaciones prolongadas en nuestro país mayor a 8 días con complicaciones en más de 30%, además de alta tasa de discapacidad en corto, mediano y largo plazo (3) y no contamos con estudios bioquímicos alternos (48).

Dentro de las características clínicas contrastamos que fue más prevalente la variante desmielinizante hasta en 41% de los pacientes estudiados comparado con los otros reportes previos que refieren que la principal variante es el tipo axonal. Además, encontramos un mayor índice de pacientes que requieren UCI en 16% de los pacientes y ambos presentaron variedad (AIDM). Durante el seguimiento intrahospitalario no reportamos defunciones en este estudio.

A pesar de que existen criterios clínicos establecidos con un buen desempeño para realizar diagnóstico y otros con intención pronóstica, desafortunadamente no existen criterios específicos que nos ayuden a discriminar a corto plazo de otras enfermedades neurológicas ni las complicaciones en agudo. Por ejemplo, en un estudio relativamente reciente realizado en Alemania Walgaard et al. en 2010 (34) reportó la integración de un score predictivo en donde evalúa 397 pacientes con SGB reportando la frecuencia de uso de ventilación asistida y relacionándolo con: 1) los días entre el inicio de la debilidad y su admisión a urgencias, 2) la calificación sumatoria de la MRC al ingreso y 3) la presencia debilidad facial y/o bulbar al ingreso hospitalaria, considerándose un modelo pronóstico con una buena habilidad discriminativa (AUC 0.84), lo cual muestra un desempeño pero tiene poco valor en pacientes si no presentan esa afección al ingreso, ya que en muchos casos lo pueden desarrollar durante su estancia hospitalaria como es el caso de 16% de nuestros pacientes(48).

Es importante mencionar, que existe una fuerte tendencia actualmente de buscar nuevos biomarcadores confiables en LCR, debido a que es un santuario inmunológico, en enfermedades inflamatorias desmielinizantes con contexto autoinmune. Desafortunadamente la mayoría de los estudios fueron realizados con motivo de investigación y los biomarcadores no son asequibles. Por ende, en nuestro estudio lo realizamos con tres variables bioquímicas ampliamente utilizadas como DHL, Lactato y centralmente el ácido úrico, sin encontrar diferencias significativas en ningún parámetro entre los pacientes y los controles y en un análisis posterior, no incluido en el presente, sin diferencias entre los pacientes con diferentes grados de severidad y con diferente tipo de afección.

Esto realmente se puede deber a varios aspectos, a pesar de que Becker realizo un estudio en 18 pacientes, el observo un incremento en estos niveles de ácido úrico, no menciona las variables clínicas además de que los controles también tenían enfermedades inflamatorias en los cuales se reportó un incremento moderado SGB en comparación con sujetos controles (10 – 30 uM vs 50uM), y aun así resulta contrario a nuestros hallazgos, sugiriendo que en el síndrome Guillain Barre puede producir un desequilibrio el metabolismo de los uratos procedente de las células inmunológicas del SNC y esto arroje resultados en valores anormales. En este contexto, a pesar de no tener significancia estadística podemos observar cierta tendencia hacia la disminución de los niveles de ácido úrico en LCR de los

casos, sin embargo, imposible de hacer evidente estadísticamente debido a los amplios intervalos detonados por el tamaño de muestra.

Por otro lado, en el análisis sérico del ácido úrico, reportamos que no encontramos alteraciones en los pacientes con SGB, además de tampoco encontrar en los análisis comparativos con los controles. Es interesante mencionar que los niveles de ácido úrico a nivel sérico también fueron estudiados en pacientes con enfermedades desmielinizantes como marcador relacionado y como marcador de actividad en solo un estudio previo realizado por Dujmovic, comparando 30 pacientes con esclerosis múltiple, contra 20 pacientes con enfermedades no inflamatorias, reportando que hubo diferencia significativa tanto en suero como en LCR. Recordando que el ácido úrico es un marcador indirecto de inflamación debido a que traduce la actividad de la xantina oxidasa, que es directamente responsable del estrés oxidativo en los órganos. De hecho, la actividad de la enzima se asocia como una de las principales fuentes de estrés oxidativo. De hecho, recientemente se considera como “alarmina” en múltiples vías activadoras de los receptores de reconocimiento de señales de daño (DAMPs por sus siglas en inglés), esto hace que promuevan un estado inflamatorio que puede cronificarse. Ante los hallazgos previamente descritos últimamente se describe que tal vez los niveles de ácido úrico en LCR son reflejo de los niveles de ácido úrico en sangre, como moléculas que logran traspasar la barrera hematoencefálica. Por ende, sino hay niveles anormales en suero, probablemente se traduzca en el LCR.(63). Sin embargo, el número de pacientes incluidos en nuestro estudio fue bastante pequeño. Suponemos que estadísticamente se pudieron haber obtenido resultados significativos en otro contexto como probablemente en un periodo más largo de reclutamiento.

Hay que tener en mente, que este estudio tiene varias limitaciones, empezando por el tamaño de la muestra, ya que es insuficiente para una conclusión absoluta además de que no tuvimos el número de pacientes con los diferentes tipos de Guillain Barre que ameritaron UCI para poder aplicar pruebas estadísticas apropiadas. Además de que no realizamos seguimiento posterior a su egreso hospitalario, con búsqueda de complicaciones a mediano y largo plazo como discapacidad o muerte. Otras mediciones de parámetros bioquímicos no fueron realizadas en LCR. Por ende, este estudio debe ser tomado con la medida correspondiente.

CONCLUSIÓN.

No encontramos diferencia significativa entre los niveles de los biomarcadores previamente descritos como DHL, Lactato y centralmente de ácido úrico en LCR entre los pacientes con SGB y los controles sin enfermedades inflamatorias a nivel de SNC.

Sin embargo, existe plausibilidad biológica y clínica previamente descrita en estudios recientes de que las enfermedades inflamatorias podrían alterar los niveles de ácido úrico con desequilibrio en su metabolismo.

Evidentemente consideramos que los alcances y resultados del estudio son limitados, pero puede ser considerado como un estudio piloto en vías de que incrementemos el tamaño de la muestra y podría utilizarse como un posible marcador de SGB o quizá incluso apostándose a la gravedad, situaciones que abre la puerta para formular nuevos protocolos de investigación con el diseño ideal para evaluar ahora este parámetro tanto como diagnóstico como para factor pronóstico, línea que hasta ahora no se ha estudiado en este tipo de población.

REFERENCIAS

1. Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(1):96–101. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997216302178>
2. Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):467–79.
3. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717–27.
4. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(8):469–82.
5. Rocha MSG, Brucki SMD, Carvalho AA de S, Lima UWP. Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2004;62(1):33–7.
6. Rantala H, Uhari M, Niemelä M. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child* [Internet]. 1991;66(6):706-8-9. Available
7. van Koningsveld R, Rico R, Gerstenbluth I, Schmitz PI, Ang CW, Merkies IS, et al. Gastroenteritis-associated Guillain-Barre syndrome on the Caribbean island Curacao. *Neurology*. 2001;56(11):1467–72.
8. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):150–63.
9. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *Neuroepidemiology*. 2011. p. 123–33.
10. Domínguez-Moreno R, Tolosa-Tort P, Patiño-Tamez A, Quintero-Bauman A, Collado-Frías DK, Miranda-Rodríguez MG, et al. Mortalidad asociada al diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré en adultos ingresados en instituciones del sistema sanitario Mexicano. *Rev Neurol*. 2014;58(1):4–10.
11. Nyati KK, Nyati R, Nyati KK, Nyati R. Role of *Campylobacter jejuni* infection in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome: an update. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013;2013:852195. Available from:
12. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk M a, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998;51(4):1110–5.
13. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet*. 2016;387(10027):1531–9.
14. Tam CC, Rodrigues LC, Petersen I, Islam A, Hayward A, O'Brien SJ. Incidence of Guillain-Barre syndrome among patients with *Campylobacter* infection: a general

- practice research database study. *J Infect Dis*. 2006;194(1):95–7.
15. Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barre syndrome. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1998;11(3):555–67.
 16. Haber P. Guillain-Barré Syndrome Following Influenza Vaccination. *Jama* [Internet]. 2004;292(20):2478.
 17. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):939–50.
 18. Man JK, Malotka J, Kawakami N, Derfuss T, Khademi M, Olsson T, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology*. 2012;79(23):2241–8.
 19. Winer JB. Guillain-Barré syndrome: Clinical variants and their pathogenesis. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2011;231(1–2):70–2.
 20. Halstead SK, Zitman FMP, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain*. 2008;131(5):1197–208.
 21. McGonigal R, Cunningham ME, Yao D, Barrie JA, Sankaranarayanan S, Fewou SN, et al. C1q-targeted inhibition of the classical complement pathway prevents injury in a novel mouse model of acute motor axonal neuropathy. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2016;4:23.
 22. Kuitwaard K, Van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC, Van Doorn PA. Recurrent Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):56–9.
 23. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and miller fisher syndromes - New diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(9):537–44.
 24. Fujimura H. The Guillain-Barré syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:383–402.
 25. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(24):2294–304. Available from:
 26. Winer JB. An update in guillain-barré syndrome. *Autoimmune Dis*. 2014;2014.
 27. Asbury a K, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S21–4.
 28. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* [Internet]. 2014;137(1):33–43.
 29. Van den Bergh PYK, Piéret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;29(4):565–74.
 30. Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Kanesaka T, Koga M, et al. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2005;64(5):856–60.
 31. Hiraga A, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Kuwabara S. Differences in patterns of progression in demyelinating and axonal Guillain-Barré syndromes. *Neurology*.

2003;61(4):471–4.

32. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: Concepts and controversies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;12(12):1180–8.
33. Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, Millikan C, Windebank AJ, Dyck PJB, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(2):158–73.
34. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, Van Koningsveld R, Garssen MJP, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010;67(6):781–7.
35. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. CONTROLLED TRIAL OF PREDNISOLONE IN ACUTE POLYNEUROPATHY. *Lancet*. 1978;312(8093):750–3.
36. Flachenecker P, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* [Internet]. 1997;42(2):171–9.
37. Mukerji S, Aloka F, Farooq MU, Kassab MY, Abela GS. Cardiovascular Complications of the Guillain-Barré Syndrome. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009;104(10):1452–5.
38. Patel MB, Goyal SK, Punnam SR, Pandya K, Khetarpal V, Thakur RK. Guillain-Barré Syndrome with asystole requiring permanent pacemaker: A case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:1–4.
39. Zhang Q, Gu Z, Jiang J, Bai X, Feng Y, Huang Z, et al. Orthostatic hypotension as a presenting symptom of the Guillain- Barré syndrome. *Clin Auton Res*. 2010;20(3):209–10.
40. Souayah N, Nasar A, Suri MFK, Qureshi AI. National Trends in Hospital Outcomes Among Patients with Guillain-Barré Syndrome Requiring Mechanical Ventilation. *J Clin Neuromuscul Dis* [Internet]. 2008;10(1):24–8.
41. Anandan C, Khuder S, Koffman B. Prevalence of Autonomic Dysfunction in Hospitalized Patients with Guillain- Barre Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012;1–13.
42. Jose J, Gafoor VA. Guillain-Barre syndrome and SIADH. [Neurology. 2011] - PubMed result. 2011;3–7.
43. Chen A, Kim J, Henderson G, Berkowitz A. Posterior reversible encephalopathy syndrome in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2015;22(5):914–6.
44. Wei DY, Kao J, Wu TY, Pereira JA, Anderson NE, Alan Barber P. Reversible cerebral vasoconstriction in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci*. 2015;22(7):1201–2.
45. Mbbs MIA, Ferna ER. Original Contributions Mechanical Ventilation in Patients With Guillain-Barre ´ Syndrome. 2006;1403–7.
46. Rac H, Av S, Pa VD. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (Review). 2015;(9).
47. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphael J-C. Early predictors of mechanical

- ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31(1):278–83.
48. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology [Internet]*. 2011;76(11):968–75.
 49. Bersano A, Fiorini M, Allaria S, Zanusso G, Fasoli E, Gelati M, et al. Detection of CSF 14-3-3 protein in Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 2006;67(12):2211–6.
 50. Brettschneider J, Petzold A, Süssmuth S, Tumani H. Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome - Where do we stand? *J Neurol.* 2009;256(1):3–12.
 51. Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tumani H. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(2):143–8.
 52. Dicapua DB, Lakraj AA, Nowak RJ, Robeson K, Goldstein J, Patwa H. Protein Levels and Electrophysiologic Abnormalities in Guillain – Barre. 2015;6510.
 53. Petzold A, Keir G, Green AJE, Giovannoni G, Thompson EJ. A specific ELISA for measuring neurofilament heavy chain phosphoforms. *J Immunol Methods.* 2003;278(1–2):179–90.
 54. Petzold A, Hinds N, Murray NM, Hirsch NP, Grant D, Keir G, et al. CSF neurofilament levels: a potential prognostic marker in Guillain-Barre syndrome 2. *Neurology.* 2006;67(1526–632X (Electronic)):1071–3.
 55. Kieseier BC, Tani M, Mahad D, Oka N, Ho T, Woodroffe N, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: A central role for IP-10. *Brain.* 2002;125(4):823–34.
 56. Mokuno K, Kiyosawa K, Sugimura K, Yasuda T, Riku S, Murayama T, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase and S-100b protein in Guillain-Barre syndrome. *Acta NeurolScand.* 1994;89(0001–6314 (Print)):27–30.
 57. Press R, Pashenkov M, Jin JP, Link H. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol.* 2003;23(4):259–67.
 58. Kastenbauer S, Koedel U, Wick M, Kieseier BC, Hartung HP, Pfister HW. CSF and serum levels of soluble fractalkine (CX3CL1) in inflammatory diseases of the nervous system. *J Neuroimmunol.* 2003;137(1–2):210–7.
 59. Stover JF, Lowitzsch K, Kempfski OS. Cerebrospinal fluid hypoxanthine, xanthine and uric acid levels may reflect glutamate-mediated excitotoxicity in different neurological diseases. *Neurosci Lett.* 1997;238(1–2):25–8.
 60. Becker BF, Kastenbauer S, Ködel U, Kiesl D, Pfister HW. Urate oxidation in CSF and blood of patients with inflammatory disorders of the nervous system. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2004;23(8–9):1201–4.
 61. Fairbanks LD, Harris JC, Duley JA, Simmonds HA. Nucleotide degradation products in cerebrospinal fluid (CSF) in inherited and acquired pathologies. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2004;23(8–9):1185–7.
 62. Illes Z, Blaabjerg M. Cerebrospinal fluid findings in Guillain-Barré syndrome and

chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies [Internet]. 1st ed. Vol. 146, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2017. 3-20 p.

63. Scott GS, Hooper DC. The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology. *Medical Hypotheses* 2001;56:95–100.