



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**“NIVELES DE CITOQUINAS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO COMO
PREDICTORES DE DISAUTONOMÍA EN PACIENTES CON SÍNDROME GUILLAIN-
BARRÉ.”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

MAURICIO MORA RAMÍREZ

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA, INCICH

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 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.

**“NIVELES DE CITOQUINAS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO COMO
PREDICTORES DE DISAUTONOMÍA EN PACIENTES CON SÍNDROME GUILLAIN-
BARRÉ”**

**MAURICIO MORA RAMÍREZ
ALUMNO DE MAESTRÍA DE CIENCIAS MÉDICAS**

**DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA
TUTOR Y DIRECTOR PRINCIPAL DE TESIS**

**DRA. GABRIELA MELÉNDEZ
RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

ÍNDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	4
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 INTRODUCCIÓN	8
2.2 SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	8
2.3 ETIOPATOGENIA	9
2.4 DISAUTONOMÍAS ASOCIADAS Y CURSO CLÍNICO	12
2.5 CITOQUINAS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	14
2.6 INTERFERONES Y QUIMIOCINAS DERIVADAS	15
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. HIPÓTESIS	19
5. OBJETIVOS	20
6. METODOLOGÍA	20
6.1 DISEÑO DE ESTUDIO	20
6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	21
6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	21
6.4 PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS	21
6.5 PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO	22
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
6.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
7. RESULTADOS	25
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	26
7.2 PRUEBAS DE LABORATORIO	27
7.3 PATRÓN NEUROFISIOLÓGICO	27
7.4 PATRÓN BIOQUÍMICO DE LCR	28
7.5 DISAUTONOMÍAS Y VARIANTES CLÍNICAS	34
7.6 CITOQUINAS EN LCR	35
8. DISCUSIÓN	36
9. CONCLUSIÓN	39
10. BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN ESTRUCTURADO

Niveles de citoquinas en líquido cefalorraquídeo como predictores de disautonomía en pacientes con Síndrome Guillain-Barré.

Resumen

Introducción. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía aguda monofásica de rápida instauración, con manifestaciones motoras, sensoriales y autonómicas. Aunque su curso es variable, aproximadamente el 70% de los pacientes con SGB desarrolla disautonomía y un 20% requiere asistencia ventilatoria. La falta de biomarcadores predictivos de disautonomía es una limitación en la atención de pacientes con SGB.

Ciertas citoquinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se han relacionado con la gravedad de otras enfermedades autoinmunes e infecciosas. Por lo tanto, este estudio se enfoca en evaluar las concentraciones de citoquinas en el LCR en pacientes con SGB y su capacidad para predecir la gravedad de la enfermedad y la presencia de disautonomía. Las quimiocinas evaluadas incluyen a la proteína quimioatrayente de linfocitos B (BLC o CXCL13), la proteína de monocitos inducida por interferón gama (MIG o CXCL9), la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP o CCL2) y la proteína inducible por interferón gama (IP-10 o CXCL10). De manera similar, se evaluaron moléculas representativas de cada una de las familias de interferones, incluyendo al interferón lambda 1 (IFN- λ 1), interferón alfa 2 (IFN- α 2), interferón lambda 2/3 (IFN- λ 2/3), interferón beta (IFN- β) e interferón gama (IFN- γ).

Objetivo. Evaluar las concentraciones de citoquinas en el LCR en pacientes con SGB y su capacidad para predecir la gravedad de la enfermedad y la presencia de disautonomía.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo de casos consecutivos, no relacionados, de un primer evento de SGB, hospitalizados en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en la Ciudad de México, durante el periodo entre el 1 de febrero de 2020 y el 30 de septiembre de 2022. Se incluyeron los pacientes >18 años, que aceptaron participar firmando el consentimiento informado de manera voluntaria, o en su defecto, el familiar responsable. Se registraron las variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y neurofisiológicas, así como su desenlace en hospitalización y egreso.

Los datos se presentan como frecuencias y porcentajes o como medianas con rangos intercuartílicos (RIC), por presentar distribución no paramétrica. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de chi cuadrada. Para las variables continuas se usó la prueba U de Mann-Whitney, para la comparación entre grupos. Utilizamos el área bajo la curva (ABC) ROC de las quimiocinas y los interferones en LCR para evaluar la capacidad discriminativa entre los pacientes con SGB y los controles, así como la predicción de disautonomías en pacientes con SGB. Finalmente, a través del índice de Youden identificamos los puntos óptimos de corte de las diferentes moléculas en LCR y obtuvimos la sensibilidad, especificidad y la razón de verosimilitud para discriminación entre grupos. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ (dos colas) para la significancia estadística.

El análisis de las muestras biológicas, el análisis estadístico, así como la escritura de la tesis se llevó a cabo en el departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Tiempo de desarrollo: 2 años

Resultados: Durante este periodo reclutamos 22 pacientes con SGB, que posteriormente fueron comparados con controles emparejados por edad y sexo, en una proporción 2:1 (10 controles con hidrocefalia normotensa).

En el grupo de pacientes con SGB, el 65% fueron hombres con edad de 47.5 años (RIC 42-54). La infección relacionada más frecuente fue de localización gastrointestinal (55%), seguida de infección respiratoria (45%) con un intervalo entre el inicio de la infección y el comienzo de la debilidad de 8 días (RIC 8-12). Dentro de sus características clínicas, el 81% de los pacientes tuvo debilidad o afectación de miembros pélvicos, con inestabilidad postural hasta incapacidad para caminar. Hasta el 22% de los pacientes tuvieron algún grado de afección neuropática craneal, incluyendo debilidad facial en 5 pacientes, 3 pacientes desarrollaron oftalmoparesia, 4 pacientes presentaron diplopía y 4 más tuvieron debilidad sensitivo-facial.

Dentro de los hallazgos más importantes, está el desarrollo de disautonomías. Dentro de estas, hasta el 35% presentó alteraciones cardiovasculares, documentadas con electrocardiograma, las cuales tenían traducción clínica y destacamos que el 22% de estos pacientes desarrolló bradicardia y el 9% ingresó con taquiarritmia. El 38% de los pacientes tuvieron síntomas bulbares, con una asociación franca con la presencia de disautonomías

cardiovasculares, por lo cual, 7 (35%) de ellos requirieron ingresar a la UCI para seguimiento. No hubo decesos durante su seguimiento hospitalario.

Inicialmente, evaluamos los niveles de quimiocinas e interferones en el LCR de enfermos y controles. En el grupo con SGB, los niveles de BLC (76.95, 46.99-104.1 vs. 3.80, 3.80-49.88 pg/ml; $p = 0.0038$), IP-10 (1489.96, 825.53-2340.09 vs. 67.59, 20.38-1483 pg/ml; $p = 0.0078$), MIG (13.12, 5.5- 23.87 vs. 1.53, 1.53-4.87 pg/ml; $p = 0.034$) y MCP-1 (1793, 1439-2777 vs. 738, 270-1335 pg/ml; $p = 0.0021$) fueron mayores que en los controles. En contraste, los niveles de IFN- λ 1 (1123.75, 312.92-4741.98 vs. 1215.68, 659.01-2009.38 pg/ml; $p = 0.79$), IFN- α 2 (46.73, 30.40-68.71 vs. 10.53, 10.05-38.81 pg/ml; $p = 0.08$), IFN- λ 2/3 (144.03, 80.66- 167.86 vs. 83.93, 83.93-83.93 pg/ml, $p = 0.17$), IFN- β (252.59, 239.53-252.59 vs. 177.39, 177.39-252.59; $p = 0.10$) e IFN- γ (0, 0-0 vs. 0, 0-0 pg/ml; $p = 0.87$).

De las moléculas evaluadas, las que mostraron capacidad de discriminación entre enfermos y sanos fueron las siguientes: la molécula BLC mostró un ABC-ROC de 0.83 (IC 95%, 0.667 a 1.0; $p = 0.0026$). La molécula IP-10, con un ABC-ROC de 0.8 (IC 95%, 0.6244 a 0.9756; $p = 0.0073$). La quimiocina MCP-1, tuvo un ABC-ROC de 0.8455 (IC 95%, 0.711 a 0.97965; $p = 0.0020$). Finalmente, reportamos la quimiocina MIG, con un ABC-ROC de 0.7386 (IC 95%, 0.5483 a 0.9290; $p = 0.0328$).

La molécula BLC, en una concentración ≤ 69.5 pg/ml mostró una sensibilidad de 68% y especificidad de 90%, con una razón de verosimilitud positiva de 6.8 para predecir la presencia de esta enfermedad. La molécula IP-10, con valores ≤ 110 pg/ml, mostró una sensibilidad de 95% y especificidad del 60%, con una razón de verosimilitud positiva de 2.3. La quimiocina MCP-1 con concentraciones ≤ 1480 pg/ml presentó una sensibilidad del 68% y una especificidad del 90%, con una razón de verosimilitud positiva de 6.8 y finalmente, la quimiocina MIG, con concentraciones de ≤ 6 pg/ml, presentó una sensibilidad cercana al 72% con una especificidad del 80% y una razón de verosimilitud positiva de 3.6.

De los 22 pacientes con SGB, 8 pacientes (45%) de los casos presentaron la variedad clínica de patrón desmielinizante agudo (AIDM) y de esos, 3 (13%) presentaron la variedad de Miller-Fisher. Por otro lado, 14 pacientes tuvieron variedad clínica de tipo axonal motora aguda (AMAN). Notablemente, el 35% de los pacientes ameritó cuidados en área crítica del hospital. Ningún paciente falleció durante el seguimiento.

Los niveles de BLC fueron de 83 pg/ml (49-104) en el grupo axonal y de 75 pg/ml (56-358; $p > 0.99$), en el grupo de variedad desmielinizante. Para IP-10, los niveles fueron de 1246

pg/ml (825-2128) y 2156 pg/ml (789-2324; $p = 0.63$), MCP-1 de 1692 pg/ml (1041-2732) y 2134 pg/ml (1510-2847; $p = 0.35$) y de MIG, los niveles fueron de 13.1 pg/ml (5.5-18.6) y 15.3 pg/ml (6.8-13.6; $p = 0.74$), respectivamente.

De los pacientes con SGB, 7 (31%) desarrollaron disautonomías y 15 pacientes (69%) no desarrollaron ningún tipo de disautonomía. Sin embargo, en las pruebas de análisis de LCR, estos pacientes tuvieron concentraciones más elevadas de la quimiocina BLC en 90.53 pg/ml (83.7-246.4) vs. 69.48 pg/ml (35.86-83.74; $p = 0.04$), mostrando diferencia significativa en esta molécula. El resto de las moléculas como IP-10 (2292.4, 1594.5-3039.8 vs. 1152.1, 497.0-1693.5 pg/ml; $p = 0.09$). MCP-1 (2475, 2134-3031 vs. 1515, 1272-2388 pg/ml; $p = 0.2$). y MIG (20.4, 16.1-39.8 vs. 15.4, 5.9-20.2 pg/ml; $p = 0.13$) no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Conclusión: El SGB involucra respuestas a interferones y quimiocinas en el sistema nervioso central y los nervios periféricos. Las citoquinas en el LCR demostraron capacidad discriminadora en el diagnóstico del SGB y la quimiocina BLC destacó como predictor de disautonomía. Este estudio exploratorio sugiere la posibilidad de medir estas citoquinas en futuras investigaciones a mayor escala y con seguimiento prolongado.

Introducción.

Definición y epidemiología.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se define como una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda de carácter inmunomediada, considerada la causa más común de parálisis flácida aguda en adultos, se presenta como una debilidad simétrica de extremidades, de carácter progresivo ascendente con hipo o arreflexia, alcanzando frecuentemente su máximo déficit motor a las 2-4 semanas de evolución (1) (2). Se atribuye 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 principalmente (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). 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 Curazao, 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 más 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) en comparación con adultos, sugiriendo que la incidencia incrementa con la edad (9).

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 Domínguez-Moreno R et al. (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 entre la mortalidad y la edad. Esto contrasta con lo reportado en la epidemiología mundial, ya que las tasas de mortalidad promedio en Europa y Norteamérica se reportan a ser menores del 3% (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 en el huésped (4). En relación con el 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 a citomegalovirus, virus de Epstein Barr y *Mycoplasma pneumoniae* (11) (12). Adicionalmente, se ha descrito el papel del virus del Zika en el desarrollo del SGB, derivado de vigilancia epidemiológica y descripciones clínicas e histopatológicas (13). Recientemente, se ha descrito el SARS-COV-2 como desencadenante de este síndrome en menos de 3% de las presentaciones de los pacientes hospitalizados en series de casos de Europa y Estados Unidos, siendo este un nuevo desafío en el entendimiento y evidentemente tratamiento de los pacientes.

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 componentes proteicos de la mielina y el axón, debido a que en más de la mitad de los casos los pacientes tienen anticuerpos contra gangliósidos, 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-oligosacáridos que se asemejan a los carbohidratos de los gangliósidos. La mayoría de estos anticuerpos son específicos de algún tipo de SGB, en particular la variante axonal (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).

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 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* (4,24,25) 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). 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 (26). Las disautonomías 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 y 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 líquido cefalorraquídeo (LCR) (disociación albumino-citológica) como en estudios de neuroconducción, que más adelante se describen (3).

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 y han publicado nuevos criterios diagnósticos para identificar las variantes clínicas focales del SGB, incluyendo el Síndrome de Miller Fisher (23).

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 LCR 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 LCR, los estudios de neuroconducción y electromiografía, 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 u/l e incremento de los niveles de proteínas de acuerdo a los criterios de Brighton) buscando excluir otros diagnósticos (neuroinfección, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, carcinomatosis leptomeníngea, linfoma, radiculitis por citomegalovirus, VIH, poliomiелitis,

entre otras. (2-4) Por otro lado los estudios de neuroconducción y electromiografía 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 (3, 24). 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). 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, *acute motor axonal neuropathy*, por sus siglas en inglés) y neuropatía axonal sensorial-motora aguda (AMSAN, *acute motor-sensitive axonal neuropathy*, 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).

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 post infecciosa y otras.

De las mencionadas, las disautonomías son las más frecuentes presentándose en aproximadamente 60% 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 (37-39).

Es importante considerar que el 5-10% de los pacientes con SGB fallecen y 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 anti-diuresis 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 consideran secundarias también 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.

Pronóstico y relación con su gravedad.

El curso de la enfermedad, la gravedad y el pronóstico de este síndrome es sumamente variable, debido a diferentes factores ya comentados, por lo que es relevante dilucidar si hay marcadores asequibles y de fácil acceso en LCR, 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, 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, sin embargo, solo el 50% de los graves lo presentan en el inicio (47).

Walgaard et al., en 2010, reportó la integración de una escala predictiva 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 escala de fuerza muscular (*Medical Research Council*, 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) (34). 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).

Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.

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 grave 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) diversos autores lo han propuesto para su estudio como una alternativa más para identificar factores predictivos de gravedad, complicaciones, discapacidad y mortalidad (49-51). Un ejemplo de esta tendencia es el estudio realizado por Daniel B. DiCapua en 2015 en 35 pacientes, donde mencionó que los niveles de micro proteínas en LCR se asocia a manifestaciones electromiografías y conductivas graves de manera directamente proporcional, sugiriendo de manera indirecta que existe un daño y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (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 MRC, 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 con el grado de discapacidad por SGB a largo plazo (56). 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 debido a su gran heterogeneidad en los pacientes y no todos los laboratorios cuentan con la capacidad para su medición.

Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los reportes solo llegan hasta relaciones exploratorias, existen evidencia que utilizan a los interferones y sus moléculas de respuesta como posibles marcadores en diferentes entidades autoinmunes e inflamatorias, incluyendo las enfermedades desmielinizantes.

Interferones y sus quimiocinas relacionadas en enfermedades del SNC.

Los interferones (IFN) son un grupo heterogéneo de moléculas pertenecientes a la clase II de la familia de las citoquinas. Los IFN se describieron por primera vez en 1957 como moléculas solubles con potentes actividades antivirales [57,58].

Recientemente, los IFN también se han descrito en una serie de enfermedades no infecciosas y su desequilibrio está relacionado con la génesis de trastornos neoplásicos y autoinmunes [59].

Los interferones se dividen en tres familias, tipos I, II y III, según su conformación molecular, el tipo de receptor utilizado y su actividad funcional para regular el sistema inmunológico. La familia de IFN tipo I, que incluye IFN- α , IFN- β , IFN- γ e IFN- δ , se describió inicialmente

sobre la base de su actividad antiviral. Posteriormente, se caracterizó un importante papel anti proliferativo e inmunomodulador tanto en animales como en humanos, emergiendo como una vía crítica en diferentes enfermedades autoinmunes (60). Casi 50 años después, la familia IFN tipo III fue descubierta por dos grupos de investigación diferentes e independientes, cada uno dirigido por Kotenko y Sheppard (60,61). Al principio, el papel específico de estas citocinas era poco entendido y los datos iniciales sugerían funciones paralelas a las de los IFN tipo I.

Posteriormente, se describió que los IFN tipo I y tipo III son genéticamente distintos y funcionan mediante la unión a receptores diferentes, aunque ambos sistemas interferónicos tienen muchos mecanismos compartidos. Estos varían desde una producción similar a través de vías activadas por receptores de reconocimiento de patrones hasta la activación de los mismos programas de expresión genética, lo que en última instancia resulta en la inducción de respuestas antivirales, anti proliferativas e inmunomoduladoras similares [62,63].

Específicamente, los IFN de tipo II son producidos predominantemente por células asesinas naturales (NK) y células linfoides innatas tipo 1, durante la respuesta inmune innata antiviral. Esta familia de IFN tipo II solo incluye IFN- γ , que tiene efectos proinflamatorios específicos en una variedad de redes inmunológicas, distintas de las utilizadas por otras familias de IFN. Sin embargo, a pesar de que difieren en las vías de señalización en receptores y moléculas de transcripción, convergen en algunas vías que llevan a producir una respuesta antiviral adecuada. Diversas pruebas han demostrado que los IFNs tipo I, IL-12, la IL-15 e IL-18 son capaces de inducir la producción de IFN- γ a partir de estos linfocitos. Más allá de sus efectos antivirales, una cantidad creciente de evidencia sugiere que los IFN tipo I y tipo II tienen funciones inmunorreguladoras que son críticas para amortiguar los mecanismos inmunopatogénicos y minimizar el daño colateral de la infección (64).

Hoy en día, estos modelos nos ayudan a comprender mejor los mecanismos inmunológicos que ocurren en las células y tejidos diana en condiciones normales y patológicas. Por ejemplo, el papel protector antiviral de los IFN tipo III no es sólo una barrera de primera línea, sino que también incluye vías inflamatorias que pueden conferir menos daño colateral que las respuestas inducidas por los IFN tipo I [64].

Las actividades antivirales no canónicas de los IFN son amplias e incluyen la preparación del sistema inmunológico adaptativo, respuestas antitumorales y un papel complejo y poco explorado en la autoinmunidad [65].

Específicamente, estos tipos de IFN son secretados por diferentes tipos de células del sistema nervioso central como lo son astrocitos, neuroglia y las neuronas; y tienen actividades en sistema nervioso central de tipo inmunomodulador (50, 62).

En este tenor, existen algunos reportes que utilizan a los IFN y sus moléculas de respuesta como posibles marcadores en diferentes entidades autoinmunes, incluyendo las del SNC, como neurolupus o esclerosis sistémica, sin alguna conclusión clínica relevante en cuanto a gravedad o pronóstico.

Por otro lado, reportes recientes han incluido varias quimiocinas inflamatorias como un biomarcador relacionado con esta respuesta a IFN en enfermedades neurológicas degenerativas, autoinmunes e infecciosas, destacando las siguientes moléculas como son la BLC (CXCL13), IP-10 (CXCL10), MCP (CCL2) y MIG (CXCL9) (70).

Estas últimas moléculas, son potentes quimiocinas con modulación tanto en células de inmunidad innata como en linfocitos, centralmente linfocitos B, que recientemente han sido estudiados en enfermedades neurológicas de diversas índoles, como esclerosis sistémica, infección por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad cerebrovascular, entre otras.

Por ejemplo, la molécula BLC o CXCL13, es una quimiocina cuyos principales objetivos celulares son los linfocitos B, de los subtipos B1 y B2, que interactúan por el receptor de quimiocinas tipo CXCR5. Con impacto indirecto en linfocitos T. A pesar de que sus concentraciones no son las más altas en SNC, comparado con bazo, hígado o intestino, se han explorado sus concentraciones en LCR (71). En un estudio hecho por Puthenparampil M et al., donde exploran hasta 87 tipos diferentes tipos de quimiocinas en LCR, en esclerosis sistémica, donde destacan la presencia de esta quimiocina en el LCR a altas concentraciones, sin embargo, no mostró relación con el pronóstico ni asociación con los hallazgos con la resonancia magnética de encéfalo (71).

En esta línea, otro potente quimiotáctico es el IP-10 o CXCL10, es una proteína inducida por respuesta al estímulo de IFN- γ , también explorada en el artículo previo de Puthenparampil et al., encontraron concentraciones elevadas el momento del diagnóstico en LCR, en pacientes con esta enfermedad desmielinizante (61). Además, sabeos que la

enfermedad cerebrovascular es un espectro muy inflamatorio en sistema nervioso central y esta quimiocina fue explorada en pacientes con hemorragia subaracnoidea. Mostrando concentraciones elevadas comparadas con los controles. Interesantemente estos niveles persistían elevados aun cuando ya había resuelto el episodio agudo de la hemorragia. Es importante, puntualizar que tuvo relación con el conteo celular, de tipo de células inflamatorias como los neutrófilos y con los eritrocitos en LCR (72).

Por otro lado, la MCP-1, también conocida con CCL2, fue la primera quimiocina descubierta en humanos, y se caracteriza por su especificidad en atraer monocitos, es secretada por diferentes tipos de células, como las células endoteliales, macrófagos, monocitos e interesantemente por la neuroglia. Por ende, existen reportes previos donde miden sus niveles en LCR, también en EVC, vieron elevación importante de esta molécula y se asoció a secuelas neurológicas residuales. Interesantemente, tienen progresión gradual de 1-5 días después del evento, con posterior reducción en niveles (73).

Finalmente, la última quimiocina seleccionada fue MIG o CXCL9, es secretada por estímulo directo del IFN- γ , con impacto en diferentes líneas celulares como las células NK, macrófagos y linfocitos citotóxicos. También, han sido explorados en diferentes enfermedades autoinmunes cerebrales. Como en esclerosis múltiple y hasta en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus eritematoso sistémico (LES) debido a gran capacidad que tiene en sostener la respuesta inflamatoria en esta enfermedad. Observaron un cociente entre estas quimiocinas que está alterado y se relacionó a peor pronóstico cuando se presentaban las manifestaciones neuropsiquiátricas (74).

Después de estos hallazgos estudios posteriores no han considerado la medición de este biomarcador en sujetos con SGB específicamente en interferones (IFN) y estas quimiocinas (70).

Entendemos bien, que el explorar las quimiocinas previamente seleccionadas, debemos de evaluar también la respuesta inducida por interferones, por ende, seleccionamos IFN relacionados con respuesta inflamatoria o inmunomoduladora.

Por ende, existen variables clínicas que nos pueden ayudar a predecir en cierta forma la gravedad 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 citoquinas en líquido cefalorraquídeo en nuestra población de pacientes con SGB, buscando obtener resultados favorables que puedan proponerse como un biomarcador confiable, de fácil acceso y alta disponibilidad en un futuro.

Justificación.

Estas quimiocinas y moléculas de IFN han sido centralmente estudiadas en un contexto de factor de riesgo o apoyo diagnóstico para la enfermedad, pero no como marcador pronóstico ni en corto o largo plazo, en enfermedades desmielinizantes (60). Esta ausencia de información de factores predictores de gravedad 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 quimiocinas y las moléculas de respuesta de IFN en LCR tienen un papel pronóstico a nivel intrahospitalario en estos pacientes.

Objetivos.

El objetivo primario de este estudio fue determinar la concentración de quimiocinas e interferones en LCR en pacientes con diagnóstico de SGB hospitalizados en el Hospital Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS e identificar su capacidad predictiva con disautonomías.

Los objetivos secundarios fueron determinar si la concentración de quimiocinas e IFN en LCR ayuda a discriminar la presencia de la enfermedad entre casos y controles y si existe diferencia entre los grupos dependiendo su clasificación electrofisiológica (axonal vs desmielinizante).

Hipótesis nula.

No hay diferencia en los niveles de citoquinas medidos en LCR entre los pacientes con SGB que desarrollaron disautonomías comparado con los que no desarrollaron.

Hipótesis alternativa.

Existe diferencia entre los niveles de citoquinas medidos en LCR entre los pacientes con SGB que desarrollaron disautonomías contra los que no desarrollaron.

Materiales y métodos.

Diseño del estudio.

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte prospectiva de casos incidentes de los pacientes que fueron hospitalizados en el Centro Médico Nacional Siglo XXI durante febrero de 2020 a septiembre de 2021. Pacientes con SGB diagnosticados por primera vez (por parte de un neurólogo clínico) bajo los criterios actuales de Asbury de 1990; que ingresaron vía admisión continua, ya sea que fueron enviados de otro hospital o por motivo de urgencias que ingresaron al Servicio de Neurología o Medicina Interna del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en la Ciudad de México.

Criterios de inclusión.

Los criterios fueron los siguientes: ser mayor de 18 años, que aceptaron participar en el protocolo de estudio, firmaron el consentimiento informado de manera voluntaria, en el caso de limitación de lenguaje o actividad motriz, que el familiar responsable aceptó de manera voluntaria la participación firmando el consentimiento informado. Pacientes que cuenten con historia clínica completa, estudio de neuroconducción y laboratorios clínicos durante la hospitalización. Pacientes que sean candidatos a punción lumbar como parte del abordaje diagnóstico hospitalario de SGB.

Criterios de exclusión.

Los pacientes con Infección por virus de inmunodeficiencia humana documentada, paciente con neuroinfección (meningitis o encefalitis) o enfermedad autoinmune, tratamiento con hipouricemiantes, diagnóstico de urolitiasis, enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal y sujetos que no acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación.

Sujetos que voluntariamente piden 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.

En cuanto el paciente fue recibido en Urgencias, se solicitó la valoración de Neurología y los residentes notificaron al Dr. Mauricio Mora, residente de Medicina Interna, y al Dr. Martínez Marino, médico adscrito de Neurología para solicitar su consentimiento informado.

Se tomaron muestras para la determinación de citoquinas proinflamatorias en LCR cuando el paciente ingresó. La toma de LCR fue parte de los procedimientos habituales que se hacen en los pacientes con la entidad patológica estudiada, por lo que enfatizamos que no requirió punciones adicionales.

Los investigadores únicamente tomaron 2 ml de LCR para el estudio de los parámetros a evaluar en el laboratorio de Inmunología. Si al paciente no se le realizó 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.

Disautonomías evaluadas.

La presencia de disautonomías fue englobada en 2 grandes grupos: disautonomías cardiovasculares y disautonomías ventilatorias y las resumimos en la siguiente tabla:

Disautonomías cardiovasculares	Disautonomías ventilatorias
Presencia de emergencia hipertensiva (presión arterial \geq 180/100, con daño a órgano diana)	Síntomas bulbares (incapacidad de deglución o regurgitación)
Bradicardia sintomática (\leq 60 lpm) o Taquicardia sintomática (\geq 100 lpm)	Requerimiento de ventilación mecánica por inmovilidad del diafragma.

Procedimientos de laboratorio.

La concentración de las quimiocinas reguladas por IFN fue cuantificada en el LCR de los pacientes con SGB y en los controles, mediante ensayo de multiplexado. Para la cuantificación de las quimiocinas se utilizó el sistema Luminex 200 y el software xPONENT (Luminex Corp; Austin, TX, USA). Las quimiocinas analizadas fueron IP-10, MCP-1, BLC (CXCL13) y MIP-1 α (CCL3), la sensibilidad del ensayo fue de 1.25 pg/ml para IP-10, 11.0 pg/ml para BLC, 1.59 pg/ml para MCP-1 y de 1.86 pg/ml para MIP-1 α .

Los IFN- α , IFN- β , IFN- λ 1 (IL-29), IFN- λ 2/3 (IL-28A/B) y el IFN- γ se analizaron utilizando kits de citometría de flujo de IFN humano LEGENDplex™ (PBL Assay Science, San Diego, CA, USA). Según las instrucciones del fabricante, los niveles mínimos detectables en suero fueron de 1.0 pg/ml para IFN- α 2 con un rango de detección de no detectable (ND)-44.7 pg/ml, 1.5 pg/ml para IFN- β con un rango de detección de ND-1241 pg/ml, 1.9 pg/ml para IFN- λ 1 (IL-29) con un rango de detección de ND-22.3 pg/ml, 12.8 pg/ml para IFN- λ 2/3 (IL-28A/B) con un rango de detección de ND-55.4 pg/ml y 0.7 pg/ml para IFN- γ con un rango de detección de ND-1.5 pg/ml.

Los ensayos se realizaron según las instrucciones del fabricante con base en sus datos de muestras de suero o plasma extrapolados a muestras de LCR

Los niveles inferiores a los niveles mínimos de citoquinas detectables se consideraron cero en este estudio.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis inicial de Kolmorov-Smirnov para determinar si las variables tenían distribución normal. Para la descripción de las variables dicotómicas, nominales y ordinales se utilizaron proporciones y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron promedios con desviación estándar en caso de demostrar normalidad en la distribución, o medianas con rangos intercuartílicos (RIC) en caso de que la distribución fuera no paramétrica.

De las quimiocinas seleccionadas, que dieron diferencias significativas en el análisis comparativo previo, utilizamos las pruebas de curvas ROC, en las cuales evaluamos el desempeño discriminativo de las concentraciones de las quimiocinas en LCR entre los pacientes con SGB y los controles, fijando diferentes puntos de cortes dependiendo las moléculas.

Se realizó un análisis bivariado separando los grupos en presencia de disautonomías o no, para lo cual se analizó con prueba no paramétrica de acuerdo con la normalidad de los datos. Se fijó un valor de significancia en $p \leq 0.05$, todos los análisis se realizaron a dos colas.

Finalmente, identificamos el punto de corte óptimo de discriminación para cada molécula soluble mediante el índice de Youden. A partir de este punto de corte, obtuvimos los valores intrínsecos de prueba diagnóstica para cada citocina.

Toda la información obtenida se almacenó en una base de datos electrónica en el programa de Excel. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows y el paquete GraphPad Prism versión 9.0. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ (dos colas) para la significancia estadística.

Consideraciones éticas.

Los pacientes firmaron el consentimiento informado, para autorizar el ingreso al protocolo.

La toma de LCR fue parte de los procedimientos habituales que se hacen en los pacientes con la entidad patológica estudiada, por lo que puntualizamos que no requirió punciones adicionales.

El protocolo fue sometido y aprobado por el comité de ética de CMN Siglo XXI, IMSS, con folio asignado F-2019-3601-16.

Resultados.

Durante este periodo un total de 22 pacientes con SGB fueron reclutados de acuerdo con los criterios de inclusión. Posteriormente fueron pareados con sus respectivos controles en una proporción 2:1 (10 controles) de acuerdo con edad y sexo. Los controles tuvieron los siguientes diagnósticos: sospecha de neuroinfección en 4 pacientes (40%), la cual fue descartada en todos ellos, hidrocefalia normotensa del adulto en 4 (40%), hipertensión intracraneana idiopática en 1 (10%) y sospecha de encefalitis autoinmune en 1 (10%), la cual también fue descartada.

Las características demográficas principales fueron analizadas y resumidas en la tabla 1. Destacando que el 65% fueron hombres con edad promedio de 47.5 años (RIC, 42-54).

Es importante mencionar, el antecedente de infección relacionada más frecuente fue de localización gastrointestinal en 13 (55%) pacientes, seguida de infección respiratoria en 9 (45%), destacando que el tiempo promedio entre el inicio de la infección y el comienzo de la debilidad fue de 8 días (RIC, 8-12).

Dentro de sus características clínicas neurológicas, el 81% de los pacientes tuvo debilidad o afectación de miembros pélvicos, con inestabilidad postural hasta incapacidad para caminar. Hasta el 22% de los pacientes tuvieron algún grado de afección neuropática craneal, como parálisis facial en 5 pacientes, el 13% (3 pacientes) desarrolló oftalmoparesia, 18% (4 pacientes) presentaron diplopía y hubo también debilidad sensitivo-facial en 18% de los pacientes.

Dentro de los hallazgos más importantes están los que desarrollaron disautonomías, dentro de estas, hasta el 35% presentó alteraciones cardiovasculares, documentadas con electrocardiograma, las cuales todas fueron sintomáticas y destacamos que el 22% de estos pacientes desarrolló bradicardia y el 9% ingresó con taquiarritmia. Además, puntualizamos que el 38% de los pacientes tuvieron síntomas bulbares y estos tuvieron una asociación franca con la presencia de disautonomías cardiovasculares y ventilatorias, por lo cual, 7 (35%) de ellos requirieron ingresar a la UCI para seguimiento. No hubo decesos durante su seguimiento hospitalario.

Tabla 1. Características clínicas de los 22 pacientes con síndrome de Guillain-Barré.

Características	Valores
Hombres, n (%)	15 (68)
Edad, años	47.5 (42-54)
Infección previa	
Gastrointestinal, n (%)	13 (55)
Vías aéreas, n (%)	9 (45)
Intervalo de infección a síntomas, días	8 (6-12)
Características clínicas	
Oftalmoparesia, n (%)	3 (13)
Diplopía, n (%)	4 (18)
Sensitivo facial, n (%)	4 (18)
Debilidad facial, n (%)	5 (22)
Síntomas bulbares, n (%)	8 (36)
Afección de miembros superiores, n (%)	12 (54)
Afección de miembros inferiores, n (%)	18 (81)
Vértigo, n (%)	4 (18)
Inestabilidad postural / ataxia, n (%)	7 (31)
Síntomas sensitivos, n (%)	8 (36)
Síntomas autonómicos, n (%)	7 (31)
Signos vitales basales	
Presión arterial sistólica, mmHg	110 (106-126)
Frecuencia cardiaca, lpm	77 (65-89)
Frecuencia respiratoria, rpm	18 (16-20)
Temperatura, ° Celsius	36.5 (36.5-37)
IMC, kg/m ²	27 (24.6-28)
Escala clínica de Hughes	3 (1-3)
ECG anormal, n (%)	7 (35%)
Bradicardia, n (%)	5 (22%)
Taquicardia, n (%)	2 (9%)
Ingreso a UCI, n (%)	7 (35%)

Todos los datos se presentan en medianas con intervalos intercuartílicos, a menos que se especifique otro.

Posteriormente, reportamos los parámetros bioquímicos durante el ingreso hospitalario, sin encontrar algún analito fuera de rangos relevantes, con mediana de valores de hemoglobina de 15.2 (RIC 13.5-16.0), leucocitos totales de 7.2×10^3 células/mm³ (RIC 6.4-9.3), plaquetas de 235×10^3 células/mm³ (RIC 235-339).

El resto de las relaciones plaqueta / linfocito o neutrófilo / linfocito no mostraron alteraciones compatibles con estado inflamatorio grave sistémico. Esto es presentado en la tabla 2.

Tabla 2. Estudios de laboratorio.

Parámetros	Valores
Hemoglobina, g/dl	15.2 (13.5-16.0)
Leucocitos totales, 1×10^3 células/mm ³	7.2 (6.4-9.3)
Linfocitos, 1×10^3 células/mm ³	1.8 (1.3-1.9)
Neutrófilos, 1×10^3 células/mm ³	4.5 (4.1-7.1)
Plaquetas, 1×10^3 células/mm ³	266 (235-339)
Índice neutrófilo / linfocito	3.0 (2.1- 3.4)
Índice plaquetas / linfocito	158.3 (133.1- 191.6)
Albúmina, g/dl	4.2 (3.9- 4.3)

Todos los datos se presentan en medianas con intervalos intercuartílicos.

Las características electrofisiológicas de los pacientes con SGB se describen en la tabla 3, destacando que 8 pacientes, correspondiente al 36% de los casos, presentaron la variedad clínica de patrón desmielinizante (AIDM) y de esos, 2 pacientes (16.7%) tuvieron la variedad de Miller-Fisher. Doce pacientes (54%) presentó variedad axonal motor sensitiva (AMSAN) y finalmente, el 9% presentó variedad puramente motora axonal de SGB.

Tabla 3. Patrón neurofisiológico de los pacientes con Síndrome de Guillain- Barré.

Patrón neurofisiológico	Número de pacientes
AMAN, n (%)	2 (9)
AMSAN, n (%)	12 (54)
AIDP, n (%)	8 (36)

Abreviaturas: AMAN: Neuropatía con patrón axonal motora, AMSAN: neuropatía con patrón axonal motor-sensitiva, AIDP: Neuropatía con patrón desmielinizante

Los parámetros bioquímicos en LCR más relevantes se sintetizaron en la tabla 4. Elegimos los cuatro parámetros más significativos destacando la disociación albúmina-citológica, con recuento total de proteínas en 56 g/ml (RIC 43-75) y recuento celular de 4.0 células $1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (RIC 2.2-5.7), característico de estos pacientes. El resto de los parámetros se encuentran dentro de niveles normales como el lactato en 18.5 mg / dl (16.5-21.7) y la deshidrogenasa láctica, mg /dl

Tabla 4. Parámetros bioquímicos en LCR.

Parámetros bioquímicos	Valores
Proteínas totales, g /ml	56 (43-75)
Recuento celular, células $1 \times 10^3 / \text{mm}^3$	4.0 (2.2-5.7)
Lactato, mg / dl	18.5 (16.5-21.7)
Deshidrogenasa láctica, mg /dl	35 (30-40.5)

Todos los datos se presentan en medianas e intervalos intercuartílicos Abreviaturas: DHL: Deshidrogenasa láctica

Una vez que determinamos las características basales, electrofisiológicas, bioquímicas y sus complicaciones intrahospitalarias de estos pacientes, comenzamos las mediciones de citoquinas y quimiocinas en LCR de los pacientes con SGB para dilucidar la capacidad discriminatoria de las moléculas seleccionadas.

Inicialmente, evaluamos las concentraciones de las quimiocinas y moléculas de IFN entre enfermos y controles. En el grupo de casos con SGB, la molécula BLC tuvo concentraciones de 76.95 pg/ml (46.99-104.1) y los controles presentaron concentraciones de 3.80 pg/ml (3.80-49.88, $p=0.0038$). Los niveles de IP-10 fueron de 1489.96 (825.53-2340.09) en los pacientes con SGB vs. 67.59 (20.38-1483, $p=0.0078$) en el grupo control. Los niveles de MIG, 13.12 pg/ml (5.5- 23.87) vs. 1.53 (1.53-4.87, $p=0.034$). Finalmente, los niveles de MCP-1 fueron de 1793.14 pg/ml (1439-2777) vs. 738 (270-1335.92, $p=0.0021$). Las moléculas de IFN- λ 1, IFN- α 2, IFN- λ 2/3, IFN- β e IFN- γ , no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre grupos y se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Concentración de las citoquinas seleccionadas entre los pacientes con SGB y los controles.

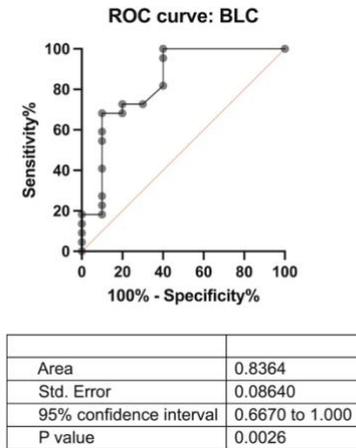
Citoquinas medidas en LCR	Casos (N=22)	Controles (N=10)	Valor de <i>P</i>
BLC, pg/ml	76.95 (46.99-104.1)	3.80 (3.80-49.88)	<i>0.0038</i>
IP-10, pg/ml	1489 (825-2340)	6 (20-1483)	<i>0.0078</i>
MIG, pg/ml	13.12 (5.5- 23.87)	1.53 (1.53-4.87)	<i>0.034</i>
MCP-1, pg/ml	1793.14 (1439-2777)	738 (270-1335.92)	<i>0.0021</i>
IFN-λ1, pg/ml	1123 (312- 4741)	1215 (659-2009)	<i>0.79</i>
IFN-α2, pg/ml	46.73 (30.40-68.71)	10.53 (10.05- 38.81)	<i>0.08</i>
IFN-λ2/3, pg/ml	144.03 (80.66-167.86)	83.93 (83.93-83.93)	<i>0.17</i>
IFN-β, pg/ml	252.59 (239.53-252.59)	177.39 (177.39-252.59)	<i>0.10</i>
IFN-γ, pg/ml	0 (0-0)	0 (0-0)	<i>0.87</i>

Todos los datos se presentan en medianas e intervalos intercuartílicos

Abreviaturas: BLC: CXCL13, IP-10: CXCL10, IFN-β: Interferón β, IFN-α: Interferón α, IFN-γ: Interferón-γ, IFN-λ1: Interferón-λ1, IFN-λ2/3: Interferón-λ2/3, MCP 1: proteína quimiotáctica de monocitos 1, MIG: CXCL9.

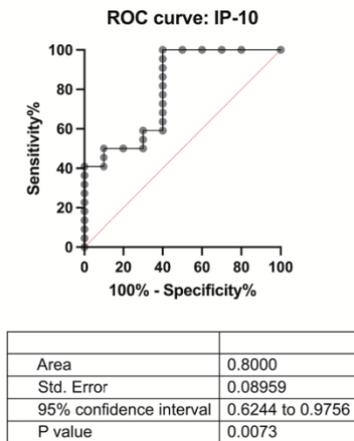
De las moléculas evaluadas, las que mostraron capacidad de discriminación entre enfermos y sanos fueron las siguientes: la molécula BLC mostró un ABC-ROC de 0.83 (IC 95%, 0.667 a 1.0, $p = 0.0026$).

Figura 1.



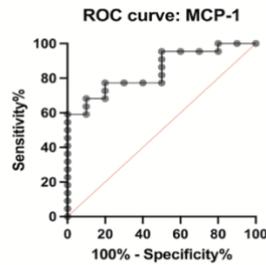
Posteriormente, reportamos en la figura 2, que la molécula IP-10, con un ABC-ROC de 0.8 (IC 95%, 0.6244 a 0.9756, $p=0.0073$).

Figura 2.



En este tenor, en la figura 3 mostramos que la quimiocina MCP-1, tuvo un ABC-ROC de 0.8455 (IC 95%, 0.711 a 0.97965, $p=0.0020$).

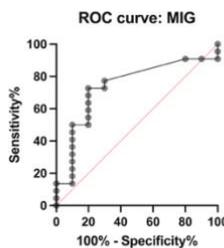
Figura 3.



Area	0.8455
Std. Error	0.06837
95% confidence interval	0.7114 to 0.9795
P value	0.0020

Finalmente, en la figura 4 mostramos a la quimiocina MIG, con un ABC-ROC de 0.7386, (IC 95%, 0.5483 a 0.9290, $p=0.0328$).

Figura 4.



Area	0.7386
Std. Error	0.09710
95% confidence interval	0.5483 to 0.9290
P value	0.0328

Con base en lo anterior, decidimos dividir a los pacientes dependiendo de su variedad electrofisiológica con patrón desmielinizante y patrón axonal para realizar comparaciones entre la presentación clínica, en los cuales ambos grupos tuvieron antecedente de infección respiratoria como desencadenante en 50% y 75%, respectivamente; presentaron disautonomías graves que ameritaron estancia en UCI en 25% y 35%, sin mostrar diferencias significativas ($p > 0.99$). La escala de gravedad de Hughes en cada grupo fue de 3 puntos (con RIC entre 2-4 y 2-3, respectivamente), al ingreso, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.54$).

Ahora, dentro de los parámetros de quimiocinas en LCR, hicimos las comparaciones entre los grupos axonal y desmielinizante, sin reportar en ninguna comparación diferencia significativa (tabla 6). BLC (83, 49-104 vs. 75, 56-358 pg/ml; $p \varepsilon 0.99$), IP-10 (1246, 825-

2128 vs. 2156, 789-2324 pg/ml, $p = 0.63$), MCP-1 (1692, 1041-2732 vs. 2134, 1510-2847 pg/ml; $p = 0.35$) y MIG (13.1, 5.5-18.6 vs. 15.3, 6.8-13.6 pg/ml; $p = 0.74$).

Dentro de las mediciones de moléculas de interferones, destacamos que tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos de variedad axonal vs desmielinizante, con valores de IFN- λ 1 (1023, 312-3003 vs. 2139, 712-6522 pg/ml; $p = 0.35$). El valor de IFN- α 2 (43.2, 22.3-94.4 vs. 22.0, 5.0-23.3 pg/ml; $p = 0.07$). IFN λ 2/3 (54, 44-94.5 vs. 44.0, 10.5- 46.7 pg/ml; $p = 0.61$). El IFN- β fue de 252, 239-265 vs. 246, 237-252 pg/ml ($p = 0.61$) y finalmente medimos el IFN- γ , en donde los niveles fueron indetectables en ambos grupos ($p = 0.41$).

Tabla 6. Diferencias clínicas y bioquímicas entre pacientes con SGB con variante axonal o desmielinizante.

	Axonal (n = 14)	Desmielinizante (n = 8)	Valor de <i>P</i>
Características clínicas			
Infección respiratoria	7 (50%)	6 (75%)	0.38
Infección gástrica	7 (50%)	2 (25%)	0.48
Escala de Hughes al ingreso	3 (2-4)	3 (2-3)	0.54
Disautonomías graves	5 (35%)	2 (25%)	>0.99
Ameritó ingreso UCI	5 (35%)	2 (25%)	>0.99
Relación linfocito / neutrófilo	1.5 (1.3-1.5)	1.4 (1.3- 1.5)	0.63
Relación linfocito/ plaqueta	67.4 (41.3- 76.0)	46.5 (32.5-62.7)	0.12
Citoquinas en LCR			
BLC, pg/ml	83 (49-104)	75 (56-358)	0.99
IP-10, pg/ml	1246 (825-2128)	2156 (789-2324)	0.63
MCP-1, pg/ml	1692 (1041- 2732)	2134 (1510-2847)	0.35
MIG, pg/ml	13.1 (5.5-18.6)	15.3 (6.8-136)	0.74
IFN- λ 1, pg/ml	1023 (312-3003)	2139 (712-6522)	0.35
IFN- α 2, pg/ml	43.2 (22.3-94.4)	22.0 (5.0-23.3)	0.07
IFN- λ 2/3, pg/ml	54 (44-94.5)	44.0 (10.5- 46.7)	0.13
IFN- β , pg/ml	252 (239-265)	246 (237-252)	0.61
IFN- γ , pg/ml	0 (0-0)	0 (0-0)	0.41

Todos los datos se presentan en medianas e intervalos intercuartílicos

Abreviaturas: BLC: CXCL13, IP-10: CXCL10, IFN- β : Interferón β , IFN- α : Interferón α , IFN- γ : Interferón- γ , IFN- λ 1: Interferón- λ 1, IFN- λ 2/3: Interferón- λ 2/3, MCP 1: proteína quimiotáctica de monocitos 1, MIG: CXCL9.

Con base a esto, hicimos la comparación más importante que fue medir los niveles de quimiocinas e IFNs en LCR entre los pacientes que desarrollaron disautonomía grave versus los que no tenían disautonomía.

No hubo diferencias relevantes en cuanto a sus características clínicas basales y se detallan en la tabla 6.

Sin embargo, resaltamos que la única quimiocina que presentó diferencia significativa entre grupos fueron los niveles de la molécula de BLC, que están más elevados en los pacientes que presentaron disautonomías comparados con los que no presentaron (90.53 pg/ml (83.7-246.4) vs. 69.48 pg/ml (35.86- 83.74) $p=0.04$).

Ahora, describimos las concentraciones de las quimiocinas restantes entre los pacientes con disautonomías vs los que no presentaron disautonomías. La quimiocina IP-10 (2292.4, 1594.5- 3039.8 vs. 1152.1, 497.0-1693.5 pg/ml; $p = 0.09$). MCP-1 (2475 2134- 3031 vs. 1515, 1272-2388 pg/ml; $p = 0.2$). Finalmente, MIG (20.4, 16.1-39.8 vs. 15.4, 5.9- 20.2 pg/ml; $p = 0.13$).

Dentro de las mediciones de moléculas de interferones, destacamos que tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos de que presentaron disautonomías comparados con los que no presentaron, con valores de IFN- λ 1 de 625 pg/ml (350-3394) vs 2210 pg/ml (727- 4275), con $p = 0.12$. El valor de IFN- α 2 fue de 22.0 pg/ml (5.0-61.0) y de 23.3 pg/ml (RIC 22.0-66.2), respectivamente, con valor de $p = 0.51$. Ahora la molécula de IFN λ 2/3, fue de 167.8 pg/ml (124.2-167.8) y 137.9 pg/ml (80.6- 167.8), con valor de $p = 0.91$. El IFN- β , mostró niveles de 239.5 (203.8-252.5) y 246 (237-252), respectivamente, con valor de $p = 0.61$ y finalmente medimos el IFN γ , en donde los niveles también fueron indetectables en ambos grupos (0, 0-0 vs. 0, 0-0 pg/ml; $p = 0.92$).

Tabla 7. Diferencias entre pacientes que presentaron disautonomías graves vs los que no presentaron.

Características	Con disautonomía (n = 7)	Sin disautonomía (n = 15)	Valor de <i>P</i>
Edad	47 (43.5-52.1)	48 (42.5-55)	0.49
Hombres, n (%)	6 (85%)	9 (64%)	0.35
Infección respiratoria, n (%)	2 (29%)	7 (43%)	0.64
Infección gástrica, n (%)	5 (71%)	8 (57%)	0.64
Escala de Hughes al ingreso	3 (2-4)	3(2-3)	
Relación linfocito / neutro	1.51 (1.32-1.60)	1.48 (1.34-1.59)	0.82
Relación linfocito/ plaqueta	64 (51.61-71.1)	53.8 (38.3-71.8)	0.63
Citoquinas en LCR			
BLC, pg/ml	90.53 (83.7-246.4)	69.48 (35.86- 83.74)	0.04
IP-10, pg/ml	2292.4 (1594.5- 3039.8)	1152.1 (497.0-1693.5)	0.09
MCP-1, pg/ml	2475 (2134-3031)	1515 (1272-2388)	0.2
MIG, pg/ml	20.4 (16.1-39.8)	15.4 (5.9-20.2)	0.13
IFN- λ 1, pg/ml	625(350-3394)	2210 (727-4275)	0.12
IFN- α 2, pg/ml	22.0 (5.0-61.0)	23.3 (22.0-66.2)	0.51
IFN- λ 2/3, pg/ml	167.8 (124.2-167.8)	137.9 (80.6-167.8)	0.91
IFN- β , pg/ml	239.5 (203.8-252.5)	252.5 (239.5-263.1)	0.23
IFN- γ , pg/ml	0 (0-0)	0 (0-0)	0.92

Todos los datos se presentan en medianas e intervalos intercuartílicos.

Abreviaturas: BLC: IP-10, IFN- β : Interferón β , IFN- α : Interferón α , IFN- γ : Interferón γ , IFN- λ 1: Interferón λ 1, IFN- λ 2/3: Interferón λ 2/3, MCP: proteína quimiotáctica de monocitos, MIG:

Finalmente, realizamos a través de la prueba de índice de Youden, para fijar los puntos de corte de las citoquinas y obtener el punto óptimo (Tabla 8). La molécula BLC, en una concentración ≤ 69.5 pg/ml mostró una sensibilidad de 68% y especificidad de 90%, con una razón de verosimilitud positiva de 6.8 para predecir la presencia de esta enfermedad. La molécula IP-10, con valores ≥ 110 pg/ml, mostró una sensibilidad de 95% y especificidad del 60%, con una razón de verosimilitud positiva de 2.3. La quimiocina MCP-1 con concentraciones ≤ 1480 pg/ml presentó una sensibilidad del 68% y una especificidad del 90%, con una razón de verosimilitud positiva de 6.8 y finalmente, la quimiocina MIG, con

concentraciones de $\epsilon 6$, presentó una sensibilidad cercana al 72% con una especificidad del 80%, con una razón de verosimilitud positiva de 3.6.

Tabla 8. Puntos de corte de las quimiocinas en líquido cefalorraquídeo que discriminan entre pacientes y controles.

Quimiocina	Valor en pg/ml	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	LR+
BLC	$\epsilon 69.5$	68%	90%	6.8
IP-10	$\epsilon 110$	95%	60%	2.3
MCP-1	$\epsilon 1480$	68%	90%	6.8
MIG	$\epsilon 6$	72%	80%	3.6

Quimiocinas: BLC: CXCL13, IP-10: CXCL10, MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1, MIG: CXCL9.

Discusión.

El SGB es una condición clínica caracterizada por ser una polirradiculopatía desmielinizante aguda con parálisis ascendente y por el desarrollo de disautonomías graves con impacto a nivel cardíaco o ventilatorio, hasta en 20% de los pacientes durante el nadir de la enfermedad, que pueden condicionar una de las principales causas de morbilidad intrahospitalaria y a largo plazo (1).

Es evidente, que se ha intentado aplicar varios tipos de escalas clínicas y marcadores bioquímicos para intentar predecir los tipos de desenlaces neurológicos en estos pacientes. Sin embargo, centralmente estas escalas están diseñadas en predecir las secuelas motoras y el grado de incapacidad residual. Sin explorar una parte importante que son las disautonomías cardiovasculares y ventilatorias. Ya que constituyen la principal causa de mortalidad en estos pacientes debido a las complicaciones intrahospitalarias que conllevan, como requerir apoyo mecánico ventilatorio, disfunción cardiovascular y sepsis (78).

En este tenor, dentro de los hallazgos clínicos que reportamos, la presencia de arritmia sintomática durante la hospitalización fue un factor determinante para que posteriormente desarrollaran disautonomía ventilatoria y que ingresaran a UCI, en 35% de los pacientes. Esto se puede explicar debido a la conexión del nervio neumogástrico y la inflamación nerviosa desde sus raíces dorsales (79). Por lo cual, sería interesante explorar estas citoquinas y su relación con EEG anormales.

En un estudio con más de 200 pacientes hecho en India, reportaron una mortalidad cercana al 12%, con disfunción autonómica cercana al 26%, similar a lo reportado en nuestra serie que son 35% (79). Es interesante que la principal causa de mortalidad fue secundaria a sepsis por neumonía por broncoaspiración debido a la disfunción bulbar y posteriormente arritmias cardíacas.

En esta línea, al entender que el SGB es una polirradiculopatía inflamatoria y con alta tasa de complicaciones, se han explorado diferentes tipos de marcadores inflamatorios tanto en sangre como en LCR, centralmente citoquinas y moléculas asociadas a la respuesta de IFN, encontrando asociaciones contradictorias en estos estudios exploratorios (69).

Sin embargo, a pesar de que hay reportes previos del desempeño de las moléculas asociadas a la respuesta de IFN y sus respectivas quimiocinas, no se han explorado de manera específica en esta enfermedad. Por ende, nuestro estudio intentó encontrar

asociación entre los niveles en LCR de los interferones y las quimiocinas, además de describir si tienen capacidad predictiva (68).

Este estudio encontró que la respuesta a IFN como IFN- β , IFN- α , IFN- γ , IFN- λ 1 e IFN- λ 2/3, no tuvieron alguna diferencia significativa en las concentraciones en LCR entre las variantes neurofisiológicas del SGB, tanto axonal vs desmielinizante, esto probablemente tiene un origen común y es que ambas variantes tienen respuesta inflamatoria similar a nivel local de motoneurona, pero con diferentes puntos de desmielinización. Que probablemente al final se traduce en las mismas células involucradas (57). Además de que no encontramos tampoco adecuada capacidad predictiva entre los niveles de IFN y los pacientes que desarrollaron disautonomías graves intrahospitalarias. Por ende, es difícil predecir que los niveles de IFN correlacionan con esto, probablemente es que una vez instaurada la respuesta inflamatoria y el daño axonal, es difícil medir la cinética de los niveles de IFN..

Por otro lado, las quimiocinas derivadas que son BLC, MCP-1, IP-10 y MIG, tienen relación al momento del diagnóstico con niveles más elevados entre los casos que los controles, demostrado en las curvas ROC, con buena capacidad discriminativa de estas 4 quimiocinas seleccionadas.

En un antecedente directo realizado por Press et al. en el 2003; encontraron que los pacientes examinados en la fase aguda del SGB antes del tratamiento con dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas tenían niveles elevados de MCP-1 (un quimioatrayente para los monocitos sanguíneos y las células dendríticas) e IP-10 (un quimioatrayente para las células T) en el LCR. Los pacientes controles con otro tipo de polineuropatía inflamatoria desmielinizante no los presentaron.

Estas quimiocinas han sido previamente reportadas en diferentes tipos de enfermedades neurológicas como enfermedades cerebrovasculares, enfermedades infecciosas como el VIH y hasta en enfermedades autoinmunes como LES y esclerosis sistémica. Con esta plausibilidad biológica fueron exploradas en este tipo de pacientes, encontramos que esta entidad inflamatoria si tiende a hacer cambios en sus niveles de concentración en LCR (74).

Este hallazgo es interesante debido a que acorde con estos antecedentes la única quimiocina que tuvo diferencia significativa en los pacientes que desarrollaron disautonomías comparados con los que no, fue la molécula BLC.

El BCL es una molécula conocida como CXCL13, por sus características quimioatrayentes y tiene un papel clave en la orquestación del tejido linfoide secundario y la neogénesis linfoide, además de tener como objetivo la respuesta mediada por linfocitos B y la posterior producción de anticuerpos. Que es compatible con la producción de anticuerpos antigangliósidos, que es una característica del SGB.

Los anticuerpos antigangliósidos se detectan hasta en la mitad de los pacientes con SGB. Estos autoanticuerpos surgen a través del mimetismo molecular microbiano (79) y la asociación de anticuerpos anti-gangliósidos y variantes específicos de enfermedades ya está bien establecida en la literatura (80, 81). Particularmente la asociación de anti-GM1 y GQ1b anticuerpos con las variantes de AMAN y síndrome de Miller Fisher, respectivamente. Además, la presencia de anticuerpos dirigidos a los gangliósidos GM1 o GD1a también se ha asociado con el pronóstico del SGB (82), únicamente a largo plazo y en el tema de discapacidad motora posterior al evento agudo.

Sin embargo, aunque no se ha explorado de manera puntual la presencia de disautonomías o desenlaces cardiovasculares en estos pacientes y su relación con la presencia o el tipo de autoanticuerpos en LCR y esto puede dar plausibilidad clínica muy interesante para estudios posteriores y buscar la relación de autoanticuerpos y citoquinas dentro del LCR en estos paciente, que probablemente exista relación directamente proporcional, que a mayor nivel de inflamación, mayores quimiocinas estimuladoras y mayor producción de autoanticuerpos.

El entendimiento continúa siendo limitado en la fisiopatogénesis del SGB debido a la complejidad de los circuitos de citoquinas y células implicadas en este proceso inflamatorio. Por ende, a pesar de que los hallazgos reportados indican que, si existen vías interferónicas aberrantes por las quimiocinas asociadas, no encontramos que las moléculas relacionadas a la respuesta de interferones como los IFNs (IFN- β , IFN- α , IFN- γ , IFN- λ 1 e IFN- λ 2/3) se encuentren implicados de manera directa en el proceso agudo de estos pacientes.

Sin embargo, con la medición de las 4 quimiocinas al momento de la toma de LCR, podemos detectar de manera temprana estos pacientes.

Es evidente que faltan estudios con mayor cantidad de pacientes, con seguimiento a mayor plazo y que hayan obtenido diferentes pruebas de detección de disautonomías como Holter

o pruebas de mesa inclinada. Este estudio exploratorio da plausibilidad para probar estas quimiocinas en los diferentes escenarios de esta enfermedad inflamatoria.

Conclusiones.

En este estudio exploratorio reportamos que los pacientes con SGB tienen una alta tasa de complicaciones en hasta 35% de los pacientes secundario a las disautonomías. Probamos la capacidad predictiva de diferentes moléculas y quimiocinas inflamatorias en LCR para el desarrollo de disautonomías y encontramos que la única quimiocina con esta capacidad predictiva fue BLC.

Interesantemente, además describimos que las 4 quimiocinas seleccionadas, todas presentaron adecuada capacidad discriminatoria para detectar casos de SGB de los controles al momento del ingreso.

Bibliografía:

1. Esposito S, Longo MR. Guillain–Barré syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(1):96–101. Available from
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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>
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. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122430>
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 from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1793142&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
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. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9665983>

16. Haber P. Guillain-Barré Syndrome Following Influenza Vaccination. *Jama* [Internet]. 2004;292(20):2478. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.017>
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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40478-016-0291-x>
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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.138>
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: <http://www.nejm.org.proxy.lib.ncsu.edu/doi/full/10.1056/nejmra1114525>
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. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awt285>
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. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70215-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70215-1)
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. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266726>
 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.06.069>
 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. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00131402-200809000-00006>
 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. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339497>
 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.11.004>
 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. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182104407>
 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. Renauld, J.C. (2003). Class II cytokine receptors and their ligands: key antiviral and inflam-matory modulators. *Nat. Rev. Immunol.* 3, 667-676.
 59. Isaacs, A., and Lindenmann, J. (1957). Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 147, 258-267.
 60. Isaacs, A., Lindenmann, J., and Valentine, R.C. (1957). Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 147, 268-273.
 61. Lasfar A, Lewis-Antes A, Smirnov SV et al (2006) Characterization of the mouse IFN-lambda ligand-receptor system: IFN-lambdas exhibit antitumor activity against B16 melanoma. *Cancer Res* 66:4468-4477.
 62. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS (2019) Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity* 50:907-923.
 63. Alspach, E., Lussier, D.M., and Schreiber, R.D. (2018). Interferon and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 11, a028480.
 64. Crouse, J., Kalinke, U., and Oxenius, A. (2015). Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 231-242.
 65. Schoggins, J.W. (2018). Recent advances in antiviral interferon-stimulated gene biology. *F1000Res.* 7, 309.
 66. Kotenko, S.V., Gallagher, G., Baurin, V.V., Lewis-Antes, A., Shen, M., Shah, N.K., Langer, J.A., Sheikh, F., Dickensheets, H., and Donnelly, R.P. (2003). IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.* 4, 69-77.
 67. Sheppard, P., Kindsvogel, W., Xu, W., Henderson, K., Schlutsmeyer, S., Whitmore, T.E., Kuestner, R., Garrigues, U., Birks, C., Roraback, J., et al. (2003). IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol.* 4, 63-68.
 68. Galani, I.E., Triantafyllia, V., Eleminiadou, E.E., Koltsida, O., Stavropoulos, A., Manioudaki, M., Thanos, D., Doyle, S.E., Kotenko, S.V., Thanopoulou, K., and Andreakos, E. (2017). Inter-feron-I mediates non-redundant front-line antiviral protection against influenza virus infec-tion without compromising host fitness. *Immunity* 46, 875-890.e6.
 69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Puthenparampil M, Stropparo E. Wide Cytokine Analysis in Cerebrospinal Fluid at Diagnosis Identified CCL-3 as a Possible Prognostic Factor for Multiple Sclerosis. 2020. *Front. Immunol.* 11:174. doi: 10.3389/fimmu.2020.00174
74. Niwa, A., Osuka, K., Nakura, T. et al. Interleukin-6, MCP-1, IP-10, and MIG are sequentially expressed in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neuroinflammation* 13, 217 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0675-7>
75. H. Okamoto. IP-10/MCP-1 ratio in CSF is an useful diagnostic marker of neuropsychiatric lupus patients, *Rheumatology*, Volume 45, Issue 2, February 2006, Pages 232–234.
76. 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.
77. Scott GS, Hooper DC. The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology. *Medical Hypotheses* 2001;56:95–100.
78. Hofer LS, Mariotto S, Wurth S, et al. Distinct serum and cerebrospinal fluid cytokine and chemokine profiles in autoantibody-associated demyelinating diseases. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(2):2055217319848463.
78. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barré syndrome Incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology.* 2008 70:1608-13.
79. Chakraborty, T., Kramer, C.L., Wijdicks, E.F.M. et al. Dysautonomia in Guillain–Barré Syndrome: Prevalence, Clinical Spectrum, and Outcomes. *Neurocrit Care* 2020; 32, 113–120.
80. Netto AB, Taly AB, Kulkarni GB, Rao UG, Rao S. Mortality in mechanically ventilated patients of Guillain Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011;14(4):262-266. doi:10.4103/0972-2327.91942
81. Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: mini-review. *J Neuroimmunol.* 2010;223:5–12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.02.001.
82. Emilien D, Hugh W. Diagnostic utility of auto antibodies in inflammatory nerve disorders. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2:107–112. doi: 10.3233/JND-150078.
83. Kuwabara S, et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain–Barre syndrome. *Ann Neurol.* 1998;44:202–208. doi: 10.1002/ana.410440210.
84. Yamagishi Y, et al. Serum IgG anti-GD1a antibody and mEGOS predict outcome in Guillain–Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 doi: 10.1136/jnnp-2020-323960.