

00524
79



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

LA BIOTECNOLOGÍA, USO EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA AGUDA.

* SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ *

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA PRESENTA: SYLVIA HERRERA ACOSTA



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUÍMICA

MÉXICO, D. F.

2003

A





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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo (seccional).

NOMBRE: Sylvia Herrera Acosta

FECHA: 10 - Noviembre - 2003

Sylvia Herrera Acosta

JURADO ASIGNADO

- Presidente : Prof. José Luis Domínguez Torix.
Vocal : Profa. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro.
Secretario : Prof. Enrique Gómez Morales.
1er. sup. : Prof. Guillermo Escamilla.
2do. sup. : Profa. Zoila Nieto Villalobos.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Coordinación de extensión académica (Educación continua) * Sede C.U.

Aesor del Tema:

Dr. Enrique Gomez Morales.

[Signature]
[Signature]

Sustentante:

Sylvia Herrera Acosta.

AGRADECIMIENTOS.

A mi madre, por darme la vida y fundamentalmente por inculcarme los valores que ahora poseo, que fueron la base para poder terminar con éxito mi carrera profesional que ahora te dedico. Gracias por tu apoyo, amor, comprensión e infinita ayuda

“ TE AMO “

A Memito, el niño más paciente y responsable que pude encontrar. Gracias por tu condescendencia infinita y sobre todo por ser mi hermano.

A Sejo mi esposo amado por su paciencia y ayuda.

A todas aquellas personas que estuvieron con migo en los momentos más difíciles preocupándose al brindarme su apoyo y cariño cuando más lo necesitaba : Matilde, Florecita, Angélica, Héctor, Yebel y Chio.

A **ARLETTE y ALINE** las niñas más lindas y las que más amo, ya que son mi razón de vivir. Gracias hijas.

A ti papá que siempre estas en mi mente y en mi corazón.

A Dios por ser mi amigo y haberme dado la oportunidad y la fuerza para concluir esta meta.

RECONOCIMIENTO

Al Dr. Enrique Gómez Morales, con mi mayor respeto y admiración por su enseñanza, paciencia y confianza para la realización de este proyecto.

A todos y cada uno de los profesores participantes en el Diplomado de "Hemaféresis", por su valiosa labor al transmitir sus conocimientos y experiencias, ayudando así al crecimiento cultural y espiritual de todos los que tuvimos la oportunidad de escucharlos.

LA VERDADERA META.

Señálate metas elevadas, esfuérate por alcanzarlas,
esfuérate por lograr rápida y correctamente lo que ambicionas.

Sueña con ello, vive para ello y lucha por ello.

Se constante y fiel a ti mismo y, tan seguro como hay estrellas en el
cielo, llegarás a tiempo a la verdadera meta de la vida.

Hetman Ht.

F

ÍNDICE

Págs.

1. OBJETIVO	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. HISTORIA	4
4. DEFINICIÓN	5
5. EPIDEMIOLOGÍA	6
6. ETIOLOGÍA	7
7. VARIANTES CLÍNICAS E INMUNOPATOGENIA	9
8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
9. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO	15
10. TRATAMIENTO	17
10.1 PLASMAFÉRESIS	17
10.2 INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA	25
10.3 CORTICOSTEROIDES	36
10.4 CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DE ESTOS PACIENTES	37
11. CONCLUSIONES	39
12. GLOSARIO	42
13. BIBLIOGRAFÍA	46

F

LA BIOTECNOLOGÍA. USO EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA
POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA AGUDA
* SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ *

1. OBJETIVO:

Conocer los avances en la biotecnología, que sirven de base para el tratamiento de los enfermos con Síndrome de Guillain Barré (SGB).

2. INTRODUCCIÓN.

Vivimos en una era que ha visto como el espacio se ha convertido en patio de recreo del hombre, aumentando la esperanza de vida en veinte años. Cosas como estas son las que nos hacen dar casi por sentado que la ciencia y la tecnología seguirán ofreciendo sus productos sin fin. La biotecnología, considerada como "la aplicación de organismos, sistemas o procesos biológicos para la producción de bienes y servicios", es un área que en los últimos años ha causado un impacto impresionante en los medios científico, tecnológico, social y financiero de todo el mundo.

Al paso de los años los milagros de la biotecnología en el área de la salud no se han hecho esperar, las nuevas tecnologías genéticas por ejemplo nos permiten, por primera vez, desentrañar los enmarañados procesos que se producen dentro de la célula cuando una enfermedad altera su delicado equilibrio químico.

Para nosotros, la verdadera importancia de la biotecnología consiste en que da a conocer la posibilidad de una forma de tratar y diagnosticar enfermedades, de una manera sensible e incluso eficaz. La biotecnología nos ha permitido crear sistemas de obtención de grandes cantidades de sustancias naturales escasas para tratar una amplia gama de enfermedades, desde los resfriados comunes hasta el cáncer; sustancias que antes sólo podían obtenerse en cantidades exiguas; como en el caso de la inmunoglobulina intravenosa, la cual es obtenida mediante un proceso nacido de la biotecnología, llamado Aféresis.

Uno de los campos beneficiados en los últimos años por estos avances biotecnológicos es, el de la Neurología, donde las terapias con la Inmunoglobulina I.V. y el Recambio plasmático han tenido un especial auge, posibilitando una alternativa terapéutica frente a patologías que, o no tenían tratamiento o estos eran muy engorrosos y con resultados cuestionables.

Un ejemplo claro de esto es el Síndrome de Guillain Barré, el cual se denomina síndrome más que enfermedad porque todavía no está totalmente claro el que entre en juego un agente patógeno concreto. Un síndrome es una condición médica caracterizada por un cúmulo de síntomas (lo que siente el paciente) y signos (lo que el médico puede observar o medir). En este caso concreto los signos y síntomas pueden ser bastante variados, por lo que los médicos pueden encontrar difícil diagnosticar el Síndrome de Guillain Barré en sus primeras etapas. Este síndrome provoca en el paciente un estado de angustia, miedo y desesperación, ya que a medida que progresa produce inmovilidad física, y una situación preocupante de impotencia ante lo desconocido. El individuo se percata de que va perdiendo su agilidad y capacidad de movimiento, y que ya no es capaz de realizar sus actividades cotidianas. Las facultades mentales no sufren ningún trastorno, pero sí se pierde la capacidad de desplazarse de un lado a otro, volviéndose dependientes de otras personas para la realización de sus funciones.

No hay una cura conocida para el Síndrome de Guillain Barré. Sin embargo, hay terapias que acortan la evolución del proceso disminuyendo la mortalidad, la incidencia de parálisis permanente y el tiempo de hospitalización ya que aceleran la recuperación en la mayoría de los pacientes. Por lo general, la plasmaféresis y la terapia de inmunoglobulina de alta dosis son los remedios utilizados, siendo ambos igualmente eficaces.

Otras denominaciones o sinónimos del Síndrome de Guillain Barré son: Parálisis aguda ascendente o Parálisis de Landry, parálisis aguda idiopática, Polirradiculoneuritis aguda idiopática, Síndrome de Miller Fisher, Polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante, Neuropatía motora axonal.

3. HISTORIA.

Varios autores en diferentes épocas han tratado de describir el cuadro clínico del (SGB):

- 1859 – Landry , describe por primera vez la enfermedad en nueve pacientes con cuadros similares.
- 1898- Mills, establece el concepto de neuritis para describir los cambios degenerativos observados en los nervios periféricos.
- 1916– Guillain-Barré y Strohl, describen el desarrollo de una parálisis aguda con pérdida de reflejos y describen la disociación albumino-citológica en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- 1919-1949 –Walter, Haymaker y Kernohan, encontraron que la primera lesión estaba en la región donde las raíces motoras y sensitivas se unen para formar el nervio espinal. ⁽²⁾
- 1919 – Bradford y cols., reportan 30 casos precedidos de un proceso infeccioso.
- 1937 – Guillain, describe el síndrome de parálisis de múltiples nervios craneales.
- 1956 – C.Miller Fisher, incluye una variante caracterizada por oftalmoplejia externa total, ataxia severa y arreflexia.
- 1963 – Melnick, encuentra anticuerpos contra el tejido nervioso en 19 de 38 pacientes con (SGB).
- 1964 – Wiederholt, se inclina a favor de bases inmunológicas de la enfermedad .
- 1976 – Se establece una asociación entre SGB y el programa de vacunación para la Influenza porcina. ⁽⁵⁾
- 1981– Prineas, señala cambios importantes a la microscopia electrónica y resume las características de la enfermedad. ^(6,7,8)
- 1984 – Kaldor y Speed, informan la evidencia serológica de *Campylobacter jejuni* en el 38 % de un grupo de pacientes con SGB en Australia. ⁽⁹⁾

4. DEFINICIÓN.

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es una polineuropatía paralítica, no epidémica y aparentemente no estacional, de evolución aguda o subaguda, de progresión rápida y en gran parte reversible. Su patología se caracteriza por una desmielinización y en otras ocasiones por daño axonal primario principalmente de los nervios motores, aunque también puede afectar a los nervios sensitivos, debido a un infiltrado de linfocitos y macrófagos en los nervios periféricos .⁽¹⁰⁾

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) también se define como una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria caracterizada por un ataque agudo de los nervios periféricos y craneales, con debilidad simétrica progresiva y ascendente, que puede cursar con formas atípicas y tendencias a remisiones espontáneas, aunque en general es una enfermedad monofásica. Esta forma de parálisis se establece en días y afecta a la porción más distal de las extremidades inferiores y va ascendiendo hasta llegar a comprometer, en algunos casos, la musculatura respiratoria y la musculatura deglutoria, llevando al paciente a una parálisis respiratoria e incluso la muerte, se le considera una emergencia médica. El paciente es colocado a menudo en un respirador para ayudarlo a respirar y se le observa de cerca para detectar la aparición de problemas, tales como ritmo cardíaco anormal, infecciones, coágulos sanguíneos y alta o baja presión sanguínea (antes de la ventilación mecánica esta enfermedad tenía alta mortalidad). La mayoría de los pacientes se recuperan, incluyendo los casos más severos del Síndrome de Guillain-Barré, aunque algunos continúan teniendo un cierto grado de debilidad.

5. EPIDEMIOLOGIA.

El síndrome de Guillain Barré se presenta en todas las edades con predominio en la 1ª y 6ª década de la vida, dominando el sexo masculino (2:1) .

Diversos estudios epidemiológicos realizados coinciden en una incidencia anual de 0.4 a 1.7 x 100,000 habitantes. La incidencia reportada esta influida por los criterios diagnósticos adoptados. En un estudio efectuado en la Clínica Mayo, el padecimiento se presentó más frecuentemente en personas mayores de 40 años. Al comparar grupos de edad la incidencia fue más alta en mayores de 60 años 3.2 x 100,000 habitantes , que en menores de 18 años (0.8 x 100,000 habitantes).⁽¹²⁾

El síndrome de Guillain Barré se observó desde hace ya varios años obteniéndose un registro de muchos de los casos en diversas partes del mundo. Ejemplo: En 1958 Patrana-Indiana 14 casos; en 1959 Siena-Italia 9 casos, en 1968 Itagui-Colombia 17 casos, y en 1971 Albacete-España 25 casos.

La incidencia anual media del síndrome de Guillain Barré fue de 0.6 (95 % intervalos de 0.48 a 0.73 por 100,000 infantes) en menores de 15 años de edad . No hay diferencia en la incidencia entre niñas y niños de poblaciones étnicas.⁽¹³⁾

La incidencia no fluctúa claramente con las diferentes estaciones del año, sin embargo algunas series como las de Beisng y otras provincias de China han demostrado picos en invierno y verano. Diversos autores lo relacionan con mayor incidencia de afecciones respiratorias y gastrointestinales.⁽⁶⁾

Aunque se dice que el síndrome de Guillain Barré es una patología que raramente se encuentra en el embarazo, en México se ha reportado un caso en Guadalajara.⁽¹⁴⁾

6. ETIOLOGÍA.

Alrededor del 75 % de los pacientes con SGB informó tener antecedentes de procesos infecciosos agudos, en días previos al comienzo de la enfermedad (1-3 semanas).

En estudios retrospectivos se observó que 34 pacientes (37%) tuvieron eventos precedidos por infecciones respiratorias y gastrointestinales ocurriendo en 27 y 10 % respectivamente, con evidencias serológicas de infección reciente por Campylobacter jejuni y Citomegalovirus, así como Mycoplasma pneumoniae.^(10,15)

TABLA 1. Frecuencia de antecedentes infecciosos en pacientes con síndrome de Guillain Barré⁽¹⁶⁾

Lugar de estudios	Año	No. de pacientes con SGB	Porcentajes con antecedentes infecciosos.
EUROPA			
Inglaterra	1964	52	69
Noruega	1985	109	57
Francia	1989	71	50
España	1990	15	53
E.U.A	1966	1.100	58
Minnesota	1978	40	70
INDIA	1988	56	32
INDONESIA	1990	28	75

El síndrome de Guillain Barré puede tener diversas etiologías (habitualmente son post infecciosas), para su estudio podemos dividirla de la siguiente manera:

- 1) Idiopática.
- 2) Infecciones virales tales como: Adenovirus, Echovirus, mononucleosis infecciosa por el virus de Ebstein Bar (EBV), Citomegalovirus (es más común en inmunodeprimidos pudiendo condicionar disfunción sistólica), Hepatitis B y C .

Enterovirus como: Coxsackie A (enterovirus de RNA), se detecta en el miocardio del paciente con dolencia muscular y se asocia a mal pronóstico. Tanto Coxsackie A como B pueden ocasionar miocarditis y Guillain Barré. Coxsackie B es más común en miocarditis y particularmente grave en neonatos y lactantes. ⁽¹⁷⁾

3) Infecciones bacterianas y por hongos como: Tifoidea, Paratifoidea, Listeriosis, Tularemia y Mucormicosis.

Estudios anteriores han demostrado que hay una fuerte asociación entre Guillain Barré y la infección por Campylobacter jejuni (agente que más frecuentemente produce diarreas). Además hay algunas cepas de Campylobacter jejuni que tienen alta asociación con una forma de Guillain Barré grave que es desmielinizante y axonal. Una teoría entre la infección del Campylobacter jejuni y el síndrome, es que comparten el epitope con los nervios periféricos.

4) Vacunación: recientemente las vacunas se han asociado con el SGB, ya que estas provocan reacciones alérgicas caracterizadas por desmielinización aguda monofásica en menos de 1/100.000 vacunados. ⁽¹⁸⁾ El ejemplo más notable es la vacuna antigripal porcina, administrada en E.U. durante 1976; sin embargo, las vacunas antigripales que se usaron desde 1992 a1994 dieron lugar a sólo un caso adicional de SGB por millón de personas vacunadas .Las vacunas antirrábicas antiguas, que se preparaban con tejido nervioso, están implicadas como factor desencadenante del SGB. ⁽¹⁹⁾ Otras vacunas las cuales también se han visto involucradas son: influenza y polio (1989).

5) Otros factores propuestos como desencadenantes en menos del 2.3 % son los procedimientos quirúrgicos, anestesia peridural, historia de trauma o enfermedades sistémicas, como Lupus eritematoso y enfermedad de Hodgkin. Los embarazos es otro antecedente reconocido, aunque la relación causal es dudosa.

7. VARIANTES CLÍNICAS E INMUNOPATOGÉNIA.

Aunque el SGB se considera una enfermedad autoinmune, su inmunopatogénia así como el antígeno de la mielina que es atacado aún no se conoce. Una teoría de especial relevancia sugiere que el sistema inmune, activado por diferentes agentes infecciosos desarrollan una reacción cruzada entre epitopes del agente infeccioso y antígenos de la mielina. La identificación reciente de carbohidratos de algunos serotipos del Campylobacter jejuni con estructura muy similar a gangliósidos de la mielina del nervio, estimuló esta teoría de la inmunidad cruzada antigénica con los gangliósidos. ⁽¹⁸⁾

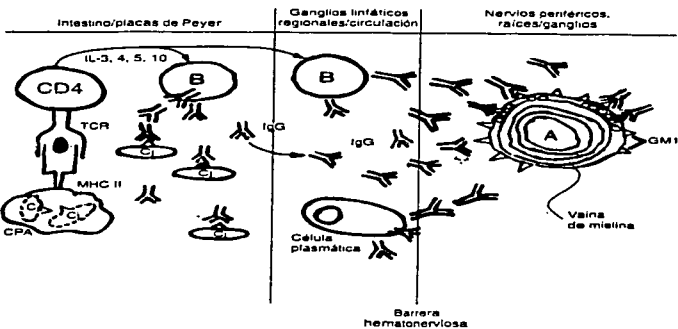
En la actualidad se consideran varios subtipos de SGB, determinados principalmente por sus características electrodiagnósticas y anatomopatológicas.

FORMAS DESMIELINIZANTES.

1. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA o SGB clásico):

Es probable que a la lesión tisular producida en la PDIA contribuyan mecanismos inmunitarios celulares y humorales debido al hallazgo de linfocitos T así como la observación de niveles elevados de citocinas y receptores surgidos de la activación de los mismos en el suero (IL-2, receptor IL-2 soluble , IL-6, factor de necrosis tumoral). La afectación es más frecuente en adultos que en niños y el 90 % de los casos se han encontrado en países occidentales. ^(18,19)

Como sabemos los gangliósidos y otros glucoconjugados están presentes en grandes cantidades en el tejido nervioso humano y en puntos esenciales, como los nódulos de Ranvier . En el SGB se ha observado que son frecuentes los anticuerpos anti-gangliósidos (20 – 50 % de los casos) sobre todo frente a GM1, específicamente en los casos precedidos de infecciones por Campylobacter jejuni.



Las células B reconocen glucoconjugados en *C. Jejuni* (Cj) que representan reactividad cruzada en el gangliósido GM1 presentes en la mielina del nervio periférico. Algunas células B, activadas a través de un mecanismo independiente de las células T, secretan principalmente IgM (no mostrado). Otras células B (parte superior izquierda) son activadas a través de una vía parcialmente dependiente de células T, y secretan principalmente IgG: la participación de las células T está representada por las células CD 4 activadas localmente por fragmentos de proteínas Cj que son presentados en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA). Un paso esencial en el SGB es la salida de células B activadas de las placas de Peyer hacia los ganglios linfáticos regionales. Probablemente, las células T activadas también facilitan la apertura de la barrera hemato-nerviosa, propiciando de esta manera la penetración de autoanticuerpos patógenos. Las primeras alteraciones en la mielina (derecha) consisten en edema entre las laminillas de la propia mielina y rotura vesicular (se muestra como pequeñas burbujas circulares) en las capas más externas de la mielina. Estos efectos se asocian a la activación del complejo de ataque a la membrana C5b - C9 y probablemente están mediados por la entrada de calcio; es posible que la citosina de macrófagos factor de necrosis tumoral (TNF) también participe en la lesión de la mielina. ⁽¹⁹⁾

2. Síndrome de Miller – Fisher (SMF) :

Es un cuadro desmielinizante, bastante infrecuente que ataca a niños y adultos en igual proporción. Se caracteriza por la clásica tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia sin debilidad muscular de evolución rápida y a menudo con parálisis pupilar.

En pacientes con este cuadro se identificó un anticuerpo circulante policlonal contra el gangliósido GQ1b. Las fibras motoras ricas en este epítope son los oculomotoras, pero también se encuentra en neuronas sensitivas del ganglio dorsal y en células cerebrales aunque en menor proporción por lo que hay un leve bloqueo de la transmisión neuromuscular. ^(18,19)

El SMF representa aproximadamente el 5% de todos los casos de SGB.

FORMAS AXONALES.

En las formas axonales el mecanismo propuesto es algo diferente. En estos casos el epítope se encuentra en los nódulos de Ranvier. Los anticuerpos se depositan allí alterando los canales de sodio y activando al complemento. La alteración de los canales de sodio provoca un bloqueo de la conducción; este mecanismo tipo "canalopatía ", explica la mejoría clínica casi inmediata que algunos pacientes obtienen luego de recibir tratamiento con gammaglobulina o plasmaféresis que por su rapidez no podría depender de la remielinización de los nervios afectados. La activación del complemento atrae macrófagos que penetran en el espacio periaxonal (el espacio angosto que queda entre el axolema y la membrana de la célula de Schwann), lo que facilita el depósito de anticuerpos en el segmento internodal. Los macrófagos provocarán el desplazamiento del axón y por último su destrucción. ^(18,19)

3. Neuropatía axonal motora aguda (NAMA) :

Se presenta en niños y adultos jóvenes; tiene una prevalencia elevada en China y México, puede ser estacional y generalmente es de recuperación rápida.

Inicialmente el ataque es en los núcleos motores de Ranvier, con escasos linfocitos y activación de abundantes macrófagos peri-axonales de los que depende la intensidad de la lesión axonal. Se han encontrado anticuerpos del tipo anti-GD1a.

4. Neuropatía axonal sensitivo motora aguda :

Forma clínica infrecuente que se presenta principalmente en adultos. El ataque inmunitario está dirigido en primer término contra el axón sin desmielinización previa.

Los pacientes de este subgrupo sufren una evolución fulminante con instalación rápida de la cuadriplejía y recuperación lenta y a menudo incompleta.

Se caracteriza por síntomas gastrointestinales (dolor, vómitos y constipación), retención urinaria, hipotensión, impotencia, sudoración y salivación reducida con anomalías pupilares ocasionales. La fuerza muscular es normal pero es frecuente la pérdida de los reflejos durante la enfermedad así como la aparición de parestesias. ^(18,19)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El SGB clásico se manifiesta como un cuadro de parálisis motora aguda, siendo la debilidad muscular el signo más prominente que por lo general es simétrico con arreflexia, con o sin alteraciones sensitivas y tiene un tiempo de duración promedio de 10 a 12 días hasta alcanzar una meseta seguida de la recuperación gradual, sin embargo esta puede ser tan dramática como el inicio. ⁽²⁰⁾

Fase prodrómica : Una tercera parte de los casos no tienen sintomatología previa a los trastornos neurológicos. En las 2/3 partes, la duración de los síntomas o signos "inespecíficos" puede ser de 1-3 semanas antes de aparecer la signología neurológica. ⁽¹⁰⁾

Fase de estado : En el 40 % de los casos las primeras manifestaciones son motoras (paresia); en 20 % son motoras y sensoriales y en un 40 % sensoriales solamente. Por lo general, los miembros inferiores son los más afectados, le siguen en frecuencia el tronco y músculos intercostales, los brazos, el cuello y los pares craneales. A menudo aparece dolor y molestias en los músculos. El disturbio sensorial es principalmente subjetivo; hormigueo más pronunciado en las extremidades, y en el 50 % de los pacientes puede ocurrir en la cara.

La característica principal es la debilidad, usualmente simétrica, flácida que adopta un curso ascendente de extremidades inferiores a extremidades superiores, puede comprometer grandes masas musculares de las regiones proximales, en algunas ocasiones se llegan a comprometer todos los músculos voluntarios incluyendo los respiratorios. ⁽²¹⁾

Aunque cualquier nervio craneal motor puede estar involucrado, el 7° par es el más afectado, hallándose diplopía facial en un 50 - 60 % de los casos, también encontramos debilidad bulbar y debilidad para el control de secreciones así como para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria, requiriéndose la ventilación asistida de un 10 - 20 % de los pacientes, y es la causa más común de muerte.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La afectación de esfínteres uretral y anal es variable, no observables en la mayoría de los casos; y hasta un 10 % según Amason ocurre siendo casos muy severos.

Por lo general se refiere entumecimiento o adormecimiento distal en forma de "guante" y "calcetín". En un 40 % aproximadamente de los pacientes se descubre alteración de la sensibilidad profunda, con disminución o pérdida del sentido de posición o vibración. Rooper describió lumbalgia y dolores musculares generalizados en la mitad de los pacientes. Para otros autores, este dolor neuropático ocurre sólo en un 30 % de los casos y nunca es tan intenso como el de la poliomielitis. Algunos pacientes se quejan de cefalea generalizada al inicio de la enfermedad y rigidez del cuello de etiología incierta puede encontrarse en un 10 %.⁽²¹⁾

Existe una función deficiente simpática y parasimpática o bien hiperactividad, originando alteraciones en la frecuencia y ritmo cardíaco, presión sanguínea, sudoración y funciones vesical e intestinal. La mayoría de estas anomalías se presentan entre la segunda y la cuarta semana de evolución. Sin embargo, pueden ser causa de muerte súbita. La taquicardia se presenta hasta en un 50 %, y otras manifestaciones como son bradicardia, hipertensión arterial, hipotensión ortostática y la respiración asistida pueden exacerbar el ya defectuoso retorno venoso. En forma concomitante puede existir secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

Otras manifestaciones de afección simpática incluyen el síndrome de Homer, dilatación gástrica, pérdida de la acidez gástrica por bloqueo de fibras aferentes vagales, diaforesis, particularmente en niños.

En pocos casos papiledema; probablemente debido al aumento en la presión intracraneana como resultado del edema cerebral simultáneo el cual afecta las raíces de los nervios periféricos o bien, deficiente absorción del LCR por el aumento de la presión oncótica consecutiva al incremento de las proteínas que pueden llegar en ocasiones hasta 800 mg/100 ml. ^(8,10,13)

9. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO.

En 1960, Osler y Sidel publican una revisión de este síndrome y la importancia de criterios diagnósticos, estimando que deben tomarse en cuenta 12 criterios basados en la descripción original de Guillain Barré y Strohl. En 1974 los criterios de diagnóstico se revisaron por un comité especial, se publicaron en 1978 y Asbury los comenta nuevamente en la conferencia de Guillain Barré publicada en 1981.⁽²²⁾

En los siguientes años ha sido aparente que estos criterios están vigentes. Son reafirmados por Asbury y Cornblath en 1990.⁽²³⁾ comentando ampliamente algunos aspectos, en especial los electrodiagnósticos.⁽²⁴⁾

I. Características requeridas para el diagnóstico.

A. Déficit progresivo de más de una extremidad. Los grados varían desde una mínima debilidad de las piernas con o sin ataxia hasta una cuadriplejía con afección de músculos respiratorios, parálisis facial y bulbar, y oftalmoplejía externa.

B. Arreflexia. La arreflexia universal es la regla.

II. Características que apoyan fuertemente el diagnóstico.

A. Clínica (en orden de importancia).

1. Progresión. Los síntomas y signos de debilidad motora se desarrollan rápidamente para cesar en cuatro semanas del inicio de la enfermedad. Aproximadamente 50 % en dos semanas, 80 % en 3 semanas y más de 90 % en 4 semanas.
2. Relativa simetría. No es absoluto, pero si una extremidad está afectada la opuesta también.
3. Moderados síntomas y signos sensitivos.
4. Involucro de nervios craneales. La debilidad facial ocurre en 50 % de los casos, frecuentemente bilaterales. Otros nervios craneales afectados son los que inervan la lengua, músculos de deglución y oculomotores. En menos de 5 % la neuropatía puede iniciar en los nervios.

5. Recuperación. Usualmente comienza de 2 a 4 semanas después de que la progresión se detiene.
6. Disfunción autonómica. Taquicardia y otras arritmias, hipotensión postural, hipertensión y síntomas vasomotores, si están presentes apoyan el diagnóstico. Pueden ser variaciones y deben excluirse otras causas de estos síntomas como embolismo pulmonar.
7. Ausencia de fiebre al inicio de los síntomas neuríticos.

B. Características del LCR que apoyan el diagnóstico.

1. Proteínas. Después de la primera semana de síntomas, las proteínas se elevan por encima de los 0.45 g por L y esto puede ser progresivo en punciones lumbares seriadas.
2. Células. Lo común es encontrar menos de 10 % células mononucleares por mm^3 .

III. Características que ponen en duda el diagnóstico.

1. Persistente y marcada debilidad.
2. Alteración persistente de esfínteres.
3. Alteración de esfínteres al inicio de la enfermedad.
4. Más de 50 % de células / mm^3 en LCR (linfocitos), esto sugiere infección por HIV .
5. Presencia de leucocitos polimorfonucleares en LCR.
6. Nivel sensitivo importante.

IV. Características que excluyen el diagnóstico.

1. Historia reciente de intoxicación por solventes volátiles (compuestos de 6 carbonos).
2. Diagnóstico de Porfiria intermitente y aguda.
3. Antecedentes o hallazgo de infección reciente por Difteria con o sin miocarditis.
4. Evidencia de intoxicación por plomo o inicio de la neuropatía compatible con el diagnóstico.
5. Inicio con un síndrome puramente sensitivo.

10. TRATAMIENTO.

No hay una cura conocida para el SGB . Sin embargo, hay terapias que reducen la gravedad de la enfermedad y aceleran la recuperación en la mayoría de los pacientes. Hay también otras formas de tratar las complicaciones de la enfermedad. En general hay 2 tipos de terapias producto de la biotecnología que se utilizan hoy en día y que han mejorado las respuestas de los enfermos, estas son:

1.- Plasmaféresis o Recambio plasmático.

2.- Terapia con inmunoglobulina intra-venosa.

10.1 PLASMAFÉRESIS.

Las enfermedades debidas a auto-anticuerpos circulantes o complejos tóxicos de antígeno y anticuerpo, podrian beneficiarse en teoría por la eliminación selectiva del plasma. El recambio plasmático (plasmaféresis) es la alternativa terapéutica por medio de la cuál, se extrae el plasma el cual contiene sustancias toxicas como: auto o aloanticuerpos, complejos inmunes, toxinas, drogas, etc. causantes de una enfermedad.

La técnica utilizada para el intercambio de plasma es relativamente simple. Se extrae la sangre, se separa y se descarta el plasma por centrifugación o filtración de membrana, y se reinoculan los eritrocitos al paciente. Se mantiene el volumen del líquido mediante la administración de una solución de albúmina o plasma fresco congelado (Tabla 2). En la mayor parte de los protocolos de tratamiento, cerca del 50% del plasma del paciente se extrae en cada procedimiento de intercambio, extrayendo aproximadamente 150 g de proteínas (110 g de albúmina y 40 g de globulinas). Si la albúmina al 5 % es la solución de reemplazo, se proporcionan 125 g de albúmina, la cual esta unida a caprilato de sodio y a acetil-triptofano, los cuales no unen fármacos ni otros metabolitos.

Para que el recambio plasmático sea efectivo, la cantidad de sustancia circulante debe ser reducida en concentración significativa. La frecuencia del procedimiento está determinada por el grado de síntesis o la distribución de la sustancia en el plasma. ⁽²⁵⁾

TABLA 2.- SOLUCIONES DE RECAMBIO.

ALBÚMINA

VENTAJAS.

- * No transmite infecciones virales. anafiláctica.
- * Mantiene la presión coloidosmótica.

DESVENTAJAS.

- * Pequeño riesgo de reacción
- * Diluye factores de la coagulación.
- * Hipocalemia y disminución de Ig.
- * Intoxicación por aluminio (usado en la industria para estabilizar la albúmina)

PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)

- * Contiene todos los elementos del plasma normal.
- * No hay coagulopatía pos-aféresis. anafiláctica.
- * No depleta inmunoglobulinas.

- * Intoxicación por citrato.
- * Riesgo potencial de reacción
- * Riesgo de infecciones por virus.

SOLUCIÓN DE ALMIDÓN (HESPAN)

- * Semejante al glucógeno, por lo que coagulación no produce reacciones alérgicas.

- * Carece de proteínas, factores de y de inmunoglobulinas

La capacidad del intercambio plasmático para eliminar un grupo específico de anticuerpos, depende del tipo de inmunoglobulina y de la concentración de la sustancia tanto en el plasma como en el espacio intravascular, determinando que tan eficiente dicha sustancia puede ser removida. Por ejemplo., 45 a 50 % de los anticuerpos Ig G se encuentran en el espacio intravascular, comparados con las Ig M de un 90 a 92 %. Esto es, la eliminación de anticuerpos Ig G requerirá más procedimientos que la remoción de los Ig M debido a la redistribución de los espacios extra e intravascular. En general podemos decir que es probable que la eficacia del tratamiento sea mayor cuando el factor lesivo se halla distribuido de forma predominante en el espacio intravascular y cuando su tasa de acumulación es baja. El punto final del recambio está determinado por el proceso de la enfermedad y la respuesta clínica del paciente.

Las indicaciones para una aféresis terapéutica han sido categorizadas por la A.A.B.B y por la A.S.F.A.:

Categoría I : Incluye las enfermedades, para las cuales la aféresis está considerada como terapia estándar y es una forma aceptable de tratamiento. Ejemplo, Miastenia gravis, SGB.

Categoría II: Incluye enfermedades, en las cuales la aféresis es aceptada como una terapia adjunta en el tratamiento. Ejemplo, PTI , Crioglobulinemia y Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Categoría III: Incluye enfermedades para las cuales existe una evidencia inadecuada que avale el uso de la aféresis, pero existen reportes limitados que pueden apoyar su uso en casos refractarios. Ejemplo, Falla hepática aguda y Esclerosis múltiple.

Categoría IV: Incluye enfermedades para las cuales la aféresis no está considerada como beneficio y su uso no se recomienda. Ejemplo, Amiloidosis sistémica y rechazo renal pos-transplante.

La extracción del plasma puede hacerse por dos tipos de métodos

1- Métodos manuales.

El procedimiento manual consiste en la extracción de una unidad de sangre, separación del plasma por centrifugación y reinfusión de los eritrocitos sin el plasma (o resuspendidos en solución salina o albúmina). Este procedimiento es laborioso, de forma que pueden ser necesarias de 4 a 5 horas para cambiar 1 L de sangre.

2- Métodos mecánicos

En la actualidad este procedimiento se realiza mediante separadores automáticos de células, capaces de fraccionar con rapidez los componentes de la sangre. La extracción mecánica mediante un separador celular obtiene la separación de la misma cantidad que el método manual (1 L) en 45 min.

En la actualidad existen muchos tipos de aparatos en el mercado: 1) los diseñados fundamentalmente para recoger plaquetas o granulocitos, ambos tipos celulares se basan en el principio de la separación por centrifugación 2) los diseñados sobre todo para la plasmaféresis, se basan en el principio de la filtración a través de membrana (TPE de Cobe Laboratory Inc., Lakewood, Cryomax de Parker Biomedical, Irvine Cal., y PS-400 de Fenwall Laboratory). Los instrumentos pueden ser separadores de flujo intermitente (Haemonetics, Natick y Mass) o de flujo continuo (IBM 2997, Princeton y CS 3000). La sangre se separa mediante centrifugación en sus diversos componentes, que pueden dirigirse por manipulación instrumental hacia canales de recogida. La extracción y la reinfusión se suelen hacer de forma simultánea, lo que requiere que la primera se haga en un brazo y la segunda, en el otro, esto es que contemos con 2 accesos venosos. El cambio de plasma exige, en general, una cantidad de 2 a 3 L de éste. Los dos grupos tienen la ventaja de que los componentes celulares vuelven al sitio de origen, lo que evita problemas de errores de identificación y ahorran tiempo en cada aplicación. ⁽²⁵⁾

El equipo y material necesario es el siguiente:

- * Separador de células ejemplo: CS 3000.
- * Kit de aféresis (cerrado o abierto).
- * Isodine, jabón líquido, gasas.
- * Guantes, cubre bocas y bisturi.
- * Cámara de separación de granulo.
- * Cámara de recolección A-35.
- * Sol. de reemplazo (albúmina o plasma), sol. salina.
- * Pinzas hemostáticas.
- * Torundas con alcohol.
- * Líneas de transferencia.
- * Tijeras y engrapadora.
- * Equipo de cambio de línea.
- * Heparina.
- * Cápsulas de calcio.

Procedimiento:

- 1- Instalación del kit de aféresis (purgado automático del equipo).
- 2- Colocación y purgado de la línea de recambio plasmático.
- 3- Instalación de la línea de recambio plasmático en la bomba de aféresis.
- 4- Instalación de la línea de recambio plasmático en la línea de paquete globular con técnica estéril.
- 5- Conexión del paciente.
- 6- Asepsia y antisepsia del catéter (acceso venoso).
- 7- Inicio del procedimiento. Realización de balances y monitoreo del mismo (el médico tiene la obligación de llevar el monitoreo del paciente conjuntamente con el aferesista).

8- Término del paciente.

9- Desconexión del paciente.

10- Cuidados posteriores de la máquina , el desechable y el paciente.

11- Anotaciones correspondientes de lo sucedido durante el procedimiento.

Los estudios han demostrado que este tratamiento es eficaz si se realiza en la fase precoz de la enfermedad (en los primeros 10 a 15 días), por lo que es el tratamiento de elección en los pacientes de la etapa aguda y suelen efectuarse ciclos con intercambio de aproximadamente 40 -50 ml /kg de plasma al día durante 4 a 5 días.

Este procedimiento constituye una técnica relativamente segura que acorta la evolución del proceso y que disminuye la mortalidad, la incidencia de parálisis permanentes y el tiempo de hospitalización. ⁽²⁹⁾

Cuando se realiza una plasmaféresis intensa y sobre todo cuando se emplean separadores de la sangre por centrifugación, la Trombocitopenia puede constituir un problema, así mismo tendremos depleción de inmunoglobulinas, factores de la coagulación, antitrombina y otras proteínas del plasma, lo que nos indica que la plasmaféresis sacrifica una gran cantidad de elementos de la sangre, con el propósito de remover la sustancia patógena.

La plasmaféresis no es una técnica inocua, aunque la cifra de muertes publicadas es muy escasa. Las complicaciones inmediatas consisten en hipotensión transitoria, bradicardia, reacciones de urticaria e hipocalcemia. La hipotensión transitoria suele aparecer al final del intercambio y puede mejorar si se aportan líquidos.

La hipocalcemia es secundaria a la anticoagulación con citrato que se emplea en la técnica (ACD) y al sustituir con plasma fresco congelado. La infusión de citrato de 1 a 1.8 mg / Kg min, reduce de 25 a 35 % el calcio, repercutiendo en datos de hipocalcemia (Tabla 3). Se requiere de administración de 5 a 10 ml al 10 % por L de plasma procesado, en infusión lenta . Otra opción muy poco usada es con Heparina en una dosis de inicio de 5,000 o 40 – 60 U/Kg continuando hasta 1 hr. donde aumentamos a 1000 U/hr ⁽²⁵⁾

TABLA 3. ANTICOAGULACIÓN CON ACD.

FORMULA A:		FORMULA B:	
* Dextrosa	2.45 g/dl	* Dextrosa	1.47 g/dl
* Citrato de sodio	2.2 g/dl	* Citrato de sodio	1.32 g/dl
* Ácido cítrico	730 mg/dl	* Ácido cítrico	440 mg/dl
* Citrato total	113 mmol/L	* Citrato total	73 mmol/L
* Sodio	252 mEq/L	* Sodio	150 mEq/L
* Bicarbonato	336 mEq/L	* Bicarbonato	219 mEq/L

Las reacciones alérgicas (urticaria) suelen ser debidas a los alergenos protéicos del plasma. Otra complicación potencial es la Hepatitis vehiculada en el PFC utilizado como sustituto. Si se emplea albúmina o la fracción proteica del plasma (FPP) en lugar del PFC, se reduce la probabilidad de que surjan estas complicaciones, pero encarece el método.

Otras complicaciones pueden ser: Flujo insuficiente, Ruptura del equipo, Fallas técnicas como son: Centrifuga desequilibrada y fallas eléctricas, Coagulación del sistema o Infiltración de accesos venosos motivo por el cual siempre se recomienda contar con un catéter venoso central el cual tiene el riesgo de infección, no es accesible en todos los centros y difícil de colocar en niños.

Aunque las complicaciones del recambio plasmático son en realidad pocas debemos de contar con los siguientes parámetros antes de empezar y al final de cada sesión de aféresis:

- Hemograma con recuento diferencial de leucocitos.
- Recuento de plaquetas.
- Calcio sérico.
- Tiempo de protrombina
- Tiempo de tromboplastina parcial.
- Viscosidad del suero.
- Electrolitos séricos
- Electroforesis de proteínas séricas.
- Antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBs Ag).

Así como el consentimiento informado debidamente requisitado y firmado, ya sea por el paciente o por algún familiar responsable del mismo.

10.2 INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA.

Desde que Imbach en 1981 empleó inmunoglobulina intravenosa (Ig I.V.) en altas dosis para tratar la púrpura trombocitopénica inmune en niños ⁽²⁷⁾, su uso se amplió a un gran número de otras patologías. De entre ellas destacan las inmunodeficiencias y ciertas enfermedades autoinmunitarias.

En los últimos años hemos visto que en neurología esta terapia ha tenido un especial auge, posibilitando una alternativa terapéutica frente a patologías que, no tenían tratamiento o estos eran muy engorrosos y con resultados cuestionables. No obstante, es necesario tener una visión crítica frente a su uso, considerando para ello la evidencia disponible en la literatura.^(28,29,30)

Descripción: La inmunoglobulina intravenosa es un polvo liofilizado para reconstituir a inyectable, es un medicamento genérico sanguíneo, polivalente y policlonal estéril, para la administración endovenosa, la cual transfiere inmunidad pasiva mediante el aumento del título de anticuerpos y el potencial de reacción antígeno-anticuerpo. La inmunoglobulina también ayuda a prevenir o modificar determinadas enfermedades infecciosas en individuos susceptibles.^(31,32)

La inmunoglobulina I.V. tiene varias ventajas como son:

- Dolor mínimo en la infusión.
- Infusión intravenosa lenta (muchas horas).
- Pueden ser administradas cantidades grandes de Ig G.
- Se consigue el pico rápido de Ig G sérico.
- Se ve un marcado incremento de Ig G en suero total.
- La Ig G se distribuye generalmente a los tejidos integros.

Composición: Los volúmenes y algunos constituyentes de la fórmula varía un poco dependiendo de la casa comercial por la cual es fabricada la inmunoglobulina pero en general la composición es como sigue:

Cada 1 ml de la solución de inmunoglobulina I.V. contiene:

Inmunoglobulina tipo G (Ig G)	50 mg/ml (producto al 5 %).	
Sacarosa	5.00 g (1.69 a 1.84/1 g de proteína)	
Glucosa	20 mg/ml	
Glicina	22.5 mg/ml (estabilizante)	
Cloruro de sodio	8.5 mg/ml (≤ 0.02 g/1g de proteína)	
Albúmina	3 mg/ml	
Poliétilen glicol	2 mg/ml (PEG)	
Tri(n-butil)fosfato y octoxinol	1 μ g/ml	
Polisorbato 80	100 μ g/ml	
PH	6.8 \pm 0.4	
Agua para inyectable c.b.p.	100 ml	* No contiene conservadores.

Al menos el 95 al 96 % de la proteína total es Ig G (de ésta, por lo menos un 90 % se encuentra como monómeros o dímeros), las proteínas restantes se componen de fragmentos de Ig G, pequeñas cantidades de Ig A (en un máximo de 40 mg/g de proteína, lo que corresponde a menos de un 2.5 %), Ig G polimérica y trazas casi indetectables de Ig M, péptidos inmunomoduladores, CD4 y CD8 solubles y anticuerpos contra antígenos, virus y bacterias. La distribución de las subclases de Ig G corresponde a la del plasma humano normal. ^(31,33,34)

Preparación: La inmunoglobulina intravenosa, fraccionada y altamente purificada se obtiene de alrededor de 1000 a 3000 donadores y a veces hasta más de 15000, mediante una gran variedad de técnicas tales como: la fracción de polyetilen-glycol, intercambio cromatográfico de iones, ultrafiltración, exposición a pH bajo, termo-tratada o congelada en seco. En México el plasma utilizado es importado de centros de la Unión Europea (Alemania, Austria) y de centros de los Estados Unidos. Todos los centros tienen licencia de las autoridades de salud locales, adherido a Standard Operating Prodedures (SOP) y son regularmente inspeccionados. El plasma es obtenido por el procedimiento de plasmaféresis el cual cumple con todos los requerimientos para asegurar la calidad. ⁽³⁵⁾ La mayoría de las veces el producto es manufacturado por el proceso de fraccionamiento de Cohn-Oncley de etanol frío seguido por ultrafiltración y cromatografía de intercambio de iones. El proceso de manufactura puede incluir un tratamiento con una mezcla orgánica de solvente / detergente compuesta de tri(n-butil)fosfato, octoxinol 9 y polisorbato 80. ⁽³¹⁾

Seguridad viral: Todas las unidades de plasma utilizadas en el proceso de obtención de inmunoglobulinas son sometidas individualmente a un despistaje epidemiológico y serológico para el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Ags. HB), anticuerpos para el virus de la Hepatitis C (anti-VHC), para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (anti-VIH 1 y 2), para Trypanosoma cruzi (enfermedad de Chagas) y para Treponema pallidum (sífilis). Adicionalmente se realizan controles de marcadores vitales en el grupo de plasma y en el producto terminado. Durante el proceso de producción se realizó una doble inactivación viral:

- a) tratamiento a 37 °C con pepsina a pH 4 durante 22 horas.
- b) Pasteurización a 60 °C durante 10 horas.

La alta seguridad frente a enfermedades transmisibles por la sangre o sus derivados se basa en la selección adecuada de donantes, el fraccionamiento alcohólico, la pasteurización y el tratamiento enzimático a pH 4, representando un conjunto de procesos de control, atenuación e inactivación viral. ⁽³⁴⁾

Farmacocinética: La inmunoglobulina IV contiene un amplio espectro de anticuerpos Ig G contra agentes bacteriales y virales que ejercen opsonización y neutralización de microbios y toxinas.

Los niveles pico de Ig G son alcanzados inmediatamente después de una infusión de globulina inmune IV (humana) hasta 5 veces su valor normal y luego declina en alrededor de 50 % en 72 hrs. (etapa de redistribución), esto es que después de la infusión el Ig G exógeno es distribuido de forma relativamente rápida entre el plasma y el fluido extravascular hasta que aproximadamente la mitad queda en el espacio extravascular, por lo que hay una caída inicial rápida de los niveles en suero de Ig G.

La Ig G sobrevive por más tiempo in vivo que otras proteínas del suero. Estudios han demostrado que la vida media de la inmunoglobulina IV es de aproximadamente de 37.7 ± 1.5 días.

Reportes previos indican que la vida media de la Ig G es de 21 a 28 días, tiempo en el cual vuelve a la normalidad la concentración de Ig G en el suero. Durante las primeras 48 horas, después de la infusión el nivel de Ig G en el LCR aumenta hasta el doble, ya que la Ig IV penetra fácilmente al sistema nervioso central (SNC), pero se normaliza al cabo de una semana. Particularmente altas concentraciones de Ig G e hipermetabolismo asociado con fiebre e infección han sido notadas para coincidir con una vida de Ig G acortada. ^(31,33)

Dosis y esquemas: Los esquemas utilizados se desprenden de los primeros estudios que utilizaron con éxito la Ig I.V. en el Síndrome de Guillain Barré y su aplicación depende en forma importante de la evolución del síndrome en cuestión (monofásica, crónica o recurrente). En general la dosis que se recomienda como única o inicial es de 0.4 gr/kg diariamente durante 5 días consecutivos, completando 2 gr/kg. En algunos estudios del tratamiento en niños se han utilizado esquemas como 1 gr/kg diario durante 2 días o incluso 2 gr/kg en dosis única. ⁽³³⁾

A continuación se describen las principales indicaciones de Ig IV. En la tabla 4 se hace un resumen de aquellas más respaldadas por la evidencia. En la tabla 5 se describen otras indicaciones con reportes solo aislados.

Tabla 4. Evidencia y recomendación. ^(26,33)

<ul style="list-style-type: none"> * Síndrome de Guillain Barré. * Hiperviscosidad. * Púrpura trombocitopénica trombótica. * Eritrosis, policitemia vera. * Miastenia gravis. * Síndrome de Goodpasture. 	A +	Fuertemente recomendado.
<ul style="list-style-type: none"> * Dermatomitosis 	A	Recomendado.
<ul style="list-style-type: none"> * Neuropatía motora multifocal. * Trombocitopenia autoinmune. * Esclerosis múltiple. * Lupus eritematoso. 	B	Segunda línea.

GRADOS DE EVIDENCIA:

A+ Dos o más estudios prospectivos randomizados, placebo controlados.

A Un estudio prospectivo randomizado placebo controlado.

B Estudios controlados no randomizados.

C Estudios abiertos.

D Estudios retrospectivos.

Tabla 5. Ig IV en otras patologías. (26,33)

* Esclerosis lateral amiotrófica	* Refractoriedad plaquetaria.
* Polineuropatía del paciente crítico.	* Psoriasis
* Síndrome de Lambert-Eaton	* Miositis con anticuerpos de inclusión.
* Polineuropatía paraproteinemia.	* Artritis reumatoide.
* Enfermedad hemolítica del recién nacido.	* Neuropatía diabética autoinmune.
* Anemia hemolítica autoinmune.	* Rechazo de trasplante renal.

Aunque la fisiología exacta aún no se conoce, los mecanismos de inmunidad celular y humoral están claramente implicados en esta enfermedad. El primer estudio randomizado y placebo controlado con Ig IV apareció en 1992 ⁽³⁶⁾ y mostró una mejoría en la función motora moderada dentro de las primeras cuatro semanas en comparación con los controles. No se ha establecido exactamente la utilidad en las variedades axonales de SGB, como tampoco después de los primeros 14 días.

El mecanismo de acción de las inmunoglobulinas es como sigue:

1. Inactivación de complemento. Se ha demostrado tanto in-vitro como en seres humanos que la Ig IV se une a compuestos del complemento (C3b) inactivando su cascada. Lo anterior tendría una especial importancia en miopatías inflamatorias (dermatomiositis) y en neuropatías desmielinizantes como el SGB.
2. Acción sobre linfocitos. Se han demostrado in-vitro tanto en linfocitos CD₄ como CD₈, la posible competencia en el reconocimiento de antígenos.
3. Acción sobre linfocitos B. El exceso de Ig circulante provoca un bloqueo tanto anti-idiotipo como por unión a receptor CD₂ en la superficie de los linfocitos B, provocando un " down regulation " en la producción de Ig.

4. Bloqueo del receptor Fc e interferencia con la fagocitosis mediada por receptores. La porción Fc de la Ig IV se une competitivamente a los receptores Fc presentes en la superficie celular, impidiendo la acción de los autoanticuerpos. Además provoca un down regulation e inactivación de los receptores FcRn que median la fagocitosis de Ig, con lo cual al cortar su recirculación citoplasmática aumenta globalmente su catabolismo.
5. Bloqueo anti-idiotipo de autoanticuerpos. La Ig IV reconoce y se une a la fracción Fab de la Ig que actúa como autoanticuerpo, inactivándola.
6. Acción sobre citoquinas. La Ig IV contiene anticuerpos de alta afinidad contra IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6, también contra el factor de necrosis tumoral, provocando su inactivación y una disminución en su producción.
7. Efecto sobre la remielinización. Se ha vinculado al anticuerpo monoclonal Ig MK como estimulador tanto de precursores como de oligodendrocitos maduros para proliferar y diferenciarse. Este fundamento teórico justifica su empleo en esclerosis múltiple. ^(33,38,39)

Se ha visto que las inmunoglobulinas presentan ciertas reacciones, ocurriendo hasta en un 59 % de los pacientes tratados. ^(33,40) Estas pueden ser:

I) Menores.

1. Cefalea. En aproximadamente un 26 % de los casos aparece una cefalea leve a moderada, especialmente en aquellos pacientes en quienes hay una historia previa de jaquecas, en los cuales puede desencadenarse un nuevo episodio. En todo caso habitualmente es de fácil manejo y responde a medidas como anti-inflamatorios no esteroidales.

2. Dermatológicas. Las reacciones cutáneas a la inmunoglobulina no son frecuentes (6%) y pueden desarrollarse entre los 2 a 5 días después de la infusión durando incluso hasta un mes. Consisten en urticaria, prurito palmar, eritema purpúrico en extremidades o tronco y se han reportado casos de alopecia, eritema multiforme, y eczema. Comúnmente son de resolución espontánea y reacciones severas son rara vez vistas.
3. Hematológicas. Se ha visto también la aparición de una neutropenia transitoria, asintomática casi sin excepciones, determinada fundamentalmente por una linfopenia. Además hay elevación de la VHS de hasta 6 veces su valor previo que puede durar hasta 2 a 3 semanas.
4. Otras. Puede aparecer fiebre, fatiga o náusea de hasta 24 horas de duración.

II) Mayores.

1. Hiperviscosidad y tromboembolismo. Esta terapia, también aumenta la viscosidad plasmática condicionando un mayor riesgo, en especial en pacientes predispuestos como los que presentan hipercolesterolemia, hipergamaglobulinemia o crioglobulinemia, de eventos tromboembólicos y accidente vascular encefálico. Dada la carga de volumen y la hiperviscosidad que significa esta infusión puede descompensarse una falla cardíaca previa estable, por lo que en el caso de estos pacientes se recomienda una infusión lenta de inmunoglobulina.⁽³³⁾
2. Meningitis aséptica. Se desarrolla hasta en un 11 % de los pacientes tratados con esta terapia, especialmente en jaquecosos, la cual no se relaciona con determinado tipo de inmunoglobulina comercial, ni con la velocidad de infusión ni otra enfermedad subyacente más que la jaqueca. Se ha visto que estos pacientes no responden a corticoides pero habitualmente sí a analgesia potente con lo que se resuelven en 24 a 48 horas.

3. Necrosis tubular renal aguda. Es una complicación rara pero importante, que es habitualmente reversible, y que aparece en pacientes con daño renal previo, generalmente asociado a factores de riesgo como depleción de volumen, ancianos y diabéticos. Esta complicación se ha asociado a la alta concentración de sucrosa en uno de estos productos (Sandoglobulina) la cual podría desencadenar una nefropatía osmótica tubular . Por este motivo se recomienda diluir la inmunoglobulina e infundirla en forma lenta.

4. Hipersensibilidad a Ig A. Una reacción anafiláctica severa puede ocurrir en pacientes que tengan una deficiencia severa de Ig A asociado a anticuerpos Ig G o Ig E contra Ig A. Esta reacción es rara ya que la incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente 1 en 1000 y la asociación con anticuerpos anti-Ig A está presente en sólo un 30 % de ellos. Por ello en algunos centros se determina de rutina el nivel de Ig A en los pacientes candidatos a terapia con Ig IV.

5. Infecciones. La transmisión de enfermedades infecciosas como Hepatitis A, B y C , además de VIH; estas eran las infecciones más temidas antiguamente y fue usada por los detractores de esta terapia como argumento principal. Gracias a las nuevas pruebas de escrutinio y a los nuevos métodos de procesamiento de la inmunoglobulina utilizados actualmente, este riesgo es casi inexistente. A pesar de esto, existe el peligro teórico de transmisión de otras infecciones virales y priónicas. ⁽³³⁾

Delante a reacciones de hipersensibilidad de tipo inflamatorio se debe interrumpir la administración y aplicar, si es necesario epinefrina para disminuir la reacción anafiláctica. En caso de hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, debe controlarse los niveles séricos de la Ig G antes y durante el tratamiento. Se considera nivel bajo cuando la concentración es menor o igual a 300 mg %.

Para iniciar tratamientos que involucren altas dosis, debe comenzarse con administración lenta y elevarla según tolerancia del paciente, sin superar 1 ml por minuto. Debe evitarse la sobrecarga vascular. Debe considerarse que la formulación contiene sacarosa y sodio iónico y sobre todo debemos considerar que una vez perforado el vial, debe ser utilizado de inmediato, cualquier remanente que quede en el vial debe ser descartado de inmediato debido al riesgo de contaminación bacteriana, ya que la solución no contiene agentes preservativos. Si el producto se encuentra turbio no debe ser utilizado.

Los anticuerpos presentes en la solución pueden alterar la respuesta inmunitaria de las vacunas a virus vivos. Se recomienda diferir la inmunización como mínimo un mes posterior a la administración de las inmunoglobulinas intravenosas. ⁽³⁴⁾

Las inmunoglobulinas están contraindicadas en personas que presenten: Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, en especial en pacientes con deficiencia de Ig A y que, tengan anticuerpos anti-Ig A. En pacientes gravemente enfermos con daño en la función cardíaca, síndrome de hiperviscosidad, e insuficiencia renal aguda, así como en pacientes sensibles a la sacarosa. ^(41,33)

La mezcla con otros fármacos y soluciones intravenosas no ha sido evaluada. Se recomienda que se administre de manera separada de otros fármacos o medicamentos que el paciente esté recibiendo, solamente si se requiere puede diluirse con dextrosa al 5 % en agua. El producto no debe mezclarse con inmunoglobulina de diferentes fabricantes. Los anticuerpos de las preparaciones de inmunoglobulina pueden interferir con la respuesta del paciente a las vacunas vivas, por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. ⁽⁴²⁾

Los estudios de laboratorio reportan que el perfil de inmunoglobulinas séricas puede ser modificado cuando se administra el tratamiento. Así mismo pueden obtenerse resultados falsos positivos en pruebas serológicas debido al amplio rango de anticuerpos proporcionado con la administración de Ig I.V. ⁽⁴²⁾

Con respecto al embarazo y la lactancia no se han realizado suficientes estudios en reproducción animal, por lo que se desconoce si puede o no causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pueden afectar la capacidad reproductora, por lo que no se debe administrar durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que, a criterio médico, el balance riesgo - beneficio sea favorable. ⁽⁴²⁾

La inmunoglobulina I.V. debe ser mantenida al abrigo de la luz y a una temperatura de 2 a 8 °C. No debe congelarse. Su fecha de vencimiento es de 2 años después de la fecha de elaboración.

La Ig I.V. se encuentra comercialmente en frascos liofilizados con 0.5g, 2.5g, 5g ó 10g, para un solo uso. Cada frasco se acompaña de un volumen adecuado de agua estéril para inyección (10 ml, 50 ml, 96 ml y 192 ml respectivamente), un equipo de transferencia y un equipo para administración que contiene un ducto integral, un filtro de 15 micrones y un instructivo. ⁽³⁴⁾

Existen diferentes marcas comerciales de inmunoglobulina IV, podemos mencionar algunas como:

- * Gammagard S/DLaboratorios: Baxter Healthcare Corration (división Hyland)
- * SandoglobulinaLaboratorios: Novartis (división inmunoterapéuticos)
- * Gamimune-NLaboratorios: Bayer S.A
- * Globulin- SLaboratorios: Libra LTDA. (Uruguay, Paraguay y Brasil)

10.3 CORTICOSTEROIDES.

Las hormonas glucocorticoides se usan de manera amplia y efectiva para suprimir manifestaciones de numerosas reacciones inflamatorias e inmunitarias.

Los estudios de investigación clínica a menudo se confunden por el fracaso para reconocer que los linfocitos de diferentes especies animales varían en su susceptibilidad a la lisis inducida por esteroides. En ratones, ratas y conejos, estas hormonas provocan extensa destrucción linfocítica. En contraste, los linfocitos normales de cobayos, monos y seres humanos son sumamente resistentes a la lisis inducida por esteroides. No todos los linfocitos humanos son resistentes a la lisis inducida por esteroides; estos fármacos matan de manera eficaz células leucémicas linfoblásticas y son moderadamente citolíticas para células "B" neoplásicas, en leucemias linfocíticas crónica y linfomas no Hodgkin..

Las actividades anti-inflamatorias e inmunosupresoras de los corticosteroides se pueden agrupar en tres categorías generales: el efecto de estos fármacos en la circulación de los leucocitos, su capacidad para alterar funciones celulares específicas y otras actividades misceláneas anti-inflamatorias

La terapéutica esteroide parece ejercer efectos diferenciales en las manifestaciones aguda o crónicas de múltiples enfermedades asociadas inmunitariamente. Estos agentes son principalmente activos para suprimir reacciones inflamatorias agudas e inhibir las consecuencias a corto plazo de respuestas inmunitarias aberrantes. No obstante, en muchos trastornos no alteran el curso final de la enfermedad de fondo ni reducen las concentraciones de autoanticuerpos patógenos, como en el caso del SGB.

En el estudio aleatorizado y controlado con metil-prednisolona (dosis de 500mg/por día durante 5 días) no se demostró beneficio. Debido a lo anterior los corticosteroides no tienen indicación de uso en pacientes con SGB, ya que estos sólo tienden a prolongar la duración de la enfermedad y por tanto, están contraindicados, excepto en algunos casos de polineuropatía recurrente. Estudios en curso evalúan la efectividad de usar gammaglobulina combinada con metil-prednisolona.

10.4 CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DE ESTOS PACIENTES.

Estos pacientes se manejan principalmente a base de medidas de sostén; reposo obligatorio; vigilancia de la función ventilatoria pulmonar, ante la posibilidad de una parálisis intercostal.

Se debe favorecer la movilización de secreciones, incluidos percusión del tórax, estímulo de tos y aspiración de secreciones.

Si existe parálisis respiratoria, se realizará intubación endotraqueal y ventilación mecánica durante la etapa aguda de las enfermedades.

Terapia física. En forma de movimientos activos y pasivos, y masaje con el fin de mantener el tono muscular y prevenir las contracturas. Así como la rotación frecuente del paciente.

En aquellos pacientes con dolor muscular se ha usado la estimulación eléctrica transcutánea, la cual produce alivio de los síntomas.

Dieta rica en ácidos grasos poli-insaturados (Bower y Newshelme) propiciando excelentes resultados.

Se deberán controlar infecciones pulmonares, urinarias y producidas a punto de partida de catéteres intravenosos, al igual que la tromboflebitis profunda y el manejo del dolor, que a veces requiere el uso de opiáceos, siendo útil la aplicación de calor, dando la pauta para la fisioterapia. Las extremidades se protegerán de los traumatismos y de la presión de las ropas de cama. La administración de heparina, 5000 U, puede ser beneficiosa mientras el paciente está en cama.

La ingesta de líquidos debe ser suficiente para mantener un volumen urinario de, al menos, 1-1.5 L/día; deben controlarse los electrolitos séricos para prevenir una intoxicación acuosa.

La rehabilitación de los pacientes con SGB requiere de un programa estructurado que involucre a los médicos (Neurólogo, Médico Internista o Pediatra), a la familia del paciente y a las distintas áreas especializadas de apoyo tales como fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiología, salud mental, educación especial, recreación y talleres.

De acuerdo a los estados funcionales que el paciente vaya presentando (Hughes), la intervención se dirige a la reeducación y fortalecimiento musculares, la recuperación funcional y la independencia en actividades de autocuidado y de la vida diaria.

11. CONCLUSIONES.

“ El hombre encuentra a Dios detrás de cada puerta que la ciencia logra abrir “

Albert Einstein.

Con esta frase parece que Einstein quería poner de relieve la importancia que tiene para la humanidad la ciencia y sus descubrimientos. Con el paso del tiempo vamos descubriendo más y más cosas que por su gran facultad de asombro nos parecen “de ciencia ficción”, pero que nos hace ver y comprobar lo grande que es la vida y los secretos que aun nos quedan por desempeñar.

Hoy en día la ciencia y la biotecnología están involucradas en diferentes áreas, una muy importante es: “ la salud “, en donde la biotecnología está contribuyendo al estudio de factores causales de enfermedades así como al desarrollo de sus tratamientos y prevenciones. La biotecnología permite estudiar y curar las enfermedades en sus diferentes etapas, y hasta prevenirlas: desde la caracterización de patógenos y susceptibilidad del paciente hasta producción de proteínas recombinantes usadas como quimioterapéuticos, además de antibióticos y vacunas. Un ejemplo claro de esto es el Síndrome de Guillain Barré el cual como ya comentamos puede ser una condición médica devastadora debido a la rapidez y a su inesperada aparición, teniendo una recuperación no necesariamente rápida.

Como ya se dijo no hay una cura conocida para el síndrome de Guillain Barré, sin embargo comentamos las terapias usadas actualmente y que reducen la gravedad de la enfermedad acelerando la recuperación en la mayoría de los pacientes. La plasmaféresis y la terapia de inmunoglobulina de alta dosis, son los remedios utilizados. Ambos son productos de la biotecnología y son igualmente eficaces.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Se ha demostrado que la plasmaféresis proporciona ventajas terapéuticas si se realiza en la fase precoz de la enfermedad. Por lo que se concluye que el recambio plasmático es un tratamiento de elección en los pacientes de la etapa aguda, constituyendo una técnica relativamente segura que acorta la evolución del proceso y que disminuye la mortalidad, la incidencia de parálisis permanentes así como el tiempo de hospitalización.

Por su parte la Ig I.V. ha demostrado tener un beneficio sustancial en algunas enfermedades neurológicas que a menudo no responde a otras inmunoterapias, como sucede en el caso del SGB, en donde los médicos administran inyecciones intravenosas de altas dosis de proteína que, en cantidades pequeñas el sistema inmunológico utiliza naturalmente para atacar a los organismos invasores. Los investigadores descubrieron que la administración de altas dosis de estas inmunoglobulinas derivadas de un conjunto de miles de donantes normales, a pacientes de Guillain Barré puede reducir el ataque inmunológico, sobre el sistema nervioso.

Si bien su uso se ha masificado, casi como si fuese una panacea frente a muchas enfermedades intratables a la fecha, es necesaria la realización de más estudios controlados que den una justificación real y concreta a la utilización de la Ig IV en determinadas patologías; puesto que si bien la terapia es bastante segura, no está exenta de complicaciones mayores, además de tener un elevadísimo costo. La correcta indicación de la terapia según la patología y el grado de evidencia existente, la adecuada selección de los pacientes y el empleo debidamente controlado según los esquemas terapéuticos propuestos ayudarán a mejorar las posibilidades de éxito con esta promisoría terapia.

La elección entre plasmaféresis terapéutica y la inmunoglobulina intravenosa para el Síndrome de Guillain Barré u otras alteraciones mediadas inmunológicamente, como la púrpura trombocitopénica idiopática, dependen de factores como la disponibilidad, costo y seguridad para un paciente específico.

También se ha probado el uso de esteroides como forma de reducir la gravedad de Guillain Barré, pero los estudios clínicos controlados han demostrado que este tratamiento no sólo no es eficaz, sino que puede incluso tener un efecto perjudicial sobre la enfermedad.

La biotecnología también está involucrada en la parte más crítica del tratamiento de este síndrome, la cual consiste en mantener el cuerpo del paciente funcionando durante la recuperación del sistema nervioso, esto puede requerir a veces colocar al paciente en un respirador, un monitor del ritmo cardíaco u otras máquinas que ayudan a la función corporal. La necesidad de esta maquinaria compleja es una de las razones por la que los pacientes del Síndrome Guillain Barré son tratados usualmente en la sala de cuidados intensivos.

Ensayos clínicos cuidadosamente planificados de terapias nuevas y experimentales son la clave para mejorar el tratamiento de los pacientes con el síndrome de Guillain Barré. Dichos ensayos comienzan con la investigación básica y clínica, durante la cual los científicos trabajan en colaboración con profesionales clínicos y la biotecnología, para la identificación de nuevos enfoques que traten a los pacientes con esta condición.

La potencialidad del desarrollo biotecnológico es en la actualidad indudablemente arrolladora y lo será más aun en los próximos años cuando la ciencia sea por ejemplo capaz de generar tejidos homólogos para reemplazar órganos o descubra las bases del proceso proliferativo anormal. El espectacular desarrollo de los mecanismos básicos aportados por la biología del desarrollo embrionario a las bases genéticas de la proliferación y diferenciación celular cambiarán sin duda la medicina del futuro.

“ Hace falta buscar más el estar mejor que el estar bien ”

Leopold Senghor

GLOSARIO

Alergeno: agente que induce reacciones de hipersensibilidad mediadas por Ig E, como el polen, el polvo doméstico o las escamas de algunos animales.

Amiloidosis: degeneración cérica o tardada.

Anticuerpo: sustancia específica de la sangre y líquidos de los animales, producida como reacción a la introducción de un antígeno y tiene la propiedad de combinarse específicamente con el antígeno que indujo su producción.

Antígeno: molécula que introducida en el organismo animal, provoca la formación de anticuerpos en los receptores específicos de las células T y B. Son antígenos las bacterias vivas o muertas, sus toxinas, las albúminas heterógenas, las células orgánicas, etc.

Arreflexia: falta de reflejos.

Ataxia: falta o irregularidad de la coordinación, especialmente de los movimientos musculares, sin debilidad o espasmo de estos.

Axón: cilindro eje de una célula nerviosa.

Axonema: vaina de un cilindro eje.

CAM (COMPLEJO DE ATAQUE A LA MEMBRANA): ensamblaje molecular final de los componentes C5b-C9 de la vía lítica del complemento que se inserta en las membranas celulares.

Complemento: grupo de proteínas que intervienen en los procesos inflamatorios, en la activación de los fagocitos y en los ataques líticos a las membranas celulares. Este sistema puede ser activado por interacciones con el sistema inmunitario (vía clásica).

Cuadruplejía: parálisis de los cuatro miembros.

Diaforesis: sudación, transpiración; especialmente la profunda.

Edema: acumulación excesiva de líquido sero albuminoso en el tejido celular debida a diversas causas: disminución de la presión osmótica del plasma por reducción de las proteínas.

Epítipo: un determinante antigénico concreto. Funcionalmente es la parte del antígeno que se une al parátipo del anticuerpo.

Fab.: parte de la molécula de un anticuerpo en la que está situado el punto de unión al antígeno, y que consta de la cadena ligera y de parte de la cadena pesada; se puede separar mediante digestión enzimática.

Fc.: parte de un anticuerpo que se une a los receptores celulares de anticuerpo y al componente C1q del complemento.

Gangliósido: glucolípido formado por ácidos grasos, esfingosinas, hexosas, hexosamina y ácido siálico o N-acetilneuramínico.

Idiopática: enfermedad de origen primitivo o desconocido.

Infiltración: acumulación o depósito en un tejido de una sustancia extraña a él.

Influenza: enfermedad infecciosa aguda, epidémica causada por un virus filtrable del que existen tres tipos (A, B y C) sin relación alguna desde el punto de vista antigénico y sin aparición de inmunidad cruzada entre los mismos. Se conocen tres subtipos de A y dos variantes de B. Entre los síntomas destacan la fiebre, dolores generalizados, catarro respiratorio y depresión nerviosa (gripe).

Inmunidad celular: es aquella en la que los factores activos son la células fagocitarias.

Inmunidad adquirida: la que se obtiene naturalmente después de una enfermedad infecciosa o artificialmente por vacunación.

Inmunidad humoral: aquella cuyos factores activos son los anticuerpos producidos por las células plasmáticas y encontrados en los humores orgánicos.

Inmunidad pasiva: inmunidad que depende de factores defensivos no espontáneos, sino adquiridos pasivamente por la inyección del suero de un animal inmunizado activamente contra una enfermedad determinada.

Linfocito: variedad de linfocito originado en los ganglios y vasos linfáticos, de núcleo único y grande.

Linfosinas: término genérico con el que se designan las moléculas que, sin ser anticuerpos, transmiten señales entre las células del sistema inmunitario y son producidas por los linfocitos.

Macrófago: célula fagocitaria perteneciente al sistema reticuloendotelial. Los hay de dos clases fijos (histiocitos del tejido conjuntivo, células de Kupffer del hígado) y libres, en las zonas de inflamación.

Mesenterio: Nombre que comprende los diversos repliegues peritoneales que fijan las diferentes porciones del intestino a las paredes abdominales.

Mielina: sustancia blanca refringente, encontrada en el tubo nervioso, incluyendo el cilindro eje y está rodeado por la vaina de Schwann. La mielina está separada por estrangulaciones (nódulos de Ranvier) en segmentos de 1 milímetro de longitud aproximadamente, cada uno de los cuales contiene un núcleo. Las fibras amielínicas, llamadas también grises son gelatiniformes, simpáticas o de Ramak. no contienen mielina pero sí núcleo. || mezcla de diversos lípidos.

Miocarditis: afección generalmente consecutiva a las enfermedades infecciosas, caracterizada histológicamente por la degeneración de la fibra muscular, taquicardia con ritmo fetal y apagamiento de los ruidos cardíacos.

Nervio: órgano en forma de cordón, conductor o transmisor de impulsos o sensaciones. Los nervios están compuestos de fibras nerviosas o tubos nerviosos reunidos en fascículos, cada uno de estos rodeado por una envoltura propia (perineuro) separados unos de otros por tabiques de tejido conjuntivo (endoneuro) y reunidos por una vaina común (epineuro o neurilema). Las fibras nerviosas son de dos clases: meduladas o mielínicas y no meduladas o amielínicas. Las primeras, llamadas también blancas o de doble contorno, constan de un filamento central, cilindro eje, incluido en una sustancia grasa blanca (mielina o sustancia blanca de Schwann), rodeado todo de una membrana transparente y delgada (membrana de Schwann).

Nervio periférico: el que sirve de enlace entre los órganos del sistema nervioso central y la periferia.

Neuropatía: termino general para las afecciones nerviosas, en especial de las degenerativas (no inflamatorias) de uno o más nervios.

Oftalmoplejia: parálisis de los músculos del ojo. || **externa o interna.** Parálisis de los músculos extrínsecos o del iris y músculo ciliar, respectivamente.

Opiáceos: Que contiene opio. || Preparación d opio.

Papiledema: edema en la papila óptica.

Parestesia: sensación anormal, rara alucinatoria, táctil térmica, etc. De los sentidos o de la sensibilidad general.

Percusión: Método de exploración clínica ideado por Auenbrugger en 1761, que consiste en golpear una parte del cuerpo con objeto de apreciar las variaciones de sonoridad de esta parte y deducir el estado o límites de la misma.

Placas de Peyer: nombre de los folículos agregados dispuestos en placas alargadas, en el intestino delgado en la parte opuesta al mesenterio.

Policlonal: término que se utiliza para designar los productos procedentes de un conjunto de células diferentes.

Polineuritis: inflamación simultanea de varios nervios, generalmente independiente de toda alteración del sistema nervioso central y debida a una intoxicación o infección.

Polirradiculoneuritis: inflamación simultanea de varios nervios espinales.

Polivalente: que tiene más de una valencia

Porfiria: trastorno metabólico familiar, raro, en el que se eliminan por la orina y heces cantidades y clases anormales de porfirina, especialmente uroporfirina.

Porfirina: sustancias derivadas del núcleo cíclico tetrapirrólico de la porfina, sustitución de los átomos de hidrógeno de los grupos CH pirrólicos por cadenas hidrocarbonadas.

Radiculitis: inflamación de las raíces de los nervios espinales.

Sístole: período de contracción cardíaca, especialmente de los ventrículos, que tiene por objeto arrojar la sangre recibida de las aurículas a las arterias aorta y pulmonar.

TNF (FACTOR DE NECROSIS TUMORAL): citosina liberada por los macrófagos activados que está relacionada estructuralmente con la linfotóxina liberada por las células T activadas.

Tularemia: enfermedad infecciosa de los roedores (conejos, ardillas, etc.) producida por la *Pasteurella tularensis* y transmisible al hombre por la picadura de insectos.

Tusígeno: Que engendra o produce tos; dícese de las regiones o zonas cuya estimulación producen una tos refleja.

BIBLIOGRAFÍAS.

1. Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire, Masson et Cie 1916; 40: 1462 – 70.
2. Haymarker W, Kernohan JW. The Landry Guillain – Barré syndrome: A clinicopathologic report of fifty fatal cases and a critique of the literature. Medicine 1949; 28: 59 – 141.
3. Fisher CM. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia) N Engl J Med 1956; 255: 57 – 65.
4. Melnick SC. Thirty – eight cases of the Guillain – Barre syndrome: an immunological study. Brit Med J 1963;; 1: 368 – 73.
5. Beghi E, Kuriand LT, Mulder DW, et al Guillain Barré syndrome: Clinicoepidemiologic feature and effect of influenza vaccine. Arch. Neurol. 1985; 42: 1053 –7.
6. Jinich, Horacio, Tratado de Medicina Interna, Academia Nacional de Medicina, Ed. El manual moderno, México D.F., 1988; vol. 2: 709 –71.
7. Harrisons, Principios de Medicina Interna, Ed. Interamericana, 12ª ed. México, 1991; vol. 2.
8. Jesús Kumate Méndez, Manual de Infectología, Editores; 13ª Ed. México 1992; 276 – 301.
9. Kaldor J, Speed BR. Guillain-Barré syndrome and Campylobacter jejuni: A serological study. BMJ 1984; 288: 1867 – 70.
10. R.D. Adams M.: Víctor., Manual de Principios de Neurología. Ed. Interamericana, 4ª ed., México 1992: 443 – 458.
11. Heikki R., James D., Donald S., Matti U.:Epidemiology of Guillain-Barre syndrome in children: Relationship of oral polio vaccine administration to occurrence. The Journal of pediatrics, 1994; 124(2): 45 – 53.
12. Alter M.: The epidemiology of Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol. 1990; 27(suppl): 507 / 512.
13. González Saldaña Napoleón. Infectología Clínica Pediátrica, Ed. Trillas, 5ª ed., México 1993; 568 – 576 y 689 – 704.
14. Mandell, Douglas, Bennet, Enfermedades Infecciosas, Principios y Prácticas, Ed. Medicina Panamericana, 3ª ed. México Vol. 2.
15. S.L. Robbins, R.S. Cotran. Patología Estructural y Funcional, Ed. Interamericana, 3ª ed., México 1988; 1402 – 1403.
16. Francisco J.H., Hida H.L., Carlos J.S., Alfonso L.R., José L.R.Z., Infectología, Ed. Prado, México D.F. , Enero 1996; 70 – 79.

17. Síndrome de Guillain Barré.
<http://www.medicadetarragona.es/aula/escalas/sindrome.htm>
18. Federico Micheli, Martín A. Nogués, Jorge J. Asconapé, Manuel M. Fernández Pardal. Tratado de Neurología Clínica, Ed. Panamericana, 1ª ed., Enero 2002, Buenos A. Argentina; 1070 – 1085.
19. Harrison, Medicina Interna, Ed. Graw Hill, 15ª ed., México D.F., Abril 2002; 2933 – 2938.
20. McKhann G.M.: Guillain-Barre syndrome: Clinical and therapeutic observation, *Ann Neurol*. 1990; 27 (suppl): 513 – 516.
21. Maldonado R., Otero Siliceo E., El Síndrome de Guillain Barré, *Rev. Instituto Nacional de Neurología*, México D.F. 1978, 12 (3- 4).
22. Asbury A.K., Diagnostic consideration in Guillain-Barre syndrome, *Ann Neurol*, 1981; 9 (suppl): 1 – 5.
23. Asbury A.K., Corblath D.R., Assesment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome, *Ann Neurol* 1990; 27 (suppl): 521 – 524.
24. William F.B., Feasty T.E., Hanh A.F., Electrophysiological changes in the acute "axonal" form of Guillain-Barre, *Muscle & Nerve* 1993; 16: 200 - 205.
25. John Bernard Henry, Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio, Ed. Salvat, 8ª. ed., México D.F. 1990; Tomo II: 1249 – 250 y 1281 – 1284.
26. Síndrome de Guillain-Barré, Documentos de Neurofisiología clínica en España, **<http://neurofisio.hn.org/docsdgb.pht>**
27. Imbach P., Barandum S., d'Apuzzo V., Baumgartner C. Et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopatic tromboctopenic purpura in chihood, *Lancet* 1, 1981; 1128 – 1131.
28. Dalakas M. Intravenous Immune Globulin therapy for Neurologic disease, *Ann Intern Med* 126; 7211 – 7300, 1999.
29. Bril V., Allenby K., Midroni G., O'Connor P., Et al Ig IV in Neurology – Evidence and Recommendations. *Can J Neurol Sci* 26; 139 – 152, 1999.
30. Sorensen M. Intravenous Immune Globulin Treatment in Neurologic Disorders, *Arch Neurol* 56; 1025 – 1027, 1999.
31. Thomson Healthcare, PLM Colombia,
<http://www.plmlatina.com/xtras/colombia/col/productos/777.htm>
32. I.V. Globulin S. Inmunoglobulina G, Laboratorios Libra,
<http://www.lablibra.com/vademecum/txt/inmunoglobulina/inmunoglobulina-txt.htm>

33. Patricio Sandoval, Pablo Araya, Cuadernos de Neurología, Departamento de Neurología, Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile, vol. XXIV – 2000, http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Neurologia/cuadernos/2000/pub_19200

34. Inmunoglobulina G 5 %. <http://www.quimbiotec.com/Cpro04.htm>

35. Biociencias, Baxter, Chile, <http://www.baxter.cl/productos/biotecnologia/hylandinmuno.htm>

36. Van der Meché F., Schmitz P,for the Dutch Guillain-Barre Study Group, A Randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome, N Eng J Med 326; 1123 – 1129, 1992.

37. Plasma Exchange / Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Lancet 349 (9047), 225 – 230, 1997.

38. Stangel M., Toyka K., Gold R. Mechanismo of High-Dose Intravenous Immunoglobulins in Demyelinating Diseases. ArchNeurol 56; 661 – 663, 1999.

39. Yu Z., Lennon V. Mechanism of Intravenous Immune Globulin Therapy in Antibody – Mediated Autoimmune Diseases. N Eng J Med 340 (3), 1999.

40. Brannagan T., Nagle K., Lange D., Rowland L., Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. Neurology 47; 674 – 677, 1996.

41. Daniel P. Stites, Abba I. ETR, Tristram G. Parslom, Inmunología Básica y Clínica, Ed. Manual Moderno, México D.F. 1996; 652 – 655 . 983 – 986 y997 – 999.

42. Ricardo Anibal Margani, Fundamentos de Inmunología e Inmunoquímica, Ed. Panamericana 2ª ed., marzo 1980, Argentina; 546 – 551.

43. José L. ALG., María E. F C., Juan Fco. G.H., Prevención de las Enfermedades Infecciosas en Pediatría, Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C., México D.F., 1ª ed. 1998 <http://www.drscope.com/pac/infecto-1a/creditos.htm>

44. Armando E.T., Felipe T.V., Edgar P.C., Características del Síndrome de Guillain Barré en el servicio de pediatría del Hospital Universitario de Cartagena. http://www.encolombia.com/caracteristicas_pediatria34-1.htm

45. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, Salvat Editores , S.A., 11ª ed. Barcelona España 1974; 1 – 1069.

46. Ivan Roitt, Jonathan B., Inmunología., Ed. Harcourt Brace, 4 a ed., España 1997; 7.1 – 27.11.