

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE NEUROLOGIA CLINICA**



Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Neurología Clínica.

**MEDICION DE FIBRINOGENO COMO GUIA EN EL
RECAMBIO PLASMATICO TERAPEUTICO DE
PACIENTES CON SINDROME DE GUILLAIN BARRE.
Etapa I. Asociación entre fibrinogenemia y mejoría clínica.**

Presenta: M.C. YAMEL CLAUDIA RITO GARCÍA

Tutores de tesis: M.C. GIL PLAYAS PÉREZ

M. en C.M. LUIS DAVID SÁNCHEZ VELÁZQUEZ

M.C. JOEL OROZCO PAREDES

Profesor titular del curso de neurología clínica.

Universidad Nacional Autónoma de México.

México, D.F, julio del 2011.



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.

MEDICION DE FIBRINOGENO
COMO GUIA EN EL RECAMBIO
PLASMATICO TERAPEUTICO DE
PACIENTES CON SINDROME DE
GUILLAIN BARRE.

AUTORIZACION DE TESIS

M.C. JOEL OROZCO PAREDES

Jefe de Servicio de Neurología.

Profesor Titular del Curso de Posgrado en Neurología

Hospital General de México O.D.

M.C. GIL PLAYAS PEREZ

Medico Neurólogo Adscrito del Servicio de Neurología.

Hospital General de México

M.C. JOSE FRANCISCO GONZALEZ MARTINEZ

Director de Enseñanza

Hospital General de México.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia que siempre me apoya en cada decisión de mi vida.

A mis maestros que me guían y me inspiran académicamente y de forma personal.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido	Página
Portada	1
Título	2
Autorización de tesis	3
Agradecimientos	4
Resumen	6
Introducción	7
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	22
Justificación	23
Objetivos	24
Pregunta de investigación	25
Hipótesis	26
Material y métodos	27
Análisis estadístico	29
Definición de variables	30
Recursos humanos	32
Recursos materiales	32
Financiamiento	32
Cronograma de actividades	33
Resultados	34
Discusión	39
Conclusiones	40
Anexos	41
Referencias	46

RESUMEN

INTRODUCCION. El síndrome de Guillain Barré es una polineuropatía adquirida de aparición aguda y desmielinizante. Su diagnóstico es clínico, por laboratorio y electrofisiológico. El tratamiento está basado en plasmaféresis e inmunoglobulina, además de medidas generales.

OBJETIVO. Determinar si existe una asociación entre la fibrinogenemia, el número de sesiones de plasmaféresis y la mejoría clínica en el síndrome de Guillain Barré como una primera etapa para plantear una medición del fibrinógeno como una guía para el recambio plasmático terapéutico en pacientes con síndrome de Guillain Barré.

MATERIAL Y METODOS. Diseño. Estudio clínico, prospectivo, longitudinal con asignación directa del procedimiento. Sitio. Unidad de neurología, Hospital General de México (HGM), O.D. Periodo. Julio 2010 a abril 2011. Pacientes. Pacientes mayores de 18 años que cumplieran con criterios para el diagnóstico de Guillain Barré. Variables. Demográficas (género, edad), clínicas [diagnóstico, escala de medición fuerza muscular del Consejo de Investigación Médica (MRC, por sus siglas en inglés), escala de Hughes], paraclínicas (fibrinogenemia antes y después de cada plasmaféresis) y terapéuticas (sesiones de plasmaféresis). Análisis estadístico. Estadística descriptiva (medias aritméticas, desviaciones estándar, medianas e intervalos intercuantiles, proporciones) y estadística inferencial (prueba t de Student para muestras pareadas, correlación momento-producto de Pearson). Significancia estadística. Prefijada en menos de 0.05. Paquete estadístico. SPSS® v. 13 (Chicago, Ill, USA).

RESULTADOS. Se reclutaron 10 pacientes (7 hombres, 3 mujeres). La edad media fue de 40.3 ± 17.6 años (21-74 años). De ellos, 5 pacientes padecieron la variante axonal, 4 la variante clásica y 1 síndrome de Miller Fisher. Al momento del diagnóstico tenían en promedio 8.9 ± 6.6 días (1-23 días) de evolución. Todos los pacientes tuvieron elevación de fibrinógeno en el momento del diagnóstico con una cifra promedio de 381.0 ± 164.2 mg/dL (196-746 mg/dL) y que disminuyó al término de la última plasmaféresis a 163.1 ± 38.6 mg/dL (112-228 mg/dL) ($p < 0.005$). La calificación media en la escala funcional de Hughes fue de 3.8 ± 0.6 (3-5) al inicio que se redujo a 3.0 ± 0.9 (2-5) después de la última plasmaféresis ($p < 0.005$). La fuerza muscular mejoró en los cuatro miembros, tanto a nivel proximal como a nivel distal ($p < 0.05$). Se encontró una asociación negativa entre los valores basales y finales de fibrinógeno y la calificación basal y final en la escala de Hughes ($p = 0.01$). Asimismo, se encontró una reducción progresiva de los valores de fibrinógeno después de cada plasmaféresis ($p < 0.001$). Solo un paciente requirió apoyo ventilatorio.

CONCLUSION. Se encontró una asociación negativa con significancia estadística entre los valores de fibrinógeno y la mejoría clínica. La siguiente etapa de este proyecto es la determinación del valor de fibrinógeno puntual para la indicación de plasmaféresis en el síndrome de Guillain Barré.

Palabras clave: polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria, plasmaféresis, fibrinógeno.

INTRODUCCION

El síndrome de Guillain Barré (SGB) o también llamado polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (PAID) es una polirradiculoneuropatía adquirida aguda ascendente y progresiva caracterizada por debilidad, parestesias e hiporreflexia, con incremento en las proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Su prevalencia es baja y variable de acuerdo a cada país, pero se cree que esta sub-diagnosticada. Desde la erradicación de la poliomielitis, el SGB es la causa mas frecuente de parálisis flácida en el mundo. En términos generales, ocurre en todos los grupos etáreos, con mayor incidencia en adultos jóvenes y mayores de 55 años, sin predilección estadísticamente significativa por género, aun que en algunos reportes predominan hombres sobre mujeres con una relación de 1.5:1. Es de aparición esporádica, aunque han sido descritas pequeñas epidemias en primavera e invierno. A nivel mundial su prevalencia es entre 1 a 6 pacientes por 100,000 habitantes.

Se desencadena por una infección ocurrida al menos 3 semanas antes de la aparición de los síntomas. Los focos infecciosos mas frecuentes son gastrointestinales, de vías aéreas respiratorias altas y de vías urinarias, pero se reporta que cualquier infección puede desencadenarlo. También hay otros eventos desencadenados como vacunas y cirugías. La fisiopatología esta basada en un modelo de mimetización entre las moléculas tipo lipopolisacáridos de los agentes infecciosos y las proteínas de la membrana neuronal llamadas gangliósidos, desencadenando una respuesta inmune e inflamatoria que daña el nervio a nivel de la mielina y en ocasiones el axón.

Su cuadro clínico típico es una paresia de las cuatro extremidades de distal a proximal que predomina en miembros inferiores, además se pueden afectar los nervios craneales, como el nervio facial de forma bilateral, entre otros de tipo motor. Existen síntomas sensitivos que en ocasiones solo son subjetivos. También suele acompañarse de alteraciones autonómicas como hipotensión, arritmias, diaforesis entre otras.

El diagnóstico se realiza de acuerdo al cuadro clínico y estudios de laboratorio como análisis de líquido cefalorraquídeo para la identificación de disociación proteico celular. También se debe llevar a cabo un estudio electrofisiológico basado en Velocidades de Neuroconducción de las 4 extremidades para determinar la afección del nervio periférico, así como una lesión tipo desmielinizante o axonal.

Existen variantes clínicas y electrofisiológicas de esta entidad como son la Polineuropatía Aguda Inflamatoria Desmielinizante o PAID, también llamada clásica de tipo motor exclusivamente. Otras son las que afectan el axón como la Neuropatía Aguda Axonal Motora y la Neuropatía Aguda Axonal Sensitivo-Motora. Otras variantes aceptadas son la pandisautonómica y el síndrome de Miller Fisher caracterizado por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia.

El tratamiento esta basado en dos vertientes principalmente: la aféresis plasmática y la inmunoglobulina. En la primera se realiza un filtrado sanguíneo con el objetivo de separar el plasma y con este las proteínas, algunas de ellas componentes de los auto-anticuerpos que atacan el nervio. Las sesiones de plasmaféresis están establecidas de acuerdo a la gravedad del paciente, sin embargo no existe un marcador confiable para determinar el número de sesiones. La inmunoglobulina por su parte inhibe los anticuerpos activos y bloquea la actividad inmune. Ambos son igual de efectivos para el síndrome de Guillain Barré. La plasmaféresis llega a presentar más

complicaciones por requerir la aplicación de un catéter central y además por la movilización de flujo sanguíneo. Sin embargo, su costo es muy reducido comparado con la inmunoglobulina que no esta exenta de efectos adversos como insuficiencia renal y hepática.

El pronóstico es variable de acuerdo a cada paciente, pero ya se ha encontrado que los pacientes de edad avanzada, el uso de ventilación mecánica asistida y la rápida evolución le confiere mayor probabilidad de muerte y secuelas. También el agente infeccioso desencadenante influye y aquellos que presentaron un cuadro gastrointestinal previo o una infección por *Campilobacter jejuni*, tienen una enfermedad más severa y mayor retardo en la recuperación. Electrofisiológicamente, el hallazgo de daño axonal es un factor de mal pronóstico demostrado.

MARCO TEORICO

CONCEPTO

El síndrome de Guillain Barré es una Polineuropatía Aguda Inflamatoria Desmielinizante adquirida de origen autoinmune que se caracteriza por paresia o plejía flácida y disrreflexia por una afección de nervio periférico simétrica, ascendente y rápidamente progresiva, con alteraciones sensitivas o sin ellas, que puede afectar las extremidades, los nervios craneales motores y la musculatura respiratoria. ^{1,2,3,10}. Suele asociarse a hiporreflexia o arreflexia y durante su evolución se autolimita en menos de cuatro semanas.²

EPIDEMIOLOGIA

Pocos estudios se han realizado acerca de la incidencia y prevalencia del Síndrome de Guillain Barré; de hecho se cree es un entidad subdiagnosticada. Hasta la fecha, existen 6 estudios evidenciando datos estadísticos discrepantes epidemiológicos. ¹ A nivel mundial se calcula una incidencia de 0.6 a 4 por 100,000 habitantes ⁵; en México se desconoce con exactitud la incidencia, pero en Europa se calcula 1.2-1,9 casos por 100,000 habitantes ⁴, específicamente en Inglaterra se estima 1 por 100, 000 habitantes, mientras que en Alemania llega a ser de 1.2 a 2.3 y en Noruega de hasta 7.7 por 100, 000 habitantes. Esta discrepancia se puede asociar a diferentes factores como predisposición genética, uso de diferentes criterios diagnósticos electrofisiológicos y abstinencia en el reporte de los pacientes ya en remisión ¹.

Suele afectar a personas de cualquier edad y sexo, con dos picos de presentación: uno en la etapa adulto joven y otra en ancianos; es rara en niños menores de un año.¹⁰ En la mayoría de estudios encontraron que la incidencia aumenta con la edad, 1 por 100,000 aquellos menores de 30 y 4 casos por 100, 000 habitantes en mayores de 75; afecta 1.5 mas veces a hombres que a mujeres. ⁵

El síndrome de Guillain Barré tiene un incremento de casos de tipo estacional, siendo mayor en verano, por estar relacionada la etiología a gastroenteritis por *Campilobacter yeyuni* hasta en un 35% ^{5,9}. En el 2010 se detecto un incremento en la incidencia de este síndrome en México y Estados Unidos de Norteamérica, atribuido al uso de la vacuna contra influenza H1N1 ⁶. Aunque es una entidad de predominio en adultos, también los niños pueden padecerla, considerada como la primera causa de parálisis flácida en niños, siendo más frecuente entre los 5 a 7 años y a diferencia del adulto, su etiología infecciosa se asocia más a cuadros infeccioso de vías aéreas superiores ^{7, 8}.

La mortalidad es variable de 4 a 8% aun con el advenimiento de una terapia efectiva. Mas del 20% de los pacientes llegan a requerir de apoyo mecánico ventilatorio asistido. ¹⁰ El 80% de los paciente se recuperan adecuadamente después del tratamiento; aun que la calidad de vida puede ser inadecuada algunos años. ¹⁰

HISTORIA

La historia del SGB se puede dividir en tres etapas:

- De 1843 a 1926 se establece la hipótesis de que la afección del nervio periférico puede ser causa de la parálisis flácida aguda.
- Del periodo de 1916 a 1969 se intenta el SGB y se debaten los límites y barreras del diagnóstico.
- De 1970 a la fecha se inician los intentos para identificar la patología de una enfermedad la cual en diferentes consensos se ha considerado de carácter autoinmune.¹¹

Las características clínicas fueron descritas por Jean Baptiste Octave Landry en 1859.⁵ Eichorst en 1877 y Leyden en 1880 describieron una inflamación linfocítica en algunos casos de neuropatía periférica.³ Schienker ha descrito además, edema de los cordones espinales, las raíces espinales y porciones proximales de los nervios craneales.¹²



**Jean Baptiste Octave Landry
(1826 – 1865)**

En 1916 los neurólogos franceses George Guillain, Jean-Alexander Barre y André Strohl describieron el caso de dos soldados con parálisis y arreflexia que remitieron sin tratamiento, además de encontrar incremento en las proteínas de líquido cefalorraquídeo y conteo celular normal^{2,3,5}. Años después, Haymaker y Kernohan describieron tanto las características clínicas e histopatológicas en 50 pacientes que padecieron la enfermedad pero con desenlace fatal.³ No fue sino hasta 1980 se descubrió que el recambio plasmático tenía un buen resultado terapéutico.



George Guillain, Jean-Alexander Barre y André Strohl.

En 1956, C. Miller Fisher describió una triada de arreflexia, ataxia y oftalmoplejía aguda en adultos, síndrome conocido actualmente con su epónimo. 5

En 1990 se estudio un caso en Japón desencadenado por *Campilobacter yeyuni*, que además había desarrollado anticuerpos antigangliósido GM1, encontrando mayor afección axonal, que le confería menor capacidad de recuperación. 13

FISIOPATOLOGIA

El mecanismo propuesto en la fisiopatología del síndrome de Guillain Barré involucra el antecedente de infección que evoca una respuesta inmune, la cual causa una reacción cruzada atacando los componentes del sistema nervioso periférico. Esto despierta un proceso inflamatorio, lo que asu vez contribuye a el desarrollo de una polineuropatía con lesión en las raíces y a lo largo de todo el nervio periférico, con un blanco específico en la mielina y/o axón. 13 A continuación se describe con detalle los pasos en los que se desarrolla esta respuesta cruzada.

Fisiología de la Respuesta inmune.

Normalmente, después de la migración de las células presentadoras de antígenos maduras y diferenciadas provenientes de los nódulos linfoides, estas son capaces de presentar péptidos en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (CMH) y activar Linfocitos CD4, los que se encargan de reconocer los antígenos de los patógenos infecciosos. Las células B también pueden ser activadas por medio de los linfocitos T2 o cooperadores. 4

Agentes desencadenantes

Dos tercios de los pacientes que padecen síndrome de Guillain-Barré están asociados a un proceso infeccioso agudo causado por una gran variedad de agentes bacterianos y virales principalmente. Algunos son *Campilobacter yeyuni*, citomegalovirus, Virus de Epstein Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Varicella Zoster*. 4 Un argumento para apoyar la etiología post infecciosa de esta entidad es su curso monofásico, visto en la mayoría de las entidades de este tipo.2

Muchos reportes han documentado el papel de las vacunas como desencadenante del síndrome de Guillain Barré; las vacunas asociadas a este fenómeno son aquellas contra influenza y hepatitis

principalmente. Otros desencadenantes propuestos han sido cirugías y estrés, aun que esto aun esta en controversia.²

Gangliósidos

Son moléculas formadas por glucoesfingolípidos que se encuentran en gran parte de nervio periférico, específicamente en los nodos de Ranvier; su papel radica en el mantenimiento de la membrana neuronal. Hay varios tipos de gangliósidos como GD3, GM1, GQ3 y GT1.^{1,3,3}

Los pacientes con polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante tiene una gran cantidad de anticuerpos contra gangliósido, entre ellos LM1, GM1, GM1b, GM2, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a y GQ1b; cada uno llega a ser específico de las variantes del síndrome de Guillain Barré.² Los anticuerpos anti GM1, GM1b, GD1a y GalNAc-GD1a están fuertemente asociados a neuropatía motora axonal; lo que habla de su preferencia por el axolema y nodos de Ranvier.^{2,3} Los anti GQ1b se encuentran en variantes como la de Miller Fisher, caracterizada por ataxia, oftalmoplejía y arreflexia. Los anti GM1 están asociados a diferentes tipos de demencia y también pueden ser positivos en el caso de artritis reumatoide y lupus.³

Fisiopatología

Mimetismo molecular es el nombre que se le ha dado a la teoría que explica la fisiopatología de esta enfermedad. Se refiere al fenómeno en el cual los antígenos de los patógenos y algunas proteínas del huésped inducen anticuerpos y activan la respuesta inmune mediada por células T, formando una reacción cruzada. Existen dos formas propuestas para esta reacción, una de ellas es cuando el huésped tiene secuencia de aminoácidos idénticas al patógeno y la otra es cuando los receptores de los linfocitos B o T son capaces de reconocer péptidos no homólogos. ⁴

En el caso específico de *Campilobacter jejuni*, se ha evidenciado que su membrana expresa lipooligosacáridos (LOS) que se parecen molecularmente a los carbohidratos de los gangliósidos. Se ha determinado la formación de anticuerpos anti GM1 que atraviesan la membrana neuronal y producen daño por medio de la desmielinización o atacando directamente al axón; en conejos también se ha visto una acción perjudicial directamente en los canales de sodio. ^{2, 5}

Respuesta inflamatoria

La cubierta del nervio periférico le permite el paso a los linfocitos, pero no a los macrófagos y células endoteliales. Cuando hay un proceso inflamatorio, como el provocado por los anticuerpos antigangliósidos, la barrera hemato-endotelial que protege a nervio periférico se ve modificada y es más permeable, dejando pasar moléculas como anticuerpos, los cuales en el caso de esta entidad se unen a los gangliósidos que forman la membrana de las células de Schwann y activan la cascada del complemento, macrófagos y liberación de citocinas. ⁴

El efecto de las citocinas ocasiona activación de leucocitos y daño en tejido nervioso por medio de 4 mecanismos:

- Lisis por linfocitos CD8
- Ataque celular mediado por el complemento, más citocinas y especies libres de oxígeno.
- Defectos de la condición mediado por anticuerpos

Todo ello en conjunto deja un daño severo a la cubierta miélnica de la raíz nerviosa y del nervio periférico, limitando su conducción nerviosa y por consecuencia deja clínicamente parálisis o paresia en el paciente.

Hallazgos patológicos

En el 80% de los paciente se encuentra desmielinización y en el 20 % degeneración axonal. Se detecta infiltración de linfocitos en las raíces nerviosas y a lo largo del resto del nervio periférico, así como la presencia de macrófagos y múltiples aéreas de desmielinización segmentaria.²

VARANTES CLINICAS Y ELECTROFISIOLOGICAS

Las variantes clínicas y electrofisiológicas reconocidas del Síndrome de Guillain Barré son:

- Polirradiculoneuropatía Aguda Inflamatoria Desmielinizante o PAID (AIDP por sus siglas en ingles, Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy)
 - La variante más frecuente en un 85%.
- Polineuropatía Aguda Motora Axonal o AMAN por sus siglas en ingles (Acute Motor Axonal Neuropathy)
- Polineuropatía Aguda Axonal Motora Sensitiva o AMSAN por sus siglas en ingles, Acute Motor-Sensory Axonal Neuropathy)
- Miller-Fisher: Oftalmoplejía, ataxia y arreflexia.
- Variante faringo-cervico-braquial (se caracteriza por paresia proximal a distal).
- Pandisautonómica aguda.
- Parética.²

Algunos autores incluyen también la polineuropatía aguda sensitiva y una variante con sobre posición del resto de las variantes. ⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síntoma pivote es una paresia rápidamente progresiva de 24 a 72 horas de las cuatro extremidades de distal a proximal que inicia en miembros inferiores y alcanza su punto máximo hasta la cuarta semana; pero la mayoría de los pacientes llega a su nadir a las 2 semanas. ^{2,5}. Esto imposibilita la marcha; en Europa un tercio de los pacientes que padecen esta enfermedad, nunca pierden la capacidad de caminar. ^{1,2,5}.

Aunque hay un patrón clínico establecido, las manifestaciones sintomáticas pueden variar entre cada persona. ² Muchos pacientes refieren sensación de adormecimiento, ardor o dolor en las extremidades, previo a la paresia, sin embargo ante la exploración física no existe evidencia de daño sensitivo, a menos de que se trate de la variante sensitiva de la enfermedad. La presencia de diplejía o diparesia facial es la afección mas frecuente en cuanto a los nervios craneales se refiere, llegando

a presentarse hasta en un 70%; también pueden afectarse otros nervios craneales motores dando sintomatología a nivel bulbar, ocular o en la masticación. Al explorar al paciente se corrobora la debilidad muscular y es sobresaliente la afección en los reflejos de estiramiento muscular, encontrando hiporreflexia o arreflexia.⁵ Y hasta el 25 a 30% de los paciente requiere de apoyo ventilatorio por debilidad muscular. ^{1,2,5.}

También pueden presentarse síntomas disautónómicos como: taquicardia, bradicardia, hipertensión, hipotensión ortostática, disfunción de esfínteres, hiperemia facial, anhidrosis o diaforesis, íleo paralítico. Las afecciones autonómicas son más frecuentes en paciente con polineuropatía severa y de rápida evolución. ¹

Más de dos tercios de los pacientes tiene el antecedente de infección tres semanas antes del inicio de la enfermedad. Las más frecuentes son infecciones gastrointestinales y de las vías respiratorias, aun que también puede haber antecedentes de vacunas o cirugías como factores estresantes.

DIAGNOSTICO

En 1969 Asbury y colaboradores describen la desmielinización en el síndrome de Guillain Barré y posteriormente proponen una serie de estatutos para realizar el diagnóstico de esta entidad. A lo largo de los años se han modificado estos criterios los cuales se muestran a continuación:

Criterios Modificados de Asbury
<p>Criterios necesarios para el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debilidad progresiva de distal a proximal de más de dos extremidades. • Arreflexia o Hiporreflexia.
<p>Criterios que apoyan el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de los síntomas de días hasta 4 semanas. • Relativa simetría de la paresia. • Síntomas sensitivos leves. • Involucro de nervios craneales (especialmente diplejía facial). • Disfunción autonómica. • Elevación de las proteínas en líquido cefalorraquídeo. • Patrón electrodiagnóstico concordante.
<p>Características que hacen dudar o excluyen el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción pulmonar severa con limitación ventilatoria desde un inicio • Signos sensitivos severos desde el inicio con paresia leve • Disfunción de esfínteres anal o vesical • Fiebre desde el inicio • Nivel sensitivo • Progresión lenta con involucro limitado de la vía respiratoria • Marcada persistencia en la asimetría de la paresia. • Incremento en el número de células en líquido cefalorraquídeo (mas de 50x10⁶ /L). • Presencia de polimorfonucleares en líquido cefalorraquídeo.

Para realizar el diagnóstico de síndrome de Guillain Barré es necesario un abordaje integral basado en la historia clínica, estudios de laboratorio y estudios electrofisiológicos.

El cuadro clínico característico consiste en paresia de las cuatro extremidades, rápidamente progresiva de distal a proximal, que suele afectar miembros inferiores inicialmente y después se extiende. En muchos casos, el primer síntoma es dolor, ardor o adormecimiento de las extremidades. Llegan a verse afectados los músculos respiratorios y los nervios craneales motores. A la exploración física suele encontrarse arreflexia o hiporreflexia. 2,4,5.

Se realiza una punción lumbar para análisis citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo, donde se espera encontrar elevación de las proteínas por arriba de 45 hasta 350 mg/dl. En la primera semana de evolución las proteínas en líquido cefalorraquídeo pueden estar normales y es hasta el día 7 cuando comienzan a elevarse. Alrededor de la segunda semana, es decir entre los días 10 y 14 se puede visualizar una elevación proteica máxima en líquido cefalorraquídeo. 4 Un 10% de pacientes tendrán proteínas normales durante todo el curso de la enfermedad.5 El resto de las características de líquido cefalorraquídeo caen en la normalidad, teniendo un aspecto en agua de roca, presión de apertura normal y glucosa normal. La cuenta celular generalmente permanece normal excepto en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que tendrán una pleocitosis linfocítica (20-50 células/mm³). 5

El cultivo de heces para encontrar *Campylobacter jejuni* no sirve ya que la infección ya esta resuelta cuando se presentan las alteraciones neurológicas.

Se recomienda medir anticuerpos Antigangliósidos los cuales están frecuentemente presentes. Los anticuerpos antigangliósido tipo 1 se encuentran en todos los subtipos de síndrome de Guillain-Barré pero especialmente en casos con parálisis distal, formas motoras puras y en casos que siguen a una infección por *Campylobacter jejuni*. Se asocia a un peor pronóstico. Se presenta en la mitad de los pacientes con Neuropatía Motora Axonal Aguda. Los anticuerpos antigangliósido tipo 2 se asocian a infección por citomegalovirus. Los anticuerpos anti Gal-ceramida se asocian a infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Los anticuerpos antigangliósido tipo GQ1b se asocian altamente al Síndrome de Miller-Fisher. 5

Los estudios electrofisiológicos apoyan el diagnóstico y tienen un sensibilidad del 58 al 60% entre la segunda y cuarta semana respectivamente. Se recomienda la realización de estudios con técnicas aceptadas internacionalmente; también es importante llevarlos a cabo a partir de la segunda semana. 1,2

Se realizan velocidades de neuroconducción motora para los nervios mediano, cubital, tibial posterior y peroneo común y para la vía sensitiva se evalúa los nervios mediano, cubital y sural. 1,2

Los criterios electrofisiológicos para el diagnóstico de polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria clásica requiere de anomalías en 2 o más nervios:

- Velocidad de neuroconducción:
 - Menor al 90% de límite inferior normal si la amplitud es mayor al 50% del límite inferior normal.
 - Menor del 85% si la amplitud es menor del 50% del límite inferior normal.
- Latencia distal
 - Mayor al 110% del límite superior normal.
 - Mayor al 120% del límite superior normal si la amplitud es menor del límite inferior normal.
- Incremento en la dispersión temporal del potencial de acción.

- Respuesta F con latencia mínima mayor del 120% de lo normal.

Los criterios electrofisiológicos para el diagnóstico de Neuropatía Axonal Aguda Motora, también requiere de anomalías en 2 o más nervios, pero con las siguientes variaciones:

- Disminución de la amplitud del potencial de acción menor del 80% del límite inferior normal.
- Sin evidencia de desmielinización.

Específicamente para esta variante puede llegar a encontrarse fibrilaciones y ondas positivas en los músculos de las extremidades. 10

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En pacientes con polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria, se observan anomalías en el reflejo H y onda F en etapas tempranas. En cambio la dispersión temporal, reflejo de parpadeo prolongado (R2), se hacen evidentes en esta entidad en etapas no tempranas, aun cuando el paciente no cumple con todos los criterios establecidos para el diagnóstico electrofisiológicos. 21

El síndrome de Guillain Barré como tal puede obedecer a etiologías de diferente índole, algunas enfermedades que pueden desencadenarlo son la infección por VIH o SIDA, una neoplasia que aun no se ha manifestado del todo e incluso enfermedades auto inmunes. Es por eso que es obligatorio solicitar biometría hemática completa, química sanguínea electrolitos séricos, velocidad de sedimentación globular, creatinfosfoquinasa, serología para VIH, electrocardiograma y radiografía de tórax. 5

El diagnóstico diferencial de la entidad de SGBS son principalmente enfermedades que causen una pérdida de la fuerza importante en poco tiempo. Es muy importante realizar la semiología de la instauración así como la presentación de los mismos. 5 Entre algunas de las etiologías se pueden mencionar las siguientes 11:

- Enfermedad de motoneurona.
 - Forma aguda de atrofia muscular espinal progresiva (esclerosis lateral amiotrófica)
 - Forma bulbar (disartria, disfagia y denervación de lengua).
- Poliomielitis viral aguda:
 - Otros virus neurotrópicos (Coxsackie, Ecovirus, Enterovirus, Virus del Oeste del Nilo)
- Polineuropatía:
 - Intoxicación por tullidora.
 - Polineuropatía del enfermo grave en terapia intensiva
 - Porfiria.
 - Vasculitis, paraproteinemia.
 - Neurotoxicidad por metales (arsénico, plomo, talio) abuso o intoxicación por sustancias y drogas, toxinas biológicas, efecto medicamentos.
 - Borreliosis (enfermedad de Lyme).

- Trastornos musculares y metabólicos:
 - Depleción crónica de potasio.
 - Parálisis tirotóxica periódica.
 - Parálisis hipokalémica periódica familiar.
 - Parálisis hiperkalémica periódica familiar.
 - Miopatías necrotizantes.
 - Deficiencia de maltasa ácida.
 - Miopatía mitocondrial.

- Trastornos de la transmisión neuromuscular:
 - Miastenia gravis autoinmune.
 - Síndrome miasténico paraneoplásico.
 - Botulismo.
 - Hiper magnesemia.
 - Aminoglucósidos.
 - Agentes bloqueadores neuromusculares (pancuronio o vecuronio).
 - Parálisis hipokalémica aguda.

MEDICION DE REACTIVOS

Se han intentado identificar diversos marcadores de la actividad de la polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante; uno de ellos son los niveles de anticuerpos contra gangliósidos, cuya relación tanto como con el diagnóstico y la presencia de la enfermedad ha sido probada. Sin embargo, tiene dos desventajas importantes, una de ellas es que para acceder a su medición es necesario realizar un abordaje invasivo por medio de punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo, lo cual conlleva riesgo al paciente de adquirir una infección en sistema nervioso central, por lo que su riesgo beneficio no justifica su medición. Por otro lado, el costo del análisis de anticuerpos es muy elevado, resultando en un gasto innecesario para el paciente. Se ha tratado de encontrar otras sustancias que realicen la función de marcador de la actividad de la enfermedad, una de ellas es el fibrinógeno.

El fibrinógeno es una [proteína](#) soluble del [plasma](#) sanguíneo precursor de la [fibrina](#), su longitud es de 46 nm, su peso 340 kDa, en sus extremos tiene cargas fuertemente negativas. Estos extremos, permiten la solubilidad del compuesto y también repelen a otras moléculas del compuesto, previniendo la agregación. Este compuesto por tres pares de cadenas de polipéptidos que son, 2 cadenas $A\alpha$, 2 $B\beta$ y 2γ ($A\alpha, B\beta, \gamma$) 2 unidas por enlaces disulfuro, estas cadenas además están genéticamente ligadas y reguladas en forma coordinada en el ser humano. Se ha postulado que el fibrinógeno es una proteína asociada a la respuesta inmune humoral, por su habilidad de reconocer y unirse a patrones moleculares asociados a patógenos, que el dominio C de la proteína de fibrinógeno tiene afinidad por los carbohidratos de la membrada de muchos agentes infecciosos. Al parecer, esta relación desencadena la respuesta innata por medio de la actividad lecitina. 16

En un estudio descriptivo realizado en Boston, Massachusetts, se identificó que el fibrinógeno se encontraba elevado en el momento del diagnóstico de síndrome de Guillain Barré y que no disminuía a pesar del tratamiento en caso de que la enfermedad continuara activa; lo que permitió identificarlo como un probable marcador de la enfermedad. En este mismo estudio se midió el nivel de fibrinógeno en aquellos paciente que cursaron con mala evolución a pesar del tratamiento con plasmaféresis, identificando que los niveles séricos de fibrinógeno permanecían elevados y que este fenómeno no era atribuido a defectos en la aféresis. Además demostraron una disminución del 30% en los niveles séricos de fibrinógeno equivalía a una mejoría clínica del paciente, mientras que

aquellos en los que el fibrinógeno no disminuida por debajo de este porcentaje no evolucionaban satisfactoriamente e incluso empeoraban. 15

Hay otras sustancias que se han medido para determinar no solo la actividad de la enfermedad sino también su pronóstico y complicaciones. Por ejemplo, la proteína Tau que es una proteína microtubular localizada en las neuronas centrales y periféricas, que se libera al espacio extracelular cuando la neurona sufre algún daño. Su medición en líquido cefalorraquídeo ya esta aprobada para algunas enfermedades crónico degenerativas. En un estudio realizado en Japón, se identificó una relación directamente proporcional entre los niveles en líquido cefalorraquídeo de proteína Tau y la severidad de la enfermedad, siendo evidente el mal pronóstico en aquellos que tenían niveles elevados de esta proteína, correlacionándola además con daño axonal. 17

El cortisol sérico se midió en 102 pacientes con síndrome de Guillain-Barré, encontrando que el 17% de estos paciente el cortisol fue mucho mas elevado, siendo estos mismos pacientes quienes recibieron apoyo ventilatorio. Por esto se propuso que la medición de cortisol sérico en pacientes que ingresan con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré puede ser un marcador que ayude a identificar aquellos pacientes con el potencial de desarrollar complicaciones ventilatorias. 18

Entre otras muchas mediciones, también han encontrado relación de polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria con el desarrollo de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. En un estudio prospectivo realizado en la India se identifico a 50 paciente con síndrome de Guillan Barré, de los cuales en el 36% se encontró hiponatremia. También se observo que a mayor severidad de la hiponatremia, mayor gravedad de la enfermedad. Estos pacientes compartían ciertas características como mayor edad, estancia intrahospitalaria más prolongada y mortalidad elevada. Aun se desconoce la fisiopatología de esta asociación, algunos lo asocian a alteraciones disautonómicas y otros creen que se debe a un incremento en la sensibilidad renal para la vasopresina. 19

TRATAMIENTO

No existe cura para el Síndrome de Guillain Barré. La finalidad del tratamiento consiste en frenar el daño causado por el proceso inflamatorio y autoinmune. Se puede dividir en dos grandes abordajes, uno encaminado al soporte vital del paciente en cuanto su estado ventilatorio y el segundo usado para frenar la respuesta inmune e inflamatoria. Para esta ultima se utilizan las siguientes medidas:

- ✓ Altas dosis de Inmunoglobulina.
- ✓ Plasmaféresis o aféresis.

Plasmaféresis.

La Plasmaféresis o aféresis es un procedimiento en el cual el flujo sanguíneo del paciente es removido y llevado a una maquina que se encarga de dividir el plasma del resto de los componentes sanguíneos por medio de centrifugación o separación de células.²² Una vez hecha la separación, la sangre regresa al cuerpo del paciente.^{4,23} Para mantener el volumen y el equilibrio osmótico, se utiliza albúmina diluida con gelatina o plasma fresco congelado. En estudios realizados previamente, los autores no observaron diferencias significativas entre los grupos que recibieron albúmina y gelatina como fluido de reemplazo comparado con los que recibieron plasma fresco congelado. ²⁰ La eficacia clínica depende de muchos factores que incluyen el volumen de la plasmaféresis, el número y frecuencia de las sesiones, el tipo de solución a reponer, y la técnica de

separación. Los primeros usos de la plasmaféresis en el tratamiento del SGB fueron informados entre los años 1978 y 1981, con unos pocos ensayos no controlados que sostenían su beneficio clínico. A partir de estos primeros reportes, se han realizado y publicado seis ensayos controlados aleatorios, comparando el uso de plasmaféresis con el tratamiento de apoyo. 20 En ellos se ha demostrado:

- Mejoría en el grado de incapacidad en 4 semanas.
- Los pacientes que recibieron plasmaféresis como tratamiento temprano tuvieron menos riesgo de requerir intubación.
- El promedio de tiempo de asistencia ventilatoria fue menor en pacientes con plasmaféresis. La recuperación total aun año la presentaron los pacientes quienes fueron sometidos a plasmaféresis.
- Disminución de las secuelas severas a un año de evolución.
- Disminuyó, de forma leve, la duración del ingreso en el hospital, el riesgo de infecciones severas, inestabilidad hemodinámica, y las arritmia cardíacas.

Dos estudios han evaluado las propiedades del número de plasmaféresis. En el primer ensayo hecho por Raphaël en 1997 21, se aleatorizaron 304 pacientes con SGB que eran incapaces de pararse sin ayuda y que no requerían asistencia respiratoria. Un total de 155 pacientes recibieron 4 sesiones y 149 pacientes solo dos. Este estudio mostró que el promedio de tiempo para caminar con ayuda y el tiempo en asistencia respiratoria fue menor en el grupo con 4 sesiones comparado con el grupo de 2 sesiones (20 vs 24 días, $p=0,04$, y 15 vs 37 días, $p=0,005$ respectivamente). La proporción de pacientes que recuperaban la fuerza muscular de forma completa al año fue mayor para el grupo de 4 sesiones comparado con el de dos (64% vs 48%, $p=0,006$). Con respecto a la proporción de pacientes que presentaron inestabilidad hemodinámica o hematomas en el sitio de venopuntura, fue mayor en el grupo con 4 sesiones comparado con el de 2 sesiones de plasmaféresis (29% vs 18%, $p=0,04$, 15% vs 6%, $p=0,02$, respectivamente). En el segundo ensayo (22), se aleatorizaron 161 pacientes con SGB en asistencia respiratoria para recibir 6 ó 4 sesiones de plasmaféresis. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna medida de resultado, excepto por la proporción de pacientes con inestabilidad hemodinámica que fue significativamente mayor en el grupo con 6 sesiones de plasmaféresis (46% versus 26%, $p=0,001$). 21

En conclusión, los resultados de dos ensayos controlados aleatorios sugieren que el número más adecuado de sesiones de plasmaféresis podría ser de 4 para los pacientes con SGB moderado o severo (grado de incapacidad 3 a 5), y de 2 sesiones para aquéllos con SGB leve (grado de incapacidad 0 a 2).



Maquina de aféresis Baxter. Fenwal CS- 3000 plus.

Inmunoglobulina

Para inhibir los auto-anticuerpos formados que están causando daño a nervio periférico, se administra inmunoglobulina. Se ha demostrado que la dosis efectiva de Inmunoglobulina es 0.4g/kg en 5 días. 2 En otro estudio se corroboró que tanto la plasmaféresis como la Inmunoglobulina son igualmente efectivas, aun que la aféresis terapéutica puede traer consigo mayores complicaciones, siendo esta un procedimiento que requiere la invasión por medio de un catéter central, además de llegar a producir hipotensión e hipocalcemia durante las sesiones. Si la inmunoglobulina tiene un costo excesivo, haciéndola poco accesible para la mayoría de la población. Aun que la inmunoglobulina no esta exenta de complicaciones, puede llegar a ocasionar hepatitis o insuficiencia renal, si se usa por mas de 5 días.

Otras medidas

Como medidas complementarias es importante proteger al paciente de procesos trombóticos por postración prolongada, así como administrar medidas antiescara. Se debe evitar la adquisición de infecciones con cuidados generales. Así mismo la terapia física, ocupacional y de lenguaje es trascendente para la adecuada evolución del paciente. 2

PRONOSTICO

Se han realizado estudios identificando factores pronósticos en cada paciente y se ha encontrado que los pacientes de edad avanzada, el uso de ventilación mecánica asistida, rápida evolución le confiere mayor probabilidad de muerte y secuelas. Otro parámetro identificado de mal pronóstico es el resultado electrofisiológico, en el cual la ausencia de respuesta motora y el involucro axonal proporcionan mayor probabilidad de secuelas a largo plazo. 2,5 El bloqueo de la conducción del nervio peroneo y una edad mayor de 40 años son predictores independientes de la discapacidad a 6 meses. 5

También el agente infeccioso influye ya que quienes presentaron un cuadro gastrointestinal previo o una infección por *C. jejuni*, tienen una enfermedad más severa y mayor retardo en la recuperación, cuando se comparan con otros pacientes. 2

La medición del pronóstico es difícil de medir. Para determinar el pronóstico de cada paciente existe una escala llamada de Erasmus o por sus iniciales EGOS (Erasmus GBS Outcome Score). Está basado en la edad del paciente, antecedente de diarrea, grado de discapacidad 2 semanas después del inicio y predice la probabilidad de que el paciente camina por sí solo en 6 meses. Se realiza previo al tratamiento y 6 meses después. 2,5,22.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Guillain Barré es una enfermedad autoinmune, cuyo diagnóstico está basado en criterios clínicos, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y estudios electrofisiológicos.

No existe un marcador químico específico para determinar si la enfermedad está activa y aunque se ha intentado la medición de muchas sustancias en LCR, ninguna ha mostrado utilidad diagnóstica o pronóstica. Siendo una enfermedad autoinmune, se sospecha que los llamados reactantes de fase aguda, entre ellos el fibrinógeno, se encuentran elevados.

Dicha aseveración ha sido parcialmente demostrada en un estudio previo, en el cual de forma retrospectiva se identificó una elevación de fibrinógeno en pacientes con polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria.

Basándonos en estos hechos, sería adecuado pensar que después de la aplicación del tratamiento indicado, como aféresis plasmática, los niveles de fibrinógeno tendrían que disminuir, ya que la actividad autoinmune e inflamatoria se está viendo mermada. En la actualidad, se propone la plasmaféresis para el tratamiento del síndrome de Guillain Barré, sin embargo, aún no se está de acuerdo en el número de sesiones a las que debe someterse un paciente. En la literatura se habla de 3 a 5 sesiones en un lapso de 7 a 10 días; esta recomendación está basada en estudios en los cuales se miden los anticuerpos en LCR antes y después de las sesiones y también en cuanto a la respuesta clínica del paciente.

La medición de los anticuerpos anti-gangliósidos resulta ser invasiva, con múltiples punciones lumbares que le confieren un riesgo al paciente, por otro lado, es muy costosa. Además, cada paciente puede desarrollar una gravedad muy variable al inicio y durante la enfermedad, por lo que en algunos casos resultaría imprecisa la aplicación de sesiones de aféresis, siendo en algunas situaciones, deficientes tres sesiones y en otros excesivas cinco sesiones. Ante esta problemática, sería de gran utilidad para el médico tratante, tener un marcador de la actividad de la enfermedad de fácil acceso y económico, proporcionando con ello, un tratamiento personalizado y eficaz al paciente.

JUSTIFICACIÓN

La medición del fibrinógeno sérico en el paciente con síndrome de Guillain Barré puede ser una herramienta que refleje clínicamente la mejoría del paciente después del tratamiento con plasmaféresis y de esta forma apoyar con certeza la toma de decisiones en cuanto al número de sesiones de plasmaféresis requeridas por cada caso de esta enfermedad. Se pretende, inicialmente, determinar si existe una asociación entre la reducción del nivel de fibrinógeno sérico (independiente al barrido que provoca la plasmaféresis) y la mejoría clínica de los pacientes con síndrome de Guillain Barré, medida con la escala funcional de Hughes y la fuerza muscular.

OBJETIVO

Determinar si existe una asociación entre la reducción del nivel de fibrinógeno sérico después de la plasmaféresis y la mejoría clínica de los pacientes con síndrome de Guillain Barré, medida con la escala funcional de Hughes y la fuerza muscular.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe una asociación entre la reducción del nivel de fibrinógeno sérico ocasionado por la plasmaféresis y la mejoría clínica de los pacientes con síndrome de Guillain Barré, medida con la escala de Hughes y la fuerza muscular?

HIPÓTESIS

Se plantea que existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la reducción del nivel de fibrinógeno sérico ocasionado por la plasmaféresis y la mejoría clínica de los pacientes con síndrome de Guillain Barré, medida con la escala de Hughes y la fuerza muscular.

MATERIAL Y METODOS

Diseño. Estudio clínico, prospectivo, longitudinal con asignación directa del procedimiento.

Sitio. Servicio de neurología, HGM.

Periodo. De junio del 2010 a abril del 2011.

Pacientes. Sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré.

Criterios de inclusión.

- a) Edad mayor de 18 años.
- b) Cualquier género.
- c) Con diagnóstico confirmado de síndrome de Guillain Barré con los siguientes criterios
- d) Diagnóstico confirmado de Polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria o síndrome de Guillain Barré, incluyendo sus variantes, de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de desordenes neurológico e infarto, (por sus siglas en ingles NINDS; the National Institute of Neurological Disorders and Stroke)¹⁴
- e) Que se les haya proporcionado tratamiento en base a aféresis.

Criterios de exclusión.

- a) Pacientes con información incompleta.
- b) Menores de 18 años
- c) Pacientes con contraindicaciones precisas para la realización de plasmaféresis:
 - a. Defectos de la coagulación.
 - b. Plaquetopenia de menos de 100, 000 plaquetas por microlitro.
 - c. Hipotensión, definida de la siguiente forma: sistólica menor de 90mmHg y diastólica menor de 50mmHg)
- d) Pacientes que hayan cumplido más de 30 días de evolución desde el inicio de la enfermedad.

- e) Pacientes que hayan cursado con procesos inflamatorios sistémicos diferentes del localizado en nervio periférico, como infección o enfermedades asociadas a la colágena activas en ese momento.
- f) Pacientes que se encontraban tomando medicamentos que modificaran los niveles de reactantes de fase aguda.

Todos recibieron aféresis por medio de un catéter venoso central tipo Mahurkar de doble lumen, subclavio o yugular, con localización corroborada por radiografía a nivel de vena cava superior. Cada plasmaféresis se realizó con una máquina de aféresis Baxter. Fenwal CS- 3000 plus (01121). El filtrado se calculó en base a la cantidad de hematocrito del paciente, de acuerdo a lo estipulado en el manual de operación del equipo, para evitar la pérdida innecesaria de eritrocitos; así mismo se comparó el resultado total de filtrado sanguíneo con el recomendado por la literatura, con el fin de asegurar el tratamiento adecuado. La fórmula utilizada para el cálculo del filtrado en ml fue $[70 \times \text{peso en kilogramos}] \times [\text{Hematocrito} - 1]$ para hombres y $[60 \times \text{peso en kilogramos}] \times [\text{Hematocrito} - 1]$ para mujeres. Se usó anticoagulante con una relación 10:1. El remplazo de fluido consistió en administración de Albumina Humana al 25% y solución salina al 0.9%. La velocidad de flujo sanguíneo varió entre 15 a 20 ml por min acompañado por solución glucosada con citrato (ACDS por sus siglas en inglés, Acid Citrate Dextrose Solution Formula A (Baxter Healthcare Corporation Fenwal Division, Deerfield, IL). Cada procedimiento fue monitorizado por medio de una hoja de captura en donde se registraba la velocidad de flujo sanguíneo, el volumen de sangre filtrado, el total de plasma obtenido, la cantidad de anticoagulante administrado, el balance total de líquidos y los signos vitales (ver hoja en anexo). Los efectos adversos esperados durante el procedimiento fueron: hipotensión cuyo tratamiento se basó en la administración de solución salina al 0.9% en cargar y si era necesario se disminuía la velocidad de flujo y se aplicaba solución hiperosmolar. Ningún paciente recibió Inmunoglobulina, cortico esteroides u otro medicamento inmunosupresor.

A los pacientes seleccionados se les tomó muestra sérica para la medición de fibrinógeno en el momento de la confirmación del diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré y 24 horas después de cada sesión de aféresis. Se evaluó la severidad de la enfermedad de acuerdo a la Escala Funcional Modificada de Huges para Síndrome de Guillain Barré, reconocida internacionalmente como indicador de la severidad de la enfermedad (ver anexo); involucra parámetros del 0 al 6, donde 0 es una persona sana sin síntomas ni signos, 1 equivale a un paciente con signos menores, capaz de correr, 2 el paciente es capaz de caminar 5 metros sin ayuda, 3 es capaz de caminar 5 metros con ayuda de terceros o de apoyo con bastón o andadera, 4 está postrado en cama o en silla de ruedas, 5 requiere de apoyo mecánico ventilatorio y 6 muerte; así mismo se realizó exploración física neurológica específicamente en el aspecto de fuerza de las cuatro extremidades tanto proximal como distal y también de los reflejos. Las evaluaciones se llevaron a cabo en el momento del diagnóstico y 24 horas después de cada sesión de aféresis.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico fue realizado con estadística descriptiva (medias aritméticas, desviaciones estándar, medianas e intervalos intercuartilares, proporciones) y estadística inferencial (prueba t de Student para muestras pareadas, correlación momento-producto de Pearson) considerando significativo un valor estocástico de p menor de 0.05. Se uso el paquete estadístico SPSS® v. 13 (Chicago, Ill, USA).

Prueba T de student para muestras pareadas. Valores pre- y post-tratamiento de fuerza muscular por secciones.

Prueba de correlación momento-producto de Pearson. Valores de fibrinógeno y calificación de Hughes y fuerza muscular por secciones.

Prueba de ANOVA. Valores de fibrinógeno antes, durante y al final del tratamiento.

La significancia estadística se prefijó en menos de 0.05.

El paquete estadístico empleado fue SPSS® v.13 (Chicago, Ill, USA).

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	neuropatía simétrica sincrónica de las cuatro extremidades, adquirida autoinmune con afección a mielina y/o axón	presente / ausente	cuantitativa	dicotómica
Plasmaféresis o aféresis	Procedimiento terapéutico de filtrado sanguíneo	1 a 5	Numérica o dimensional	Dimensional
Fibrinógeno sérico	Reactante de fase aguda, indicador de proceso inflamatorio	150 a 350 mg/dL	Numérica	Intervalar
Edad	Años cumplidos	18 -100 años	Numérica o dimensional	Dimensional
Género	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Cualitativa	Dicotómica
Días de evolución al momento del diagnóstico	Número de días desde el inicio de los síntomas hasta la realización del diagnóstico.	Números enteros del 1 al 30.	Numérica o dimensional	Dimensional
Tipo de desencadenante.	Factor estresante que desencadenó la polineuropatía.	<ul style="list-style-type: none"> -Gastroenteritis -Infección de vías aéreas -Infección de vías urinarias -Vacunas -Otros 	Cualitativa	Nominal o clasificatoria
Tipo de Variante de SGB	Diferenciación entre subgrupos de polineuropatía pertenecientes a SGB	<ul style="list-style-type: none"> -AMSA* -PAID** -MF3*** 	Cualitativa	Nominal o clasificatoria
Fibrinógeno	Reactante de fase aguda indicador de	150 a 350 mg/dL	Numérica o cuantitativa	Intervalar

	proceso inflamatorio			
Plasmaféresis	Procedimiento terapéutico de filtrado sanguíneo.	Numero de sesiones. De 1 a 5.	Numérica o dimensional	Dimensional
Escala Funcional de Hughes	Medición de estado clínico discapacitante del paciente de acuerdo a sus características clínicas	De 1 a 6 Ver anexo	Cuantitativa continua	Cronológica
Fuerza por escala de RMC	Parámetros establecidos para determinar el grado de fuerza de las extremidades.	5/5= Fuerza normal 4+/5= vence resistencia moderada 4-/5= vence resistencia leve 3/5=vence gravedad 2/5= desplazamiento 1/5=contracción 0/5= ausencia de contracción	Cuantitativa continua	Razón
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.	Neuropatía simétrica sincrónica, adquirida autoinmune de las cuatro extremidades, con afección a mielina y/o axón.	Presente/ ausente.	Cuantitativa.	Dicotómica

* Por sus siglas en inglés: Neuropatía motora sensitiva axonal.

** Polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante.

*** Miller Fisher

RECURSOS HUMANOS

Médicos del servicio de neurología.
Pacientes incluidos en el estudio.
Personal administrativo y de enfermería.

RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos.
Máquina de plasmaféresis.
Solución salina 1000 mL al 0.9%.
Albúmina al 25%.
Catéter central tipo Mahurkar.
Papelería básica.
Equipo de cómputo.
Equipo de oficina.

FINANCIAMIENTO

Financiamiento por el autor de la tesis.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TIEMPOS	ACTIVIDADES
Mayo 2010	Búsqueda de información previa en la literatura para argumentar el objetivo del estudio. Diseño del estudio
Julio 2010 a abril del 2011	Selección y reclutamiento de pacientes. Medición de fibrinógeno sérico y realización de plasmaféresis. Vaciamiento de datos obtenidos en los expedientes de la hoja de registro.
Mayo 2011	Reporte y análisis de resultados.
Junio- julio 2011	Estructuración de la tesis Presentación de resultados a profesor titular y revisores de tesis. Realización de corrección Elaboración de reporte definitivo

RESULTADOS

Se reclutaron 10 pacientes de los cuales 7 eran hombres y 3 mujeres. La edad media fue de 40.3 ± 17.6 años (21-74 años). Dentro de los antecedentes de los pacientes, el 40% padeció alcoholismo, el 60% tabaquismo y el 20% alguna toxicomanía (consumo previo de marihuana). Solo un paciente tuvo los tres antecedentes simultáneamente y 4 pacientes tenían tabaquismo y etilismo conjuntos. El tipo de desencadenante más común fue la gastroenteritis en un 50%, seguido de infección de vías aéreas en un 30% y vacuna contra la influenza en un 20%. (Tabla 1)

Características Generales del grupo de estudio								
Tabla 1								
Paciente	Edad	Género	Alcoholismo	Tabaquismo	Toxicomanías	Días de evolución	Tipo de desencadenante	Tipo de Variante
1	21	Masculino	-	Si	Si	1	GEPI	AMSA
2	31	Masculino	Si	Si	-	8	GEPI	PAID
3	43	Femenino	-	-	-	1	Vacunas	AMSA
4	74	Masculino	Si	Si	-	15	GEPI	AMSA
5	52	Masculino	Si	Si	-	4	GEPI	PAID
6	23	Masculino	Si	Si	Si	9	Vacunas	MF
7	47	Masculino	-	-	-	11	IVA	AMSA
8	34	Masculino	-	-	-	7	IVA	PAID
9	21	Femenino	-	Si	-	10	GEPI	PAID
10	57	Femenino	-	Si	-	23	IVA	AMSA
Total 10	Promedio de edad en años 40.3± 17.6 DE (21-74) Mínima=21 Máxima=74	Total Mujeres=3 Hombres=7	Total:4	Total: 7	Total:2	Promedio 8.9±6.6 DE (21-74) Mínima=1 Máxima=24	Total GEPI= 5 IVA= 3 Vacunas= 2	Total PAID=4 AMSA= 5 MF=1

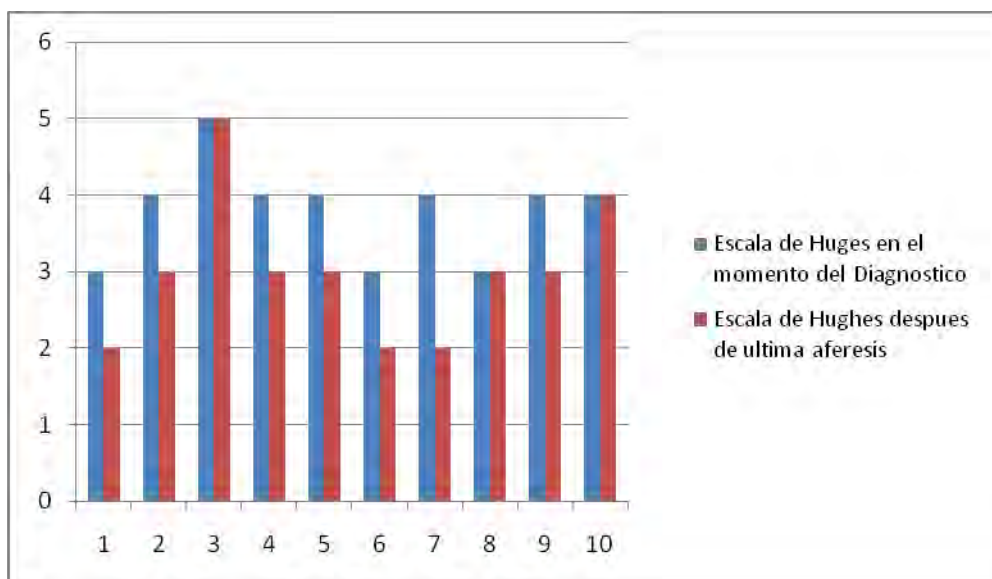
DE: Desviación estándar, GEPI: gastroenteritis infecciosa, IVA: infección de vías aéreas, AMSA: axonal motora sensitiva aguda, PAID: polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante.

Para el día del diagnóstico, el tiempo medio transcurrido fue de 8.9 ± 6.6 días (1-23). El 70% de los pacientes padecieron alteraciones de los nervios craneales, de los cuales el más frecuentemente afectado fue el nervio facial o VII nervio craneal en un 71.4%, seguido de los oculomotores III 57.1%, IV, V y VI en un 14.3%, XI en un 42.9% y XII 28.6% (Tabla 2). Dos pacientes presentaron disnea, pero solo uno requirió intubación. Treinta por ciento de los pacientes refirieron sintomatología sensitiva persistente y el 50% sufrió de disautonomías siendo la más frecuente hipotensión corroborada (Tabla 3). El 100% de los pacientes tuvieron disociación albúmino-citológica en líquido cefalorraquídeo.

Pacientes con Nervios Craneales Afectados							
Tabla 2.							
	Pacientes con Nervios Craneales Afectados	Oculomotores	Trigémino Motor	Facial Motor	Glossofaríngeo y Vago	Espinal	Accesorio
Total de pacientes	7	4	1	5	2	3	2

Características Clínicas del grupo de estudio						
Tabla 3.						
	Disnea	Intubación	Hiporreflexia	Arreflexia	Afección de la sensibilidad	Disautonomías
Total de pacientes	2	1	8	2	2	5

Dentro de las variantes de la enfermedad, se reportó electrofisiológicamente a la neuropatía aguda motora axonal como la más frecuente en un 50% y a la polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante o variante clásica en segundo lugar con 40% y solo un caso con síndrome de Miller Fisher. La calificación media de escala funcional de Hughes en el momento del diagnóstico fue de 4 (3-5). La afección media de las secciones en miembros se muestra en la tabla 4.



Escala de Hughes. Grafico 1.

**VALORACION DE FUERZA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO Y
DESPUES DE TRATAMIENTO**

Tabla 4

Paciente	MS DP	MS DP	M SI P	M SI P	MS DD	MS DD	MS ID	MS ID	MI DP	MI DP	MI IP	MI IP	MI DD	MI DD	MI ID	MI ID
	AP	DP	AP	DP	AP	DP	AP	DP	AP	DP	A P	D P	AP	DP	AP	DP
1	5	5	3	4-	2	2	3	4	4-	4	3	4-	4-	4	3	4
2	4	4	4	4	1	4	1	3	3	4-	3	4-	3	4-	0	3
3	4-	4	4-	4	4-	4	3	4-	3	4	3	4-	3	4	3	4-
4	5	5	5	5	4-	4	4-	4	4-	5	4-	5	4	4-	4	4
5	4-	5	4-	4	2	3	2	3	4-	5	4-	4	4	5	4	4
6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
7	4	5	4	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
8	3	4-	3	4-	1	3	1	3	4-	4	4-	4	3	4-	3	3
9	1	3	2	3	2	3	2	2	4-	4	4	4	0	1	1	2
10	1	2	1	3	0	1	0	1	1	2	2	3	0	1	0	1

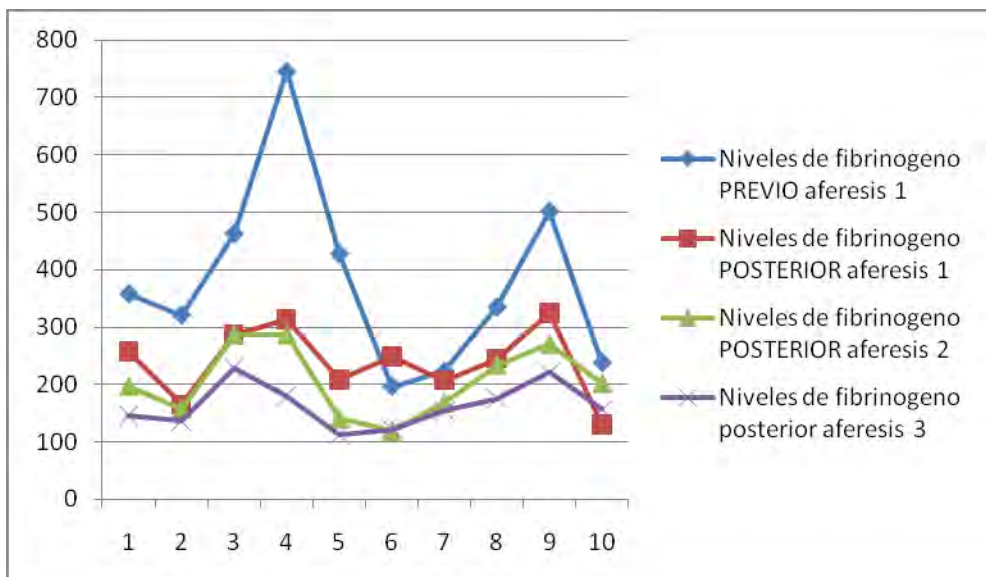
MSDP: miembro superior derecho proximal, MSDD: miembro superior derecho distal, MSIP: miembro superior izquierdo proximal, MSID: miembro superior izquierdo distal, MIDP: miembro inferior derecho proximal, MIDD: miembro inferior derecho distal, MIIP: miembro inferior izquierdo proximal, MIID: miembro inferior izquierdo distal, AP: antes de plasmaféresis, DP: después de plasmaféresis.

El fibrinógeno en el momento del diagnóstico en promedio fue de 381 ± 164.2 mg/dL (196-746 mg/dL). Mientras que el fibrinógeno después de la última sesión de plasmaféresis en promedio fue de 163.1 ± 38.6 mg/dL (112-228 mg/dL). Se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de fibrinógeno en el momento del diagnóstico y posterior al tratamiento. (Tabla 5)

Mediciones de fibrinógeno.

Tabla 5.

	Basal	Post-1 ^a . plasmaféresis	Post-2 ^a . plasmaféresis	Post-3 ^a . plasmaféresis	p
Fibrinógeno (mg/dL)	381.0 ± 164.2	238.8 ± 62.5	206.1 ± 60.8	163.1 ± 38.6	<0.001



Niveles de fibrinogeno. Grafico 2.

En todos los pacientes se midió la escala funcional de discapacidad o escala de Hughes, encontrando un 60% de los pacientes en grado 4, es decir postrados en cama o silla de ruedas, el 30% cayeron en el rubro 3 de la escala que corresponde a la capacidad de deambular 5 metros con ayuda y solo uno requirió intubación, por lo que perteneció al rango 5 de la escala. Posterior al tratamiento basado en 3 sesiones de plasmaféresis, el 70% de los pacientes mejoró su escala funcional un rango, sin embargo no existió diferencia estadísticamente significativa entre la medición de la escala funcional en el momento del diagnóstico y después del tratamiento, con una $p= 0.3434$. Se encontró una correlación significativa entre el nivel de fibrinogeno y la escala de Hughes ($r=0.52$, $p=0.01$). (Tabla 6) También se encontró una correlación significativa entre el nivel de fibrinogeno y la fuerza muscular. (Tabla 6) En cuanto a la medición de fuerza antes y después del tratamiento, sí se identificó una diferencia significativa a favor de la mejoría del paciente después del tratamiento que se evidencia en la tabla 7.

Correlación de escala de Hughes y Fuerza con fibrinogeno.		
Tabla 6.		
	CORRELACION CON FIBRINOGENEMIA (r)	p
Hughes	0.52	0.01
Miembro superior derecho proximal	-0.08	NS
Miembro superior derecho distal	-0.05	NS
Miembro superior izquierdo proximal	-0.02	NS
Miembro superior izquierdo	-0.1	NS

distal		
Miembro inferior derecho proximal	-0.08	NS
Miembro inferior derecho distal	-0.1	NS
Miembro inferior izquierdo proximal	-0.1	NS
Miembro inferior izquierdo distal	-0.09	NS

Medición de fuerza antes y después de aféresis.			
Tabla 7.			
SECCIÓN	ANTES DE PLASMAFÉRESIS	DESPUÉS DE ÚLTIMA PLASMAFÉRESIS	p
Miembro superior derecho proximal	3.5 ± 1.4	4.1 ± 1.0	0.02
Miembro superior derecho distal	2.4 ± 1.5	3.2 ± 1.0	0.03
Miembro superior izquierdo proximal	3.4 ± 1.2	4.0 ± 0.7	0.02
Miembro superior izquierdo distal	2.4 ± 1.4	3.2 ± 1.0	0.01
Miembro inferior derecho proximal	3.5 ± 1.0	4.1 ± 0.9	0.005
Miembro inferior derecho distal	2.9 ± 1.6	3.5 ± 1.4	0.005
Miembro inferior izquierdo proximal	3.5 ± 1.7	4.0 ± 0.5	0.01
Miembro inferior izquierdo distal	2.6 ± 1.6	3.3 ± 1.1	0.04

DISCUSION

Se encontró concordancia con resultados arrojados en otro estudio previo que propuso al fibrinógeno como un marcador que disminuye progresivamente posterior al tratamiento del síndrome de Guillain Barré. A un que el estudio pasado contaba con una muestra adecuada, era de tipo retrospectivo, a diferencia del actual que cuenta con un diseño prospectivo controlado, lo cual el confiere mayor confiabilidad a los datos; desafortunadamente la muestra es reducida. Dentro de los resultados, se evidencio una correlación significativa entre los niveles de fibrinógeno medidos en el momento del diagnostico y su disminución paulatina posterior a la realización de plasmaféresis, mostrando una $p= 0.0071$. Esto demuestra que la disminución de fibrinógeno después de cada plasmaféresis es independiente al efecto de barrido que ejerce sobre sustancia y celular en la sangre. Ante este comportamiento, se infiere que el fibrinógeno podría funcionar como indicador indirecto de la actividad en la polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria, ya que los rangos analizados en cuanto fibrinógeno y fuerza se encontraron en niveles limítrofes para la significancia estadística, lo que hace pensar que se requiere de mayor cantidad de muestra para evidenciar dicha significancia. El papel del fibrinógeno como marcador de actividad de la enfermedad no parece radicar exclusivamente en su función inflamatoria, sino por la evidencia en estudios recientes que demuestran la función del fibrinógeno como parte de la respuesta inmune de tipo humoral ante agentes infecciosos, tal y como ocurre en el síndrome de Guillain Barré.

En cuanto a la correlación en la medición de fibrinógeno y la mejoría del paciente no fue estadísticamente significativa al compararla con la escala de Hughes teniendo esta una $p=.343$. Sin embargo, en este estudio se encontraron limitantes en el uso de la escala para la medición de la funcionalidad en cada paciente con síndrome de Guillain Barré, la cual se compone de 6 rubros (ver anexo). Esta escala no pone de manifiesto la mejoría clínica diaria de los pacientes con polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante, que aun que pudiera ser discreta, resulta representativa para la valoración tanto de la actividad de la enfermedad como de la respuesta ante el tratamiento. Es por eso que la valoración basada en la fuerza distal y proximal de las 4 extremidades, resulta ser una herramienta adecuada para determinar la evolución de un paciente, mas exacta y certera que la escala funcional de Hughes. Otras características clínicas serian difíciles de medir, además de no ser constantes en todos los pacientes como las disautonomías, la afección de nervios craneales y los reflejos.

CONCLUSIONES

Se encontró una asociación negativa con significancia estadística limítrofe entre los valores de fibrinógeno y la fuerza muscular medida con la escala MRC. Aun que aun no se puede establecer al fibrinógeno como guía para determinar el número de sesiones que requiere un paciente con esta enfermedad, es necesario un estudio prospectivo con mayor cantidad de muestra.

ANEXOS

ESCALAS

Escala del Consejo Medico de Investigación o por sus siglas en ingles, MRC (Medical Research Council) para Fuerza Muscular.

- Grado 5: fuerza muscular normal contra resistencia completa
- Grado 4: la fuerza muscular está reducida pero la contracción muscular puede realizar un movimiento articular contra resistencia
- Grado 3: la fuerza muscular está reducida tanto que el movimiento articular solo puede realizarse contra la gravedad, sin la resistencia del examinador. Por ejemplo, la articulación del codo puede moverse desde extensión completa hasta flexión completa, comenzando con el brazo suspendido al lado del cuerpo
- Grado 2: movimiento activo que no puede vencer la fuerza de gravedad. Por ejemplo, el codo puede flexionarse completamente solo cuando el brazo es mantenido en un plano horizontal.
- Grado 1: esbozo de contracción muscular
- Grado 0: ausencia de contracción muscular

También se aceptan la variante en el rubro 4 de agregar 4- o 4+ de acuerdo a el grado de resistencia vencida.

Escala Funcional de Hughes

GRADOS:

0.- Normal

1.-Signos o síntomas menores de neuropatía pero es capaz de realizar trabajo manual.

2.-Capaz de caminar sin soporte pero incapaz de realizar trabajo manual.

3.-Capaz de caminar con soporte de un bastón o ayuda.

4.- Confinado a la cama o silla de ruedas.

5.-Requiere asistencia ventilatoria.

6.-Muerto.

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
NEUROLOGÍA CLÍNICA 403
HOJA DE REGISTRO DE RECAMBIO PLASMÁTICO**

PACIENTE:	HTO:	PLAQ:	FECHA:
	TP:	TTPa:	PROT. TOT:
	ALBUM:		
RECAMBIO TOTAL:			MÉDICO:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
T	Vel. ST (ml/min)	Vel. Plasm (ml/min)	Vol. de ACD usado	Plasma de desecho (g/ml)	Peso/Vol de Plasma Ajustado (E-200)	Rel. ST/ACD	ACD en Plasma (Eq. Decimal de Tabla)	Vol. De ACD en Plasma (FxH)	Vol. De Plasma Removido (F-I)	ACD Infundido al Paciente (D-I)	Fluido de Reemplazo (ml)	Balance de Fluidos (ml) [(K+L)-J]	RPM	Signos Vitales

Hora de Inicio:	Comentarios:
Hora de Término:	
Responsable:	

Consentimiento Informado



SECRETARÍA
DE SALUD

SALUD

CARTA CONSENTIMIENTO BAJO LA INFORMACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE ALTO RIESGO

Lugar y fecha _____

Nombre _____ No. de Expediente _____ edad _____

Identificado con: _____

Nombre del Familiar Responsable _____

Identificado con: _____

Representante Legal : _____

Identificado con : _____

Por medio de la presente manifiesto haber sido informado sobre el tipo de procedimientos que se realizarán en mi persona, de sus beneficios, riesgos y complicaciones, y autorizo al personal de salud de este Hospital para efectuar .

Así como, para la atención de contingencias y/o urgencias, lo anterior con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico.

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del Médico Tratante
Quien se identifica con:

Nombre y Firma del Familiar Responsable

Nombre y Firma del Representante Legal

Nombre y Firma del Testigo
Quien se Identifica con:

Nombre y Firma del Testigo
Quien se Identifica con :

Nota : La presente Carta será modificada de acuerdo a las Reformas de la Ley Correspondiente.

3



REFERENCIAS

1. Jean-Michel Vallat, Claudia Sommer, Laurent Magy. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010; 9: 402–12
2. Pieter A van Doorn, Liselotte Ruts, Bart C Jacobs. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008; 7: 939–50.
3. Ted M. Burns, M.D. Guillain-Barre' Syndrome. *Seminars in Neurology*. 2008; 28 (2): 2008.
4. Anand B. Pithadia, Nimisha Kakadia. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacological Reports* 2010;62:220-232.
5. Pozos López J, Contreras Cabrera J , Venzor Castellanos J.P.et al . Síndrome de Guillain-Barre-Strohl, artículo de revisión. *CMIM* 2006;espacio para residentes. (<http://www.cmim.org/espacio-residentes/trabajos/Temarevision.pdf>)
6. Timothy F. Jones, Marcy McMillian, Effie Boothe, et al Hospital Discharge Data for Guillain-Barré Syndrome and Infl uenza A(H1N1) Vaccine Adverse Events. *Emerging Infectious Diseases* 2010; 16(9):1501-1503
7. Mohammad Barzegar, Saeed Dastgiri, Mohammad H Karegarmaher et al. Epidemiology of childhood Guillan-Barre syndrome in the northwest of Iran. *BMC Neurology* 2007, 7:22
8. M. Ramírez-Zamora, C.R. Burgos-Ganuza ,D.A. Alas-Valle , et al Síndrome de Guillain-Barré en edad pediátrica. Perfil epidemiológico, clínico y terapéutico en un hospital de El Salvador. *Neurol* 2009; 48: 292-6
9. Kate O. Poropatich¹, Christa L. Fischer Walker², and Robert E. Black² Quantifying the Association between Campylobacter Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. *J Health Popul Nutri* 2010;28(6):545-552
10. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
11. García R, Cacho D. Síndrome de Guillain-Barré (SGB) Diagnostico Diferencial. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(5): 448-454.
12. Rivera Carlos, Síndrome de Guillain Barré. *Rev Med Hondur* 1967;3:230-238.
13. Vriesendorp, MD, Shefner J, MD, PhD, Targoff I, MD, Dashe J, MD, PhD. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome in adults. UpToDate[®]2011. www.uptodate.com

14. Vriesendorp A, MD, Shefner J, MD, PhD, Targoff I, MD, Dashe F, MD, PhD. Clinical features and diagnosis of Guillain-Barré syndrome in adults. UpToDate® 2011. www.uptodate.com
15. Sanjay R, Flanagan J, Sodano D, Gorson K, et al. The Acute Phase Reactant, Fibrinogen, as a Guide to Plasma Exchange Therapy for Acute Guillain-Barre' Syndrome. Journal of Clinical Apheresis 2006;1:105 – 110.
16. Sterba J, Dupejova J, Fiser M, Vancova M, Grubhoffer L. Fibrinogen-related proteins in ixodid ticks. Parasites & Vectors 2011; 4:127.
17. K. Jin, MD; A. Takeda, MD, PhD; Y. Shiga, MD, PhD; S. Sato, MD, PhD; A. Ohnuma, MD, PhD; CSF tau protein: A new prognostic marker for Guillain-Barre' syndrome. Neurology 2006; 67:1470-1472.
18. Strauss J, MD, Aboab J, MD, Rottmann M, MD et al. Plasma cortisol levels in Guillain-Barre' syndrome. Crit Care Med 2009; 37 (8):2436-2440
19. Saifudheen K, James J, Gafoor V, Musthafa. Guillain-Barre' syndrome and SIADH. Neurology 2011; 76 (22):701-704.
20. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D, Tratamiento con plasmaféresis para el síndrome de Guillain-Barré. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2.
21. Raphaël, F. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome. Annals of Neurology 1997;41:298-306.
22. Cortese, I, Chaudhry, Y, et al. Evidence-based guideline uptoday: Plasmapheresis in neurologic disorders : Report of the American Academy of Neurology. Neurology 2011;76:294-299.