



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA  
Manuel Velasco Suarez**

***Frecuencia de deficiencia de vitamina-D en  
pacientes con Síndrome de Guillain-Barré.***

***TESIS***

**QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:  
NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. ALEJANDRO JESÚS LÓPEZ PIZANO**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ**



Ciudad Universitaria, CD. MX., julio de 2023.



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.



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIROGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

---

**DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ**  
**TUTOR DE TESIS**

---

**DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS**  
**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA**

## ÍNDICE

<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>2</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>6</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>7</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>7</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>13</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>13</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>14</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>20</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>21</b>

## MARCO TEÓRICO

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la polineuropatía inflamatoria aguda más frecuente en el mundo, presenta una incidencia de 0.89 a 1.89 casos por 100 000 habitantes, 75% de los casos están precedidos por un cuadro infeccioso y el agente más frecuentemente relacionado es *Campilobacter jejuni* (relacionando a la variante electrofisiológica axonal). Varios estudios han encontrado un incremento lineal en la incidencia de SGB con la edad, los hombres son 1.5 más veces afectados que las mujeres (1,2).

En Europa y Norteamérica la variante más frecuente es ADIP, causante de más del 90% de los casos, mientras que en China Japón, Bangladesh y México la variante más frecuente es AMAN, en el 30-60%. Electrofisiológicamente el SGB presenta dos variantes clásicas: polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (AIDP) y neuropatía axonal motora aguda (AMAN), el primero es una forma sensitivo-motora acompañada más frecuentemente de afectación de nervios de cráneo, disautonomías y dolor; se caracteriza electrofisiológicamente por un mecanismo desmielinizante, en contraste con la variante AMAN que afecta exclusivamente al nervio motor, usualmente con una progresión más rápida y con una recuperación más lenta mediada por daño axonal, esta forma es más frecuentemente asociada a infección por *Campilobacter jejuni* (1-4).

### Patogenia

La patogenia de la enfermedad está asociada a mimetismo molecular entre los lipopolisacáridos de la bacteria y algunos gangliósidos en el nervio periférico. Se ha demostrado en la variante axonal, que los anti-GM1 y los Anti-GQ1B se unen al nervio periférico (región nodal y paranodal), en la mielina paranodal y unión neuromuscular; después de esta unión los anticuerpos activan la cascada del complemento, resultando en formación de complejos de ataque a la membrana, disrupción de canales de sodio en el nodo de Ranvier y disrupción de la arquitectura de éste, seguido de flujo de calcio que desencadena daño neuronal y glial. Los anticuerpos relacionados a las variantes axonales son: anti -GM1, anti-GM1b, anti-GD1a y GalNac-GD1a, para la variante AIDP no se ha identificado algún anticuerpo específico (1,2).

### Presentación clínica

Clínicamente la variante más frecuente es la sensitiva-motora, donde existe un claro involucramiento de fibras motoras y sensitivas. Otra variante clínica, es la motora pura, donde se presentan exclusivamente síntomas motores, pero estudios sugieren que también puede haber involucramiento de fibras sensitivas pequeñas. Existen formas localizadas de SGB y se distinguen por el involucramiento de distintos grupos musculares o nervios; por ejemplo, diplejía facial con parestesia y la variante faringo-cervico-braquial que se caracteriza por debilidad aguda de la

orofaringe, cuello y músculos del hombro; ésta representa una forma localizada de la variante axonal de SGB (2,5).

Para valorar clínicamente la severidad de un paciente con SGB se utiliza la escala de Hughes, clasifica a los pacientes: 0 sanos, 1 síntomas menores, pero son capaces de correr, 2 capaces de caminar 10 metros sin asistencia, pero no son capaces de correr, 3 capaces de caminar 10 metros en un espacio abierto con ayuda, 4 en silla de ruedas o confinado en cama, 5 requiere asistencia respiratoria y 6 muerte. Otra escala utilizada es la escala MRC score que puntúa la fuerza de los siguientes músculos: deltoides, bíceps, tríceps, extensor de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior, teniendo una escala de 0-60 puntos (1).

La evolución clínica del SGB se caracteriza por la instauración de debilidad rápidamente progresiva que afecta de manera simétrica tanto extremidades superiores e inferiores, entre 0-4 semanas; la mayoría de los pacientes llega a su nadir a las dos semanas. Se acompaña en el 50% de los casos con afectación de nervios del cráneo, siendo el nervio facial el más frecuentemente afectado; otros nervios craneales que se afectan son el IX y X. En el 30-40% se presentan disautonomías, como son las cardiovasculares (variabilidad en la tensión y/o frecuencia cardíaca), disfunción de esfínteres o alteraciones pupilares. 30% de los pacientes con SGB presentan debilidad de músculos respiratorios, requiriendo de ventilación mecánica invasiva. El diagnóstico de SGB es meramente clínico, los pacientes severamente afectados (pérdida de la marcha independiente, afección de nervios de cráneo bulbares, disautonomías cardiovasculares) deben recibir tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulina humana o recambios plasmáticos. A pesar de ser diagnosticados y tratados de manera temprana, 40% de los pacientes presenta marcha no independiente a 6 meses de seguimiento y 5-10% de los casos llegan a fallecer por complicaciones relacionadas a ventilación mecánica o disautonomías cardiovasculares severas (1,2).

## **Diagnóstico**

Al momento no existen biomarcadores en sangre o LCR que confirmen el diagnóstico de SGB. Los pacientes presentan elevación de proteínas en LCR con recuento celular normal, sin embargo, este hallazgo se presenta sólo en el 70% de los casos en la primera semana de evolución. En todos los pacientes con diagnóstico clínico de SGB se debe realizar estudio de neuroconducción de las 4 extremidades, explorando nervios motores y sensitivos para establecer el mecanismo electrofisiológico de daño al nervio periférico, así mismo valorar el daño axonal severo (amplitudes menores de 1mV), que es factor de riesgo para pobre pronóstico funcional. Se pueden utilizar varios criterios para clasificar a los pacientes en variantes electrofisiológicas, como son los criterios de Hadden o de Rajabally, en ambos no se necesita repetir el estudio de neuroconducción (1,2,6,7).

## **Tratamiento**

Los recambios plasmáticos es el primer tratamiento que demostró ser efectivo para acelerar la recuperación en pacientes con SGB y se ha demostrado su mayor efectividad iniciándose dentro de las primeras dos semanas del inicio de la enfermedad en pacientes que no son capaces de caminar. El régimen usual es de 5 recambios sobre un periodo de dos semanas. Otro tratamiento efectivo es la inmunoglobulina humana a dosis de 2 gramos por Kg de peso dividido en 5 días, iniciado dentro de las dos semanas del inicio de los síntomas; se ha reportado igual de efectivo que la plasmaféresis. El mecanismo de acción de ésta puede actuar neutralizando anticuerpos patogénicos e inhibiendo anticuerpos mediados por la activación de complemento, resultando en la reducción del daño al nervio y una recuperación clínica más rápida, comparada con quienes no reciben tratamiento (8,9).

## **Pronóstico**

Aproximadamente a los 6 meses del inicio de la enfermedad, al 20 % de los pacientes no les es posible caminar; las secuelas más comunes son disminución de la fuerza, alteraciones sensitivas en los dedos, fatiga y dolor. La escala mEGOS fue diseñada para predecir pobre pronóstico funcional (marcha no independiente) a largo plazo (6 meses), dando puntaje a las siguientes variables: edad, antecedente de diarrea y puntuación de la escala de Hughes al ingreso (10).

## **Riesgo de mortalidad**

La mortalidad varía entre el 3 y 7% de los pacientes. Los predictores para este desenlace son la edad avanzada, la severidad de la enfermedad, comorbilidades como enfermedad pulmonar y cardiaca, ventilación mecánica e infección sistémica. La muerte puede ocurrir en cualquiera de las fases de la enfermedad, sin embargo, dos estudios demuestran que el mayor riesgo está después de los 30 días del inicio de los síntomas (2).

## **Vitamina D**

La vitamina D (calciferol) comprende un grupo de esteroides liposolubles; es un micronutriente esencial para la homeostasis del calcio y el fósforo. Se puede encontrar naturalmente en muchas formas, pero las dos principales formas fisiológicamente relevantes para los humanos son la vitamina D (ergocalciferol), que se obtiene de fuentes vegetales, y la vitamina D3 (colecalciferol), que se sintetiza en la piel o se obtiene de fuentes de origen animal (11).

Los humanos obtienen la vitamina D principalmente de dos fuentes: la fotosíntesis en la piel por la transformación del 7-dehidrocolesterol en la epidermis por acción

de la radiación solar ultravioleta B (UVB) y la ingesta dietética. En las personas que viven en libertad, la mayoría de la 25-hidroxitamina D (25 OHD) circulante se origina a partir de la exposición a los rayos UVB (12). Una vez que se obtiene la vitamina D, ya sea absorbida de la dieta o sintetizada en la piel por la acción de la luz solar, se metaboliza en el hígado a 25 OHD y luego en el riñón a 1,25-dihidroxitamina D (1,25 OH<sub>2</sub>D), que corresponde a su forma activa (13).

La concentración plasmática de 25 (OH)D se ha utilizado regularmente para identificar individuos en riesgo de deficiencia de vitamina D y, sobre una base poblacional, para estimar los niveles idóneos de vitamina D. Sin embargo, actualmente no existe un consenso mundial sobre el punto de corte para definir el estado basal adecuado vitamina D (14). La vitamina D sintetizada en la piel y obtenida de la dieta se metaboliza en el hígado a 25(OH)D, que se usa para determinar el estado de vitamina D de un paciente (15).

Se especula que la vitamina D juega un papel importante en el desarrollo temprano del cerebro, incluida la etapa fetal. Desempeña un papel significativo en la homeostasis del calcio cerebral, la transmisión y plasticidad sináptica, así como la diferenciación neuronal, el crecimiento, la maduración y la plasticidad (16). Creciente evidencia sugiere que la vitamina D juega un papel en la regulación del desarrollo y la función del cerebro a lo largo de la vida; podría inducir la expresión de proteínas estructurales sinápticas, factores neurotróficos y neurotransmisores deficientes en ciertas enfermedades neurodegenerativas (17-20).

Se han encontrado niveles séricos bajos de vitamina D en pacientes afectados por enfermedades neurodegenerativas, neuroinflamatorias y neuropsicológicas, lo que lleva a plantear la hipótesis de que la vitamina D puede tener un papel en su patogénesis (21). En este sentido, se ha observado que los niveles séricos insuficientes de 25(OH)D, que sirven como parámetro del estado basal en reservas de la vitamina D, se han relacionado con diversas enfermedades neuroinmunitarias, como la esclerosis múltiple (EM), la narcolepsia, las miopatías inflamatorias y la miastenia gravis (22-24).

A diferencia de su equivalente endocrino renal 1,25(OH)<sub>2</sub>D, la maquinaria metabólica de la vitamina D dentro del sistema inmunitario depende en gran medida de la disponibilidad del sustrato 25(OH)D. Por lo tanto, los niveles séricos alterados de 25(OH)D asociados con la insuficiencia de vitamina D pueden causar respuestas inmunitarias desreguladas (25).

### ***Vitamina D y síndrome de Guillain-Barré***

Se hipotetiza que el efecto inmunorregulador de la vitamina D activa reside en una mayor cantidad de células T reguladoras y esto se ha confirmado a través de estudios recientes en individuos sanos. La regulación positiva de las citoquinas Th1 proinflamatorias en el curso temprano del SGB puede estar asociada con la progresión de la enfermedad mediada por el sistema inmunitario debido a la

inflamación neuronal, mientras que la regulación positiva de la respuesta inmunitaria Th2 se identificó durante la fase posterior y se cree que ayuda a la recuperación (26).

Un estudio realizado por *Elf et al.*, (22) evaluó el nivel de 25(OH)D en 26 pacientes con polineuropatía disimmune primaria (PDP, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía inflamatoria crónica idiopática) frente a 50 controles sanos y 24 pacientes con enfermedad de motoneurona. El nivel medio de 25(OH)D fue bajo en pacientes con PDP, particularmente en comparación con sujetos sanos ( $p= 0,001$ ) y con pacientes con enfermedades de motoneurona ( $p = 0,006$ ).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de Guillain-Barré es la polirradiculoneuropatía aguda más frecuente en el mundo, con incidencia de 1-2 casos por 100,000 habitantes. El mecanismo fisiopatológico es debido a una respuesta inmunológica aberrante (celular y anticuerpos) dirigida hacia proteínas del nervio periférico, posterior a infección de vías respiratorias o gastrointestinal. La vitamina D en su forma activa, ejerce una función reguladora de la respuesta inmunológica innata, la cual protege contra microorganismos del aparato respiratorio y gastrointestinal. En la encuesta ENSANUT 2006 se reporta que, en población adulta, el 10% presenta niveles bajos de vitamina D. Estudios previos mencionan que pacientes con alguna enfermedad autoinmune presentan niveles séricos bajos de vitamina D, como es el caso de pacientes con asma alérgica. En el caso de enfermedades neurológicas de etiología autoinmune, existe poca información, como es el caso de pacientes con esclerosis múltiple, donde se reporta que frecuentemente estos pacientes presentan niveles bajos de vitamina D, para lo cual se aconseja corregir este déficit como terapia coadyuvante para evitar recaídas de la enfermedad. En el caso de SGB que es una enfermedad autoinmune posinfecciosa monofásica, en México se desconoce qué porcentaje de pacientes con SGB presentan niveles bajos de vitamina D.

## **HIPÓTESIS**

### **a) Hipótesis de trabajo**

La frecuencia de deficiencia de vitamina D en sujetos que padecen síndrome de Guillain-Barré está incrementada.

### **b) Hipótesis estadística**

#### **I. Nula**

La frecuencia de deficiencia de vitamina D en sujetos que padecen síndrome de Guillain-Barré no está incrementada.

- II. Alterna  
La frecuencia de deficiencia de vitamina D en sujetos que padecen síndrome de Guillain-Barré está incrementada.

## **OBJETIVOS**

### **a) Objetivo principal:**

Describir la frecuencia de deficiencia de Vitamina D en pacientes con síndrome de Guillain-Barré.

### **b) Objetivos secundarios/específicos:**

- Describir las características clínicas y paraclínicas de pacientes con síndrome de Guillain-Barré con niveles séricos deficientes de Vitamina-D.
- Comparar características clínicas y paraclínicas entre pacientes con SGB con niveles de vitamina D normales/insuficientes contra pacientes con SGB con niveles de vitamina D deficientes.

## **JUSTIFICACIÓN**

El SGB es una enfermedad posinfecciosa de origen autoinmune, por respuesta inmunológica aberrante en el nervio periférico y sus raíces. En otros modelos de enfermedades autoinmunes neurológicas primarias, como es el caso de la esclerosis múltiple, está muy bien documentado que estos pacientes presenten niveles bajos de vitamina D y su beneficio cuando se repone con suplementos de vitamina D. En pacientes con SGB en población mexicana se desconoce la información sobre qué porcentaje de pacientes presentan niveles deficientes de vitamina D. El presente proyecto de investigación se propuso para brindar información sobre cuál es el porcentaje de pacientes con SGB que presentan niveles séricos bajos de vitamina D. También se pretende que sirva de base para futuros estudios donde se pueda medir el impacto en el pronóstico funcional de los pacientes con SGB que reciben reposición de vitamina D.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y descriptivo de pacientes consecutivos con síndrome de Guillain-Barré por criterios de Ausbury, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

## a) Población de estudio

### I. Población blanca:

Pacientes adultos con SGB por criterios de Ausbury.

### II. Población de estudio:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SGB por criterios de Ausbury que aceptaron ingresar al estudio.

### III. Método de muestreo:

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

### IV. Tamaño de muestra:

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo a la fórmula para estimar proporciones en una población finita:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población
- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$
- p = proporción esperada
- q = 1 - p
- d = precisión

Con un total de 60 sujetos con síndrome de Guillain-Barré atendidos por primera vez cada año; para una confianza de 95%, un error permitido del 5% y una frecuencia esperada de deficiencia de vitamina D del 10% (27), el tamaño de la muestra se estimó en 43 sujetos.

Considerando una pérdida de los pacientes por diversas causas (20%), la muestra se ajustó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Muestra ajustada a las pérdidas} = n (1/1-R)$$

Donde:

n = número de sujetos sin pérdidas

R = proporción esperada de pérdidas

El total de la muestra ajustado a las pérdidas será de 52 pacientes.

V. Tamaño de efecto:  $p < 0.05$ .

VI. Nivel de confianza: 95%.

VII. Poder estadístico: la significancia estadística se evaluó al nivel 0.05.

### b) Criterios de selección

I. Inclusión:

- Ambos géneros.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes que cumplieron criterios clínicos de síndrome de Guillain-Barré por criterios de Ausbury.

II. Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de CIDP de inicio agudo.
- Pacientes con SGB-like por VIH o virus de la hepatitis C.

III. Eliminación

- Pacientes que no contaron con información completa.

### Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	Indicadores.
Sexo	Independiente Nominal	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Hombre o mujer.	Chi cuadrada

Edad	Independiente, continua	Edad cronológica del paciente del momento de presentación de signos y síntomas al momento de SGB	Años	Prueba de T de Student. Regresión logística univariable y multivariable.
Tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico	Independiente, continua	Periodo de tiempo transcurrido del inicio de signos y síntomas al diagnóstico de SGB	Días	U Mann-Whitney
Antecedente de Diarrea	Independiente Nominal	Antecedente de evacuaciones diarreicas 4 semanas previas al inicio de signos y síntomas	Dicotómica (presente o ausentes)	Prueba Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher. regresión logística univariable y multivariable.
Antecedente de Infección de vías respiratorias altas (IVRA)	Independiente, Nominal.	Signos o síntomas de datos de IVRA (tos, estornudos, expectoración, fiebre) 4 semanas previas	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher
Síntomas sensitivos	Independiente Nominal	Presencia de parestesias, o dolor en extremidades, tronco, cara o cuello, desde el inicio de los signos y síntomas al diagnóstico	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher
Disautonomías	Nominal	Variabilidad en frecuencia cardiaca, tensión arterial, cambios pupilares, genitourinario o gastrointestinales, según criterio de médico tratante	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher

Afección de Nervios de Cráneo.	Nominal	Presencia de alteraciones en los Nervios de cráneo: VII bilateral o unilateral, Nervios oculares y nervios bulbares.	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher
Escala de Hughes al ingreso	Categórica	Puntuación a ingreso. Evalúa la funcionalidad motora del paciente. Va de 0 sin síntomas hasta 6 puntos que es muerte	Puntuación de 0 a 6 puntos	Prueba T de Student
Escala Hughes $\geq 3$ puntos	Nominal	Paciente que presenta alguna de las siguientes: 3=deambula con ayuda; 4=no deambula; 5=requiere intubación	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher. Regresión logística univariable y multivariable
Escala Hughes $\leq 3$ al ingreso	Nominal	El paciente presenta alguna de las siguientes: 0=sin síntomas; 1=puede deambular y puede correr; 2=deambula sin ayuda, pero no puede correr.	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher
MRC score al ingreso	Continua	Puntuación 0 al 5 de fuerza muscular en cada musculo bilateral (deltoides, bíceps, extensor de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibia). Intervalo de 0 a 60 puntos	0 a 60 puntos.	Prueba T de Student. Regresión logística univariable y multivariable.
EGOS modificado al ingreso	Continua	Escala que toma en cuenta: edad, antecedente de diarrea y MRC score, dando una	Puntaje 1-9 puntos	Prueba T de Student Regresión logística

		puntuación que va de 1-9 puntos.		univariable y multivariable.
Disociación Albumino/citológica en LCR	Nominal	Presencia de proteínas >45mgs dl/con celularidad 1-50	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher. Regresión logística univariable y multivariable.
Niveles de proteínas en LCR por decilitro	Continua	Nivel de proteínas en miligramos en muestra de LCR	Miligramos	U Mann-Whitney
Días de estancia hospitalaria	Continua	Número de días desde el diagnóstico hasta el egreso hospitalario	Días	U Mann-Whitney
Requerimiento de Ventilación mecánica Invasiva	Nominal	Pacientes que requirieron de VMI al ingreso o durante la evolución	Dicotómica (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. regresión logística univariable y multivariable.
Días de requerimiento de ventilación Mecánica	Continua	Número de días VMI hasta retiro de ventilador	Días	U Mann-Whitney
Buen pronostico	Nominal	Paciente con Hughes 1 y 2 al egreso o durante el seguimiento a tres meses.	Dicotómica (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada, análisis de Kaplan Meyer
Pobre pronostico	Nominal (Variable dependiente)	Paciente con Hughes $\geq 3$ a tres meses de seguimiento	Dicotómica (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada, regresión logística univariable y multivariable
Desmielinizante	Nominal	Cambios desmielinizantes en dos o más nervios motores,	Dicotómica (presente o ausente)	regresión logística univariable y multivariable.

		según criterios de Haden		
Axonal	Nominal	Cambios de daño axonal en dos o más nervios motores, según criterios de Hade	Dicotómica (presente o ausente)	regresión logística univariable y multivariable.
Tratamiento con inmunoglobulina	Nominal	Paciente que haya recibido tratamiento con Inmunoglobulina a 2mgs/kg en cinco días	Dicotómica (presente o ausente)	Prueba de Chi cuadrada, regresión logística univariable y multivariable
Tratamiento con recambios plasmáticos	Nominal	Paciente que haya recibido tratamiento con recambios plasmáticos (4 a 5 recambios)	Dicotómico (presente o ausente)	Prueba de Chi cuadrada, regresión logística univariable y multivariable

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación de este estudio fue aprobado por los comités científico y de ética en investigación del INNN. Se firmó consentimiento informado por los pacientes y/o responsables legales.

## METODOLOGÍA

De los pacientes incluidos obtuvimos información de variables clínicas: edad, género, índice de masa corporal ( $\text{Kg/m}^2$ ), estación del año en que presentó el inicio de los síntomas, antecedente infeccioso, puntuación en la escala MRC score al ingreso, puntuación en las escalas EGOS modificado y EGRIS al ingreso, antecedente de tratamiento con esteroide previo y suplementos alimenticios con vitamina D (9), afectación de nervios del cráneo, tipo de variante clínica, resultado de citoquímico de líquido cefalorraquídeo y registros de neuroconducción. Consideramos disociación proteico-citológica a resultado de LCR con proteínas  $>45\text{mg/dL}$  con recuento celular  $<5$  células. A través de criterios de *Rajabally* clasificamos los estudios de neuroconducción en variantes electrofisiológicas (28). Definimos pobre pronóstico funcional a la marcha no independiente (Hughes  $\geq 3$  puntos) a tres meses de seguimiento.

## Medición de niveles de vitamina D:

Al momento del ingreso y previo al inicio de tratamiento (inmunoglobulina humana o recambios plasmáticos), a todos los pacientes a través de Quimioluminiscencia-Architect Abbott, se les realizó medición de niveles séricos de 25 hidroxí vitamina D (25(OH)D), reportando resultados en nanogramos/mililitro (ng/mL). Los resultados los clasificamos de acuerdo con los rangos de niveles: suficientes >30ng/mL, insuficientes 20-30 ng/mL y deficientes <20ng/mL (29).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron en medias (DE) o medianas (RIQ) según su distribución. Las variables categóricas se describen en frecuencias y porcentajes. Para buscar diferencias entre grupos se utilizó: prueba  $\chi^2$  para variables categóricas, prueba de ANOVA para comparar medias. Realizamos análisis de correlación entre los niveles de vitamina D con otras variables, a través de prueba de Pearson o de Spearman. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 22.0.

## RESULTADOS

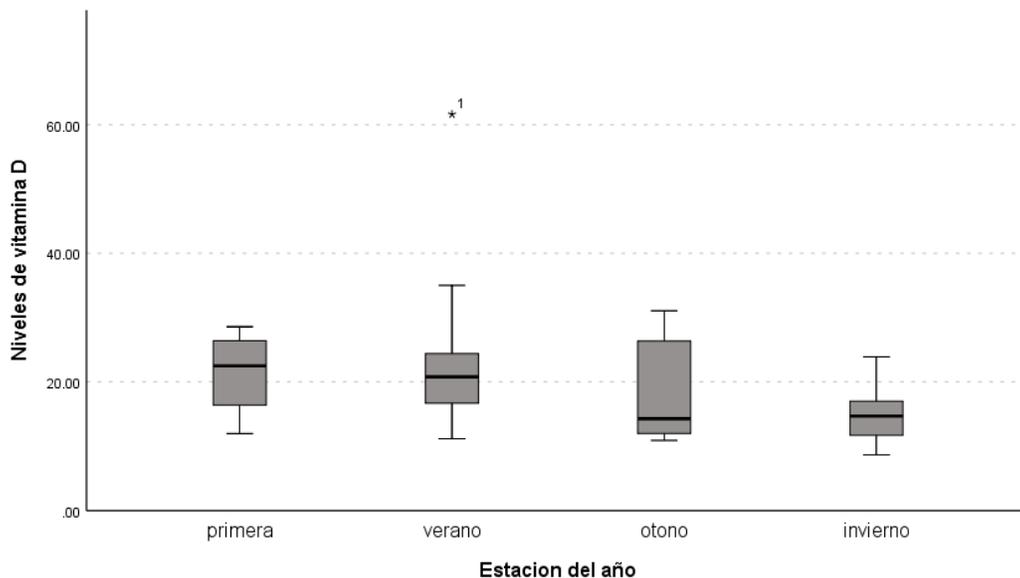
Incluimos 56 pacientes, 85.7% género masculino, edad promedio  $46.1 \pm 15$  años, índice de masa corporal (promedio)  $27.2 \pm 4.2$ , MRC score al ingreso  $30 \pm 16.6$  puntos, pacientes con escala de Hughes al ingreso  $\geq 3$  puntos 93%, requerimiento de ventilación mecánica invasiva 27%. Ningún paciente presentó antecedente de uso de glucocorticoides, tampoco ingesta de suplementos alimenticios con vitamina D. La variante electrofisiológica más frecuente fue AIDP en 50%, seguida de la axonal en 28.6%. Cuarenta y cuatro pacientes cumplieron seguimiento de 3 meses, de los cuales 38.6% presentaban pobre pronóstico funcional (marcha no independiente) (**Tabla 1**).

	<b>Total N=56</b>	<b>Niveles Deficientes N=33</b>	<b>Niveles Insuficientes N=18</b>	<b>Niveles Suficientes N=5</b>	<b>Valor de <math>p</math></b>
Edad (años), promedio, DE	46.1 $\pm$ 15	45.8 $\pm$ 16.4	44.3 $\pm$ 12.0	54.8 $\pm$ 14.0	0.38
Género masculino, n (%)	48(85.7)	26(78.7)	17(94.4)	5(100)	0.19
IMC, promedio, DE	27.2 $\pm$ 4.2	27.5 $\pm$ 5.1	26.5 $\pm$ 3.0	27.9 $\pm$ 1.0	0.71

Antecedente de diarrea, n (%)	24(43)	13(39.4)	11(61.1)	0(0)	<b>0.042</b>
Antecedente de IVR, n (%)	8(14.3)	5(15.1)	2(11.1)	1(20)	0.86
MRC score, promedio, DE	30±16.6	31.5 ±16.4	27.8± 18.2	28.0 ±12.8	0.73
Hughes ≥3, n (%)	52(93%)	30(91)	17(94.4)	5(100)	0.72
Afección de nervios de cráneo, n (%)	38(68)	21(63.6)	12(66.5)	5(100)	0.26
VII nervio afectado, n (%)	27(48.2)	17(51.5)	8(44.4)	2(40)	0.82
IX y X afectados, n (%)	28(50)	16(48.5)	8(44.4)	4(80)	0.35
Requerimiento de VMI, N (%)	15(27)	10(30.3)	4(22.2)	1(20)	0.77
Disautonomías, n (%).	19(34)	15(45.5)	4(22.2)	0(0)	0.14
Variantes clínicas:					
Sensitivomotora, n (%)	33(59)	19(57.5)	12(66.6)	2(40)	0.54
Motora, n (%)	18(32)	10(30.3)	5(27.7)	3(60)	0.37
DPC, n (%)	26/52(50)	13/29(44.8)	9/18(50)	4/5(80)	0.34
Variantes electrofisiológicas:					
AIDP, n (%)	28(50)	17(51.5)	7(38.8)	4(80)	0.25
Axonal, n (%)	16(28.6)	8(24.2)	8(44.4)	0(0)	0.10
Inexitable, n (%)	7(12.5)	4(12.1)	2(11.1)	1(20)	0.86
Equivoco, n (%)	6(10.7)	5(15.1)	1(5.5)	0(0)	0.41
Pobre pronostico a 3 meses, n (%):	17/44(28.6)	11/24(45.8)	6/17(35.3)	0/3(0)	0.28
IVR: infección de vías respiratorias; VMI: ventilación mecánica invasiva; SMF: síndrome de Miller-Fisher; DPC: disociación proteico-citológica					

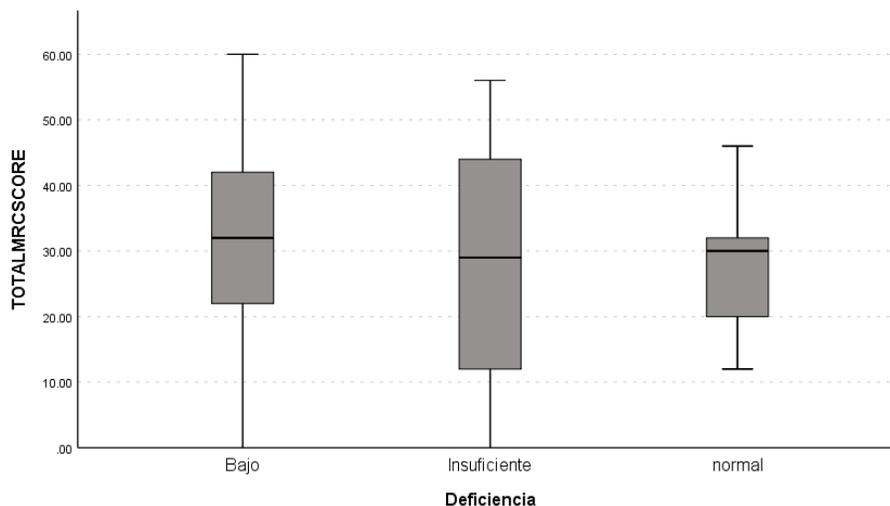
Las proporciones de los pacientes atendidos de acuerdo con la estación del año: primavera 16%, verano 37.5%, otoño 12.5% e invierno 40%. Al comparar los niveles séricos de vitamina-D (promedio) en las diferentes estaciones del año, no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.48$ ) (**Figura 1**).

**Figura 1.**



Los niveles de vitamina D de la población fue de  $19.4 \pm 8$  ng/dL (min-max 8.7-61.6 ng/dL). En la **figura 2** se muestran los diferentes rangos de vitamina D de la población de acuerdo con el trimestre del año de atención, 9% (IC95% 01-19%) de la población presentó niveles de vitamina D en rangos suficientes, 32% en niveles insuficientes (IC95% 20-45%) y 59% en rangos bajos (IC95% 46-72%).

**Figura 2.**

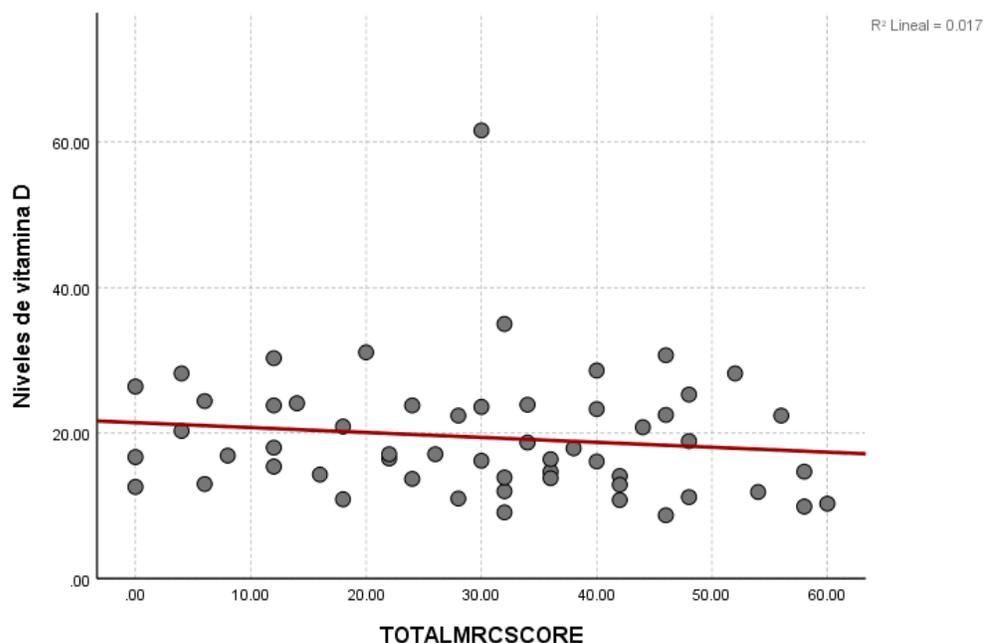


En el análisis de correlación no observamos hallazgos significativos entre niveles de vitamina D con: edad (años), tiempo (días) de inicio de los síntomas al ingreso, puntuación MRC score al ingreso, puntuación en escala Hughes, puntuación en la escala EGOS modificada y EGRIS al ingreso (**Tabla 2**).

<b>Tabla 2:</b> Correlación entre niveles de vitamina D y las siguientes variables:		
	Coeficiente de correlación	Valor de <i>p</i> .
Edad (años)	.028	.83
IMC	-0.046	0.75
Tiempo de inicio de los síntomas al ingreso (días)	.062	.51
Puntuación de MRC score al ingreso	-.130	.34
Puntuación en escala EGOS modificada al ingreso	.111	.41
Puntuación en la escala EGRIS	.154	.25

Al analizar variables clínicas y paraclínicas entre los diferentes grupos de niveles de vitamina D, sólo el antecedente de diarrea presentó una diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 1**). En la **figura 3** se observan los rangos de la puntuación de la escala MRC score al ingreso en los diferentes grupos de niveles de vitamina D. Los pacientes con niveles VD en rangos insuficientes o deficientes fueron tratados con suplemento oral de vitamina D3 (colecalfierol) 800 UI cada día por tres meses.

**Figura 3.**



## **DISCUSIÓN**

La deficiencia de vitamina D (VD) es un problema de salud a nivel mundial. En México, la encuesta nacional de salud (ENSANUT) realizada en el año 2006 demostró que el 30.1% de la población mexicana presenta niveles de VD en rangos de insuficiencia o deficiencia (30). El mismo estudio reportó que las concentraciones de VD varían de acuerdo con la región del país por sus características geográficas; en la Ciudad de México, donde es realizado el presente estudio, el promedio de concentración de VD es de 80.6 nmol/L (32.4g/mL) y la población en rangos de niveles de VD entre deficientes o insuficientes es mayor 39.8% (30). En nuestro estudio observamos que el 91% de los pacientes con SGB presentaron niveles bajos de VD.

EL 95% de la vitamina D es obtenida a través de la producción en la piel, obteniendo vitamina D3 (colecalfiferol) al exponerse a rayos solares ultravioleta B (UVB) la proteína 7-dehidrocolesterol que se encuentra en la piel. Posteriormente el colecalfiferol es hidroxilado tanto en el hígado como en el riñón, obteniendo la forma activa de la VD, la 1,25-hidroxitamina D (31, 32). La exposición a rayos UVB es diferente en cada una de las estaciones del año; en otoño e invierno la población esta menos expuesta (31). En las estaciones antes mencionadas, las poblaciones presentan menores niveles séricos de VD. Interesantemente en nuestro estudio, la población analizada no mostró diferencia de acuerdo con las estaciones del año.

La vitamina D en su componente activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25-dihidroxitamina D), también conocido como calcitriol, junto con su receptor (VDR), tiene un papel importante en el sistema inmunológico tanto en la respuesta inmunológica innata como en la adaptativa. En la respuesta innata ayuda en la función de la activación de macrófagos. En la respuesta adaptativa, suprime la presentación de antígenos por células dendríticas, favoreciendo la tolerancia de las células T. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D suprime la producción de interleucinas mediadas por la respuesta Th1, y en cambio favorece la producción de interleucinas Th2; además suprime la proliferación de linfocitos B e induce apoptosis le células B activadas. En síntesis, la vitamina D mejora la respuesta inmune innata y regula la respuesta inmune adaptativa, promoviendo la tolerancia inmunológica y por lo tanto disminuye la probabilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes (31,32).

El SGB es una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda inmunomediada. Se presenta al desencadenarse, por algún agente ambiental, una respuesta inmune aberrante dirigida al nervio periférico; 70-80% de los pacientes refieren datos clínicos de infección de vías respiratorias o gastrointestinal 2-4 semanas previas. Los principales agentes infecciosos son: *campilobacter jejuni*, *mycoplasma pneumoniae*, virus del Ebstein-Barr, citomegalovirus, virus del Dengue, virus del Zika, etc. En el caso de SGB asociado a infección por *campilobacter jejuni*, está bien demostrado que la respuesta inmune desencadena es por mimetismo molecular, las células B producen anticuerpos dirigidos a gangliósidos que se encuentran en el nervio periférico. Asimismo, la respuesta celular inmune celular a través de las células Th1 invaden y dañan al nervio periférico, junto con la activación de complemento (33).

La deficiencia de VD es frecuente en pacientes con enfermedades inflamatorias desencadenadas en ocasiones por agentes virales, como es el caso del asma alérgica. En este modelo de enfermedad, agentes infecciosos virales en las vías respiratorias, juegan un papel importante en el inicio de la fisiopatología del asma. Un estudio realizado en el occidente de nuestro país reportó que sólo el 3.7% de la población con asma presentó niveles de VD en rangos suficientes (34). En otros modelos de enfermedad inflamatoria autoinmune también ser reportan niveles insuficientes o deficientes de vitamina D, como en enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, Sjögren, lupus eritematoso sistémico, etc.) y enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central, como en la esclerosis múltiple (31,32,35).

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central por activación de la respuesta inmune humoral y celular; su etiología es multifactorial, involucrando factores ambientales. Los estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de EM se incrementa en países que están en latitudes lejanas al Ecuador, asociado a la disminución de la exposición a rayos solares UVB, por lo que estas poblaciones presentan mayor frecuencia de deficiencia o insuficiencia de VD. Contar con niveles de vitamina D en rangos suficientes disminuye un 60% el riesgo de presentar EM (6). Un estudio realizado en pacientes

con esclerosis múltiple en la Ciudad de México reporta que sólo el 14% de los pacientes presentó niveles suficientes de vitamina D (36).

En párrafos anteriores se demuestra la importancia de la vitamina D en el sistema inmune, y que deficiencias de VD están relacionadas con enfermedades inflamatorias autoinmunes sistémicas y del SNC, pero a nuestro conocimiento existe poca información sobre enfermedades autoinmunes del sistema nervioso periférico. Un estudio realizado en Suecia, los autores analizaron niveles de vitamina D en pacientes con polineuropatías inmunomediadas (PNI) incluyendo 5 pacientes con SGB, comparados con controles sanos y pacientes con enfermedades de motoneurona. El grupo de pacientes con PNI presentó niveles de vitamina D más bajos en comparación con los otros grupos y en todos los pacientes de este grupo los niveles de vitamina D estuvieron en rangos no-suficientes (37). Un estudio en Grecia, analizó niveles de 25 (OH) D en pacientes con miastenia gravis, comparándolos con pacientes con PNI (CIDP/SGB), reportando que la población con PNI presentó niveles bajos  $42.1 \pm 11.5$  nmol/L (38).

En nuestro estudio incluimos 56 pacientes de SGB consecutivos durante un año. Interesantemente observamos que el 91% de los pacientes presentaban niveles bajos de VD. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de VD al comparar variables clínicas de severidad (puntuación en el MRC score al ingreso, disautonomías y requerimiento de VMI), aunque estos datos los tomamos con reserva debido a que nuestro centro al ser hospital de referencia recibe pacientes severamente afectados (93% de los pacientes ingresaron con escala de Hughes  $\geq 3$ ). A tres meses de seguimiento no hubo diferencia en el pronóstico funcional.

## **CONCLUSIONES**

Niveles bajos de VD se reportaron con alta frecuencia en pacientes con SGB (91%) en nuestra población; niveles deficientes o insuficientes no se relacionaron con mayor severidad en la presentación clínica de SGB, tampoco en el pronóstico funcional.

## REFERENCIAS

1. 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*. 2014 Aug; 10(8):469-82.
2. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012. Jun 14;366(24):2294-304.
3. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013 Dec;12(12):1180-8.
4. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol*. 2000 Oct; 48(4):624-31.
5. Wakerley BR, Uncin A, Yuki N, GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep; 10(9):537-44.
6. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):33-43.
7. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, Swan AV. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. 1998 Nov;44(5):780-8.
8. Verbonn C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):346-352.
9. Walgaard C, Lingsma HFM, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):968-75.
10. Verma R, Chaudhari TS, Raut TP, Garg RK. Clinico-electrophysiological profile and predictors of functional outcome in Guillain-Barré syndrome (GBS). *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335 (1-2):105-11.
11. Norman AW. Vitamin D. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present knowledge in nutrition*, 8th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute, 2006:146–55.
12. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr*

2001;86:97–103.

13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266–81.

14. Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:473–6.

15. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062–72.

16. McCarthy EK, Murray DM, Malvisi L, et al. Antenatal vitamin D status is not associated with standard neurodevelopmental assessments at age 5 years in a well-characterized prospective maternal-infant cohort. *J Nutr*. 2018;148:1580–6.

17. Wrzosek M, Lukaszkiwicz J, Wrzosek M, et al. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep* 2013;65:271–8.

18. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of [SEP]vitamin D on brain development and adult brain function. [SEP]*Mol Cell Endocrinol* 2011;347(1–2):121–7.

19. Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010;190:88–92.

20. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr* 2014;34:117–41.

21. Giulia Bivona, Caterina Maria Gambino, Giorgia Iacolino & Marcello Ciaccio (2019): Vitamin D and the nervous system, *Neurological Research*, DOI: 10.1080/01616412.2019.1622872.

22. Elf K, Askmark H, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with primary immune-mediated peripheral neuropathies. *J Neurol Sci*. 2014 Oct 15;345(1-2):184-8. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.040. Epub 2014 Jul 26.

23. Brouwer-Brolsma EM, de Groot CPGML, van de Rest O. Vitamin D and association with cognitive performance, cognitive decline, and dementia. In: Martin CR, Preedy V, editors. *Diet and nutrition in dementia and cognitive decline, III*. Elsevier; 2015. 978-0-12-407824-6p. 679–700.

24. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39(5):458–84.

25. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, Lopez Hoyos M, Rozman B, Efes I, et al. Low [SEP]levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients [SEP]with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2012;39:234–9.

26. Nyati KK, Prasad KN, Rizwan A, Verma A, Paliwal VK. TH1 and TH2 response to *Campylobacter jejuni* antigen in Guillain–Barre syndrome. *Arch Neurol* 2011;68:445–52.
27. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Instituto Nacional de Salud Pública.
28. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):115-9.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
30. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macias N, Lozada A, Diaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
31. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol*. 2016 Nov;45(6):439-447.
32. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Dec;34 Suppl 1:S265-77.
33. Laman JD, Huizinga R, Boons GJ, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome: expanding the concept of molecular mimicry. *Trends Immunol*. 2022 Apr;43(4):296-308.
34. Bedolla-Barajas M, López-Hernández JC, García-Padilla LF, Morales-Romero J, Velarde-Rivera FA, Robles-Figueroa M, Ortiz-Peregrina JR. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica [Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican adults with allergic asthma]. *Rev Alerg Mex*. 2017 Apr-Jun;64(2):178-187.
35. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45.
36. Rito Y, Flores J, Fernández-Aguilar A, Escalante-Membrillo C, Barboza MA, Amezcua L, Corona T. Vitamin D and disability in relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with a Mexican background. *Acta Neurol Belg*. 2018 Mar;118(1):47-52.

37. Elf K, Askmark H, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with primary immune-mediated peripheral neuropathies. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1-2):184-8.
38. Chroni E, Dimisianos N, Punga AR. Low vitamin D levels in healthy controls and patients with autoimmune neuromuscular disorders in Greece. *Acta Neurol Belg.* 2016 Mar;116(1):57-63.