



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**“VALIDACIÓN DE CRITERIOS DE BRIGHTON EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON
SÍNDROME DE
GUILLAIN-BARRE DE MÉXICO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA

JORGE ALBERTO LÓPEZ ALDERETE

TUTOR DE TESIS

JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ



Ciudad de México, julio de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

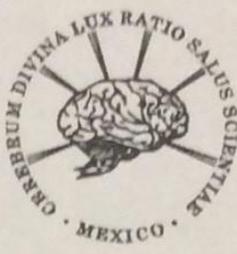


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS

CARTA DE AUTENTICIDAD

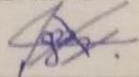
Ciudad de México, a 11 de Julio del 2022.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: "VALIDACIÓN DE CRITERIOS DE BRIGHTON EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE DE MÉXICO" es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso NO EXCLUSIVA que se otorga al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE
JORGE ALBERTO LÓPEZ

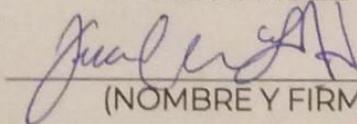
ALDERETE



(NOMBRE Y FIRMA)

TUTOR DE TESIS
JUAN CARLOS LÓPEZ

HERNÁNDEZ



(NOMBRE Y FIRMA)

OFICIO N° CEI/ 010/2022
ASUNTO: Protocolo 128/21

Comité de Ética en Investigación

Ciudad de México, a 17 de febrero del 2022

Dra. Zoila Trujillo De los Santos
Presidenta

DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE.

M. en C. Adriana Ochoa Morales
Secretaria

En relación a su protocolo de investigación No.128/21 titulado: **“Validación de criterios de Brighton en una cohorte de pacientes con Síndrome de Guilláin-Barre de México”**

Vocales:

En opinión de nuestros evaluadores, desde la perspectiva del Comité de Ética en Investigación, cumple con los criterios de tener valor social, científico y métodos adecuados para llevarlo a cabo.

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Dra. Marie-Catherine Boll W.
Mtra. Claudia García Pastrana
M.E. Guadalupe Nava Galán
Dr. Francisco Paz Rodriguez
Dra. Alejandra Sánchez Guzmán
Dr. José de Jesús Flores Rivera
Dr. Iván Pérez Neri
Dr. Luis M. Pesci Eguía

La capacidad del equipo de investigación, así como los medios disponibles son idóneos y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es el adecuado, cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad, ya que no aparecerán datos personales de los pacientes.

En consecuencia, este Comité **APRUEBA** que el proyecto se ejecute en los términos mencionados. Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Saludos Cordiales.

ATENTAMENTE



DRA. ZOILA GLORIA TRUJILLO DE LOS SANTOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN



M. EN C. ADRIANA OCHOA
MORALES
SECRETARIA





Ciudad de México a 03 de enero del 2022

INNN-DI-DIC-01-2022
ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO 128/21

DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

P R E S E N T E

La presente es para informarle que su protocolo de investigación **No. 128/21** intitulado: **"Validación de criterios de Brighton en una cohorte de pacientes con Síndrome de Guillain-Barre de México"**, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 31 de diciembre del 2021 como:

Aprobado

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta marzo 2022 según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE

DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

CC.-Expediente



ÍNDICE

CARTA DE COMITÉ DE ETICA	4
CARTA DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN	5
1. INTRODUCCIÓN	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. HIPÓTESIS	11
4. OBJETIVOS	12
5. JUSTIFICACIÓN.....	13
6. DISEÑO DEL ESTUDIO	14
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
8. VARIABLES	16
9. METODOLOGÍA.....	20
10. RESULTADOS	22
11. DISCUSIÓN.....	28
12. CONCLUSIÓN	31
13. REFERENCIAS.....	32

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Guillain- Barre (SGB) fue descrito por primera vez como “trastornos motores, con eliminación de los reflejos tendinosos, parestesias con ligera alteración de la sensación objetiva, dolor en la presión de las masas musculares, marcadas modificaciones en las reacciones eléctricas de los nervios y músculos, e hiperalbuminosis notable del líquido cefalorraquídeo con ausencia de reacción citológica (disociación albuminocitológica)” (1). Sin embargo, el término de SGB ha evolucionado, se trata una enfermedad con un espectro heterogéneo, la cual en la mayor parte de las veces se expresa como una polirradiculoneuropatía monofásica, aguda, rápidamente progresiva, simétrica y ascendente, mediada inmunológicamente. Presenta mecanismos de afectación axonal y/o desmielinizante, con manifestaciones motoras, sensitivas y/o autonómicas, puede haber involucramiento bulbar y diafragmático que amerite ventilación mecánica invasiva (2,3).

Epidemiología

Actualmente se sabe que es la principal causa de parálisis flácida aguda a nivel mundial. La incidencia varía desde un 0.4 hasta 2 por cada 100,00 habitantes, mientras que por subgrupos presenta una distribución geográfica inconstante, esto con base en la variabilidad genética y ambiental que existe a nivel mundial. En México la incidencia encontrada en un metaanálisis de 2014 fue de 0.89- 1.89/ 100,000 personas. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 8 días y la tasa de mortalidad hospitalaria del 10.5%, alta en comparación de estudios publicados. (4) La variante electrofisiológica más frecuente en Europa y EUA, es el AIDP, con criterios bien establecidos, donde está bien descrito que existen indicadores clínicos y electrofisiológicos de pobre pronóstico a corto y mediano plazo como el antecedente de diarrea por infección por *Campilobacter Jejuni*, la presentación motora pura y la variante axonal. En población pediátrica mexicana la variante electrofisiológica más frecuente es AMAN, esto representa que en nuestra población existen formas más severas en comparación a otras presentaciones y que predicen pronósticos malos a corto plazo. (5,6,7).

Variantes

En las últimas décadas, el SGB ha sido reconocido como un padecimiento complejo, en el que existe marcada variabilidad clínica, epidemiológica, así como electrofisiológica, pero que comparten el mismo sustrato fisiopatológico. Algunos pacientes tienen variantes clínicas de Guillain-Barré que no progresan al clásico patrón de debilidad y pérdida sensitiva. Estas variantes incluyen: debilidad sin signos sensitivos (variante motora pura); debilidad limitada a nervios de cráneo (parálisis facial bilateral con parestesias), miembros torácicos (debilidad faringo-cervico-braquial) o miembros pélvicos (variante paraparetica); y el síndrome de Miller-Fisher el cual se manifiesta con oftalmoplejía, arreflexia y ataxia. En general las variantes clínicas del síndrome de Guillain-Barré infrecuentemente son puras y en ocasiones se sobreponen en parte con el síndrome clásico o muestran características típicas de otras variantes. (8,9,10,11). En los estudios de electrodiagnóstico se pueden diferenciar con tres subtipos electrofisiológicos clásicos del síndrome del Guillain-Barré: AIDP, AMAN y AMSAN. Esta diversidad de presentaciones está determinada por los distintos tipos de gangliósidos a los que están dirigidos los anticuerpos (12).

Criterios diagnósticos

Es importante realizar el diagnóstico preciso del síndrome de Guillain-Barré en la práctica clínica, especialmente en la fase temprana de la enfermedad cuando el tratamiento es más eficaz y los pacientes requieren monitoreo para prevenir complicaciones potencialmente mortales. Además, se requieren definiciones de caso para realizar ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, especialmente en estudios de seguridad de vacunas. En el inicio los criterios para definir los casos de síndrome de Guillain-Barré fueron desarrollados para investigar el presunto

aumento de frecuencia de la enfermedad en personas vacunadas contra un origen porcino de virus de la influenza en el año 1976. Existen varios criterios para el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barre, (13-16) sin embargo los criterios del NINDS propuestos por *Asbury y Cornblath* en 1990 son los criterios más usados (13). En el año del 2011 el Grupo de trabajo de Brighton desarrolló un nuevo conjunto de definición de caso de síndrome de Guillain-Barré, en respuesta a la posible asociación entre síndrome de Guillain-Barré y la campaña de vacunación de 2009 al 2010 contra influenza H1N1. En los criterios de Brighton el diagnóstico se clasificó en niveles de certeza basados en características diagnósticas, estudio del líquido cefalorraquídeo y velocidades de neuroconducción nerviosa. Estos criterios van desde el nivel 1 (el nivel más alto de certeza diagnóstica) hasta el nivel 4 (reportado como síndrome de Guillain Barré posible, debido a insuficiente información para definición del caso) (16). Los criterios de Brighton han sido utilizados ampliamente por médicos y han sido validadas en pacientes con síndrome de Guillain-Barré en países como India, Holanda, Korea, Bangladesh, China, Pakistán y Malasia con sensibilidades para el más alto nivel de certeza diagnóstica desde un 9 al 91% (17-22). Sin embargo, hasta la actualidad, no existe estudios de validación de los criterios de Brighton en pacientes mexicanos. Dadas las variaciones en los subtipos de síndrome de Guillain-Barré dependiendo de las zonas geográficas es importante determinar la validez de los criterios en otras cohortes

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SGB es la principal causa de parálisis flácida en el mundo, con incidencia de 1-2 casos por 100,000 habitantes. El diagnóstico de SGB es clínico a través de criterios de *Ausbury*, donde solo toma en cuenta cuadro clínico típico: debilidad simétrica de las extremidades de forma ascendente, con síntomas sensitivos, disminución de reflejos de estiramiento muscular, que se presenta en un tiempo de evolución menor a 4 semanas. A través de estos criterios no se requiere de punción lumbar o estudio de neuroconducción. Sin embargo, más recientemente surgen los criterios de *Brighton*, debido a que un porcentaje de casos sugestivos de SGB por cuadro clínico, presentan características atípicas, como en el citoquímico de líquido cefalorraquídeo sin presencia de disociación proteico-citológico o recuento de celular mayor a 50, además que algunos pacientes no llegan a completar criterios diagnósticos para alguna variante electrofisiológica de SGB en los estudios de neuroconducción. Estos criterios han sido validados en diferentes poblaciones como en países europeos y asiáticos, en Latinoamérica como en México no se han validado estos criterios en pacientes con SGB

Por lo que nosotros nos hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la frecuencia de los diferentes grados de certeza en población mexicana con Síndrome de Guillain-Barre aplicando los criterios de Brighton?

3. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

La frecuencia de Nivel 1 de certeza diagnóstica de SGB por criterios de Brighton es alta en el Instituto Nacional de Neurología.

Hipótesis estadística

Nula

La frecuencia de Nivel 1 de certeza diagnóstica de SGB por criterios de Brighton es baja en el Instituto Nacional de Neurología.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir la frecuencia de los diferentes grados de certeza diagnóstica en pacientes con Síndrome de Guillain-Barre, por criterios de Brighton.

Objetivos secundarios/específicos

1.-Describir las características clínicas y paraclínicas de la población con SGB atendida en la institución.

2.-Describir la frecuencia de las principales variantes electrofisiológicas en SGB en nuestra población.

3.-Describir la frecuencia de disociación proteico-citológica en líquido cefalorraquídeo en los diferentes días de evolución al ingreso de los pacientes.

5. JUSTIFICACIÓN

El SGB es la causa más frecuente de parálisis flácida aguda a nivel mundial. Esta enfermedad se considera de origen posinfeccioso, principalmente por microorganismos como *campilobacter jejuni*, sin embargo, también se ha relacionado posterior aplicación de vacuna (influenza estacional, contra virus SARS-CoV2) u otros agentes infecciosos sin quedar claro si son casos de SGB. Por esta razón se crearon los grados de certeza de diagnóstico de SGB de *Brighton*, donde se requiere tener: cuadro clínico típico, punción lumbar con disociación proteico-citológica y estudio de neuroconducción que cumpla criterios para alguna variante electrofisiológica (desmielinizante o axonal). Estos criterios se han aplicado en varios países europeos y asiático, donde se demuestra que la frecuencia de diagnóstica de nivel 1 de certeza es de 60%, en México no existe información. La realización del presente estudio permitirá conocer la frecuencia de los diferentes grados de certeza diagnóstica de SGB, que representa información importante en nuestra población, que permitirá realizar un mejor abordaje diagnóstico en los pacientes con sospecha de SGB que no cumplan estos criterios.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo y analítico, a través de una cohorte ambispectiva.

.Población de estudio

- Pacientes con diagnóstico de SGB por criterios de Asbury que cuenten con información completa en el expediente clínico, estudio de neuroconducción completo y resultado de citoquímico de líquido cefalorraquídeo de punción lumbar.

Método de muestreo

- Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Tamaño de efecto

- $p < 0.05$

Nivel de confianza

- 95%

Poder estadístico

- La significancia estadística será evaluada al nivel 0.05.

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Ambos Géneros
- ≥ 18 años
- Pacientes con diagnóstico de SGB por criterios de Asbury
- Pacientes que cuenten con estudio de neuroconducción completo al momento de ingreso
- Pacientes que cuenten con resultado de citoquímico de líquido cefalorraquídeo de punción lumbar.

Exclusión:

- Pacientes que cuenten con diagnóstico alternativo: polineuropatía aguda secundaria a VIH, VHB o VHC.
- Pacientes que hayan completado criterios para Patología Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) de inicio agudo.
- No cuenten con resultado completo del estudio de neuroconducción.
- Pacientes que no cuenten con resultado de citoquímico de líquido cefalorraquídeo.

Eliminación

- Pacientes que no cuenten con información completa.

8. VARIABLES

Variable de Desenlace (dependiente)				
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	Indicadores.
Nivel de 1 de certeza	Nominal	Paciente con cuadro clínico típico de SGB con estudio de neuroconducción con variante electrofisiológica clásica y con presencia de disociación proteico-citológica en líquido cefalorraquídeo	Dicotómica (si o no)	Chi cuadrada
Variables Independientes.				
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	Indicadores.
Sexo	Nominal	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Hombre o mujer.	Chi cuadrada,
Edad	Continua	Edad cronológica del paciente al momento de presentación de signos y síntomas de SGB	Años (promedio)	Prueba de T de Student.
Antecedente de Diarrea	Nominal	Antecedente de evacuaciones diarreicas 4 semanas previas al inicio de signos y síntomas	Dicotómica (presente o ausentes)	Prueba Chi cuadrada
Disautonomías	Nominal	Variabilidad en frecuencia cardiaca, tensión arterial, cambios pupilares, genitourinario o gastrointestinales, según criterio de médico tratante	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada

Puntuación en la escala de Hughes al ingreso	Continua	Afección de la funcionalidad del paciente al ingreso, de acuerdo con la siguiente puntuación: Hughes 1: síntomas leves Hughes 2: el paciente puede deambular sin ayuda, pero no puede correr. Hughes 3: el paciente puede deambular más de 10 metros, pero con ayuda Hughes 4: paciente en silla de ruedas Hughes 5: requerimiento de VMI	Puntaje (mediana)	Prueba de U de Mann Whitney
Afección de Nervios de Cráneo VII y/o Bulbares	Nominal	Presencia de alteraciones en los Nervios de cráneo: nervio facial, y/o nervios bulbares.	Dicotómica (presente o ausentes)	Chi cuadrada
Puntaje en la escala MRC score al ingreso	Continua	Puntaje obtenido al medir la fuerza muscular en 6 grupos musculares bilaterales (deltoides, bíceps braquial, extensor de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior. Puntaje de 0 a 60 puntos	Puntaje (promedio)	Prueba de T de Student
Requerimiento de Ventilación mecánica Invasiva	Nominal	Pacientes que requirieron de VMI al ingreso o durante la evolución	Dicotómico (presente o ausentes)	Chi cuadrada.
Variante clínica sensitivo-motora	Nominal	Paciente con signos y síntomas de afección de nervio sensitivo y motor	Dicotómica (presente o ausente)	Chi cuadrada
Variante clínica motora pura	Nominal	Paciente con signos y síntomas de afección de solo nervio motor	Dicotómica (presente o ausente)	Chi cuadrada

Variante Miller Fisher	Nominal	Paciente que presenta ataxia, oftalmoplejía y arreflexia	Dicotómica (presente o ausente)	Chi cuadrada
Variante electrofisiológica Desmielinizante	Nominal	Paciente que cuente con estudio de conducción nerviosa que cumpla criterios de daño Desmielinizante	Dicotómica (presente o ausente)	Chi cuadrada

Variante electrofisiológica Axonal.	Nominal	Paciente que cuente con estudio de conducción nerviosa que cumpla criterios de daño Axonal a través de criterios de Hadden.	dicotómica (presente o ausente)	Chi cuadrada
Tiempo de realización de punción lumbar desde el inicio de los síntomas	continua	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la realización de punción lumbar (días) para obtención de citoquímico de LCR	días	Prueba de U de Mann Whitney
Niveles de proteínas en LCR por decilitro	Continua	Nivel de proteínas en miligramos en muestra de LCR	Miligramos (mediana)	Prueba de U de Mann Whitney
Recuento de células en LCR	Continua	Recuento de celular observadas bajo microscopio en el líquido cefalorraquídeo	Recuento de células (numero)	Prueba de U de Mann Whitney
Disociación proteico-citológica en líquido cefalorraquídeo	Nominal	Proteínas en LCR ≥ 45 mgs/dl con recuento de células < 5 por campo	Dicotómico (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada.
Nivel de certeza 2	Nominal	Paciente con cuadro clínico típico de SGB, con disociación proteico-citológica en LCR o estudio de neuroconducción con criterios de alguna variante electrofisiológica.	Dicotómica (si o no)	Prueba de Chi cuadrada.

Nivel de certeza 3	Nominal	Paciente con cuadro clínico típico de SGB, sin disociación proteico-citológica en LCR y estudio de neuroconducción sin cumplir criterios de alguna variante electrofisiológica.	Dicotómica (si o no)	Prueba de Chi cuadrada.
Nivel de certeza 4	Nominal	Otro diagnóstico de polineuropatía aguda.	Dicotómica (si o no)	Prueba de Chi cuadrada.

9. METODOLOGÍA

Estudio observacional y analítico a través de una cohorte ambispectiva de pacientes con diagnóstico de SGB por criterios de Asbury, de un solo centro de tercer nivel en México, en el periodo de tiempo de 1 enero del 2016 a septiembre 2021. De los pacientes incluidos se obtendrán las siguientes características clínicas: edad, género, tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico, antecedente de infección previa, afección de nervios de cráneo, valoración de la fuerza muscular a través de la escala Medical Research Council (MRC) al momento del diagnóstico y al nadir (puntuación de 0-60 puntos, explorando a los músculos de forma bilateral: deltoides, bíceps, extensor de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior), la escala de discapacidad de SGB (Hughes 1978) al momento del ingreso. Además, se registrará la presencia de disautonomía en algún momento de la evolución, a criterio de médico tratante, definido como variabilidad en la frecuencia cardiaca o tensión arterial no explicada por alguna causa. Se registrará el tipo de tratamiento que recibió cada paciente (inmunoglobulina humana a dosis de 2 gramos/kg o recambios plasmáticos). Los reportes de citoquímicos líquidos cefalorraquídeos se recabarán, obteniendo el tiempo (días) de la realización de la punción lumbar desde el día de inicio de los síntomas; se definió disociación proteico-citológica a la presencia de elevación de proteínas $>45\text{mgs/dl}$ con recuento celular en LCR $\leq 50\text{ cels}/\mu\text{l}$. Se obtendrán los registros de los estudios de neuroconducción, recabando el tiempo (días) de la realización del estudio desde el inicio de los síntomas; aplicaremos los criterios de *Hadden* para clasificar el mecanismo de daño electrofisiológico. Se aplicarán los criterios de *Brighton*, para clasificar a los pacientes en niveles de certeza diagnóstica de SGB.

PLAN ESTADÍSTICO

Descriptivo

Para el análisis descriptivo se determinará la distribución de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables se describirán en medias, desviación estándar (DE) o medianas y rango intercuartílico según su distribución.

Analítico (inferencial)

Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentajes. Para buscar diferencias entre grupos se utilizará: prueba χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas, prueba T de Student para comparar medias, y para comparar medianas prueba U Mann-Whitney. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

Paquetería utilizada

Todos los análisis estadísticos serán realizados a través del programa estadístico SPSS versión 22.

10.RESULTADOS

Se incluyeron 248 pacientes, género masculino 67.7%, edad (mediana) 46 (min-max 18-86) años; 58.4% presentan antecedente de evento infeccioso previo. El resto de las características se describen en la **tabla 1**.

Curso clínico:

El tiempo desde el inicio de los síntomas al momento del ingreso fue de 5 (1-30) días, en la figura 1 se observa el número de pacientes que ingresaban en los diferentes días de evolución; 94.7% presentaron debilidad tanto en extremidades superiores como inferiores y 94% presentaron disminución de reflejos de estiramiento muscular; en promedio la población presentó puntuación en la escala MRC score de 30.3 ± 15.5 . Los pacientes que presentaban disminución de los reflejos de estiramiento muscular presentaban mayor debilidad a través de la escala MRC score vs los pacientes con reflejos de estiramiento muscular normales (29.7 ± 15.5 vs 41.7 ± 12.5 puntos, $p=0.009$). En el 80% de los pacientes, el tiempo del inicio de los síntomas al nadir de la progresión de la debilidad fue previo al ingreso, siendo (mediana) 4(1-24) días. Al nadir de la progresión solo el 3.2% presentó reflejos de estiramiento muscular normales, la puntuación en la escala MRC score fue de 28.5 ± 15.5 ; al nadir En el 97.5% de los pacientes se observó un curso monofásico; de los 141 pacientes que fueron tratados con inmunoglobulina 6 (4.2%) presentaron fluctuaciones relacionadas a tratamiento. **Tabla2**.

Estudios de neuroconducción

229 pacientes contaron con estudio de neuroconducción al ingreso, el tiempo en realización del estudio desde el inicio de los síntomas fue de (mediana) 5(RIQ 5-11) días, 94.7% clasificaron para alguna variante de SGB (AIDP, axonal, Inexitable).

Características de líquido cefalorraquídeo:

182 paciente contaron con resultados de citoquímicos de LCR, el tiempo de la punción lumbar desde el inicio de los síntomas 6(RIQ 6-9) días; mediación de

proteínas (mediana) 49.5 (RIQ 32-87.5) mgs/dl; 119 (65.3%) punciones se realizaron ≤ 7 día de evolución, en la **figura 2** se observa el numero de punciones realizadas en los diferentes días y la frecuencia de disociación proteico-citológica. En todas las citoquímicos se reportó recuento celular, 86.8% presentaron celular $< 5\mu\text{l}$. 54.9% presento disociación proteico-citológica, las punciones que se realizaron al día > 7 presentaron mayor frecuencia de disociaron vs las punciones que se realizaron ≤ 7 día [48(40.3%) vs 53(84.1%) $p < 0.001$].

Criterios de Brighton:

173 pacientes contaron con estudio de neuroconducción y punción lumbar, de estos pacientes 54.3% clasifico para nivel 1, 45% en nivel 2; los pacientes que clasificaron en nivel 1, tanto el tiempo de realización de la punción lumbar [8 (RIQ 5-12) vs 4 (RIQ 3-6) días, $p < 0.001$] y tiempos de neuroconducción [9(RIQ 6.75-14) vs 6(RIQ 4-8) días, $p = < 0.001$] fue mayor que los pacientes que clasificaron en otro nivel. Al incluir todos los pacientes solo 38% fueron catalogados en Nivel 1 y 57% nivel 2.

Tablas y figuras:

Tabla 1.- Características generales de población 248 pacientes	
Genero (masculino), n (%)	168(67.7)
Edad, mediana (min-max)	46(18-86)
Antecedente:	
Diarrea, n (%)	92(37.1)
IVR, (%)	53(21.4)
Escala de GBS al ingreso:	
2, n (%)	26(10.4)
3, n (%)	37(14.9)
4, n (%)	110(44.3)
5, n (%)	75(30.2)

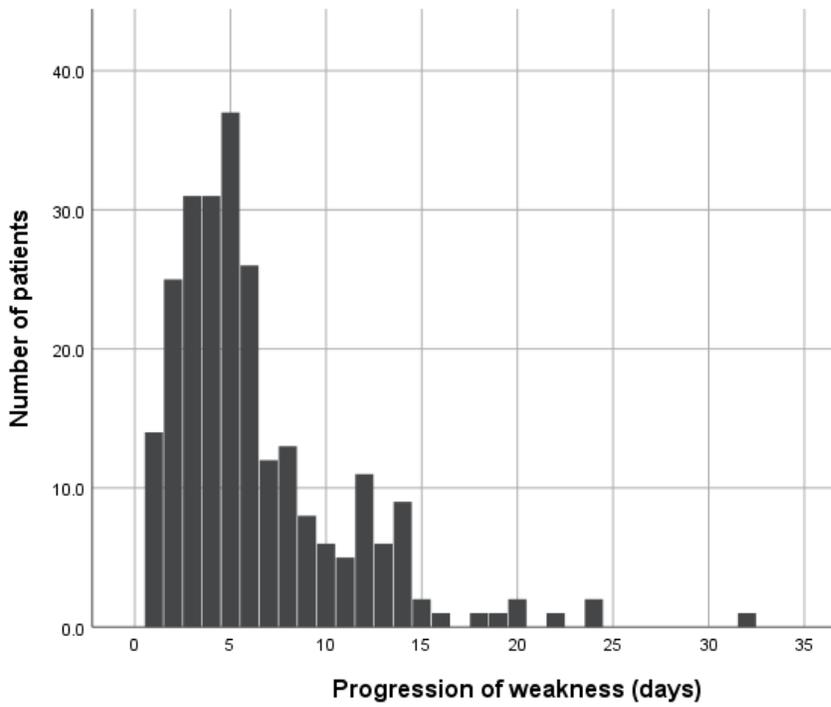
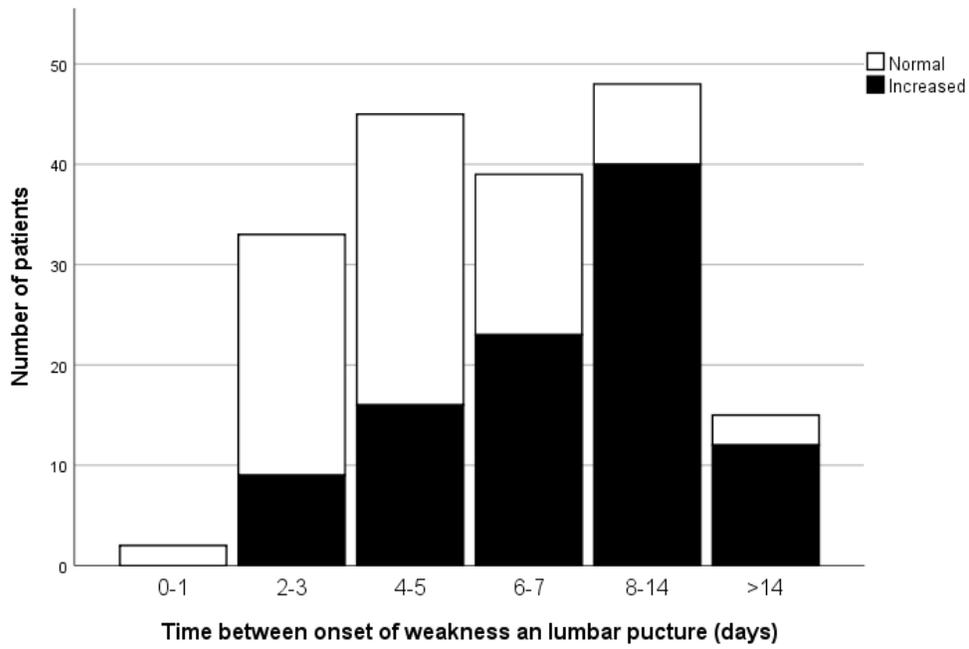
Alteraciones sensitivas	154(62)
Nervios de cráneo afectados	135(54.4)
Disautonomías	67(27)
Tratamiento:	
Recambios plasmáticos	65(26.2)
Inmunoglobulina	141(56.9)
No tratamiento	42(16.9)

Tabla 2.-Características clínicas y paraclínicas de los 248 pacientes.	
Síntomas neurológicos al ingreso	
Fuerza normal	5(2)
Unilateral limb weakness	0(0)
Asymetrical severity of limb muscle weakness	0(0)
Weakness in arms and legs	235(94.7)
Weakness in legs only	5(2)
Weakness in arms only	3(1.2)
Severity of weakness (MRC sum score), media ±DE	30.3±15.5
Decreased deep tendon reflex	233(94)
Normal tendon reflex in weak arms	9 (3.6)
Normal tendon reflex in weak legs	6(2.4)

Duration of progressive phase	
Number of days between onset of weakness and entry	5(1-30)
Number of days between onset of weakness and nadir	4(1-24)
Neurological symptom at nadir	
Weakness in arms and legs	239(96.3)
Weakness in legs only	3(1.2)
Weakness in arms only	1(0.4)
Decreased deep tendon reflex	242(97.6)
Normal tendon reflex in weak limbs	6(2.4)
Severity of weakness (MRC sum score)	28.5±16.5
Fluctuations in clinical course	
Monophasic course	242(97.5)
Treatment related fluctuations within 8 weeks after onset of weakness	6/141(4.1)
Cerebrospinal fluid examination (n=182)	
Cell count < 5µl	158(86.8)
Cell count between 5-10 µl	15(8.2)
Cell count between 10-30µl	4(2.2)
Cell count between 30-50 µl	2(1)
Cell count between >50 µl	3(1.6)
Albuminocytologic dissociation	100(54.9)
Nerve conduction study (n= 229)	
Demyelinating subtype	105(45.8)
Axonal subtype	102(44.5)
Inexitable	10(4.4)
Equivocal	9(3.9)

Normal	3(1.3)
--------	--------

Tabla 3.- Criterios de Brighon		
Navels de Certeza Brighton	Date complete (173)	All patients (248)
Level 1	94(54.3)	94(38)
Level 2	78(45)	141(57)
Normal NCS	3(1.7)	3(1.2)
Normal CSF protein concentration	75(43.3)	75(30.2)
NCS missing	0(0)	8(3.2)
CSF missing and NCS consistent with GBS	0(0)	55(22.1)
Level 3	0(0)	12(4.8)
NCS and CSF missing	0(0)	11(4.4)
Normal NCS and missing CSF	0(0)	1(0.4)
Level 4	1(0.6)	1(0.4)
Progressive phase 28 days	1(0.6)	1(0.4)
No monophasic course	0(0)	0(0)



11. DISCUSIÓN

Hasta este momento, ésta es la mayor cohorte de SGB en nuestro país. Ciento setenta y tres (70%) pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, incluidos los datos del curso clínico, el análisis del LCR y los estudios de conducción nerviosa. Al igual que otras poblaciones, existe un ligero predominio masculino (2). Los estudios han demostrado que la incidencia de SGB aumenta con la edad. Encontramos en nuestra población una mediana de edad de 46 años, en comparación con otras poblaciones en las que las medianas de edad oscilaron entre 50 y 60 años (23). Esto puede deberse a una mayor cantidad de población joven en nuestro país y a una mayor incidencia de infecciones. El SGB está precedido por una infección en dos tercios de los casos, que puede ser gastrointestinal o respiratoria (24). El 58% de nuestros pacientes tuvieron una infección de dos a cinco semanas antes del inicio de los síntomas, con una mayoría gastrointestinal (37,1%). Los estudios locales han demostrado una mayor incidencia en verano debido a las altas tasas de infecciones gastrointestinales, que en su mayoría están relacionadas con la neuropatía axonal motora aguda (7). Suponemos que ésta es la razón por la cual neuropatía axonal motora aguda fue en los años anteriores la variante electrofisiológica más frecuente en nuestro país. Actualmente, nuestra epidemiología está cambiando, ya que la polineuropatía desmielinizante idiopática aguda se está convirtiendo en la variante más frecuente en México observada en nuestros pacientes. Las políticas de salud mexicanas han cambiado y las infecciones gastrointestinales están disminuyendo en nuestro país, mientras que las infecciones respiratorias están aumentando (25).

Durante las campañas extensivas de vacunación, especialmente de vectores virales, existe una mayor preocupación a medida que aumentan los casos de SGB. Esto se ha tenido muy en cuenta, ya que se han notificado casos de SGB con diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2, como BNT162b2, aunque poco frecuentes (0,43 por cada 100.000) (26). La validación de los criterios de Brighton en México es necesaria, ya que más del 50% de nuestra población ha recibido una vacuna y los casos de SGB están aumentando en nuestro país.

Todos nuestros pacientes alcanzaron el punto más bajo de la enfermedad en cuatro semanas. El 75% de nuestros pacientes tenía una puntuación en la GDS ≥ 4 en el ingreso, lo que se correlaciona con la gravedad de la presentación. Además, la mayoría de nuestros pacientes ingresó dentro del día 5 del inicio de los síntomas y alcanzó la debilidad máxima en la primera semana. Por otro lado, los pacientes con una puntuación en la GDS de 1 rara vez buscan atención médica en México debido a la leve gravedad de los síntomas. La mitad de nuestros pacientes tenía afectación de los nervios craneales, y la parálisis facial bilateral fue la más frecuente, lo que concuerda con otras cohortes (27).

Según la disponibilidad de tratamiento en México, se trató a la mayoría de los pacientes con inmunoglobulina intravenosa. Un metaanálisis reciente no demostró diferencias entre el intercambio de plasma y la inmunoglobulina intravenosa para pacientes con SGB (28). Aproximadamente, el 96% de nuestros pacientes tenía debilidad simétrica bilateral, incluidas las extremidades superiores e inferiores en el momento de la presentación, así como reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes (94%). Esto es prácticamente igual que en el estudio de Asbury y Cornblath, quienes notificaron un 5% de pacientes con reflejos normales (13).

Los pacientes que cumplieron con los criterios de certeza del nivel 1 tuvieron más tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción lumbar o los estudios de conducción nerviosa en comparación con otros niveles. Esto puede explicarse porque el 50% de los pacientes a los que se les realiza una punción lumbar dentro de la primera semana desde el inicio de los síntomas presenta una concentración elevada de proteínas en el LCR (> 45 mg/dL), frente al 80% cuando se realiza dentro de las dos semanas (29). Probablemente, si el análisis del LCR se hubiera realizado más tarde, nuestros pacientes con nivel 2 habrían cumplido los criterios para el nivel 1 de certeza. El mismo principio se aplica a los estudios de conducción nerviosa. En el estudio de Hadden et al, para estudios de conducción nerviosa realizados en pacientes dentro de los 15 días desde el inicio de los síntomas, un número considerable de pacientes cumplió con los criterios de hallazgos equívocos. Además, un pequeño número de pacientes que cumplieron los criterios de variante axonal en un primer estudio cumplió los criterios de variante desmielinizante en un

segundo estudio realizado cuatro semanas después del primero (30). Como algunos de nuestros pacientes cumplieron criterios equívocos basados en los criterios de Hadden, se clasificaron en el nivel 2 de certeza. Se han propuesto otros criterios para definir las variantes axonales o desmielinizantes en estadios tempranos, especialmente en los primeros siete días desde el inicio de los síntomas. Los criterios de Rajabally y Uncini pueden incluirse además en los criterios del Brighton Collaboration Group, ya que han demostrado un mejor rendimiento si se realizan en la primera semana desde el inicio de los síntomas (31). No realizamos estudios seriados en ninguno de nuestros pacientes.

La mayoría de los pacientes que caen en el nivel 3 de certeza se encuentra en países de bajos ingresos, en los que sólo se consideran criterios clínicos y no se dispone de estudios complementarios. De toda nuestra cohorte, sólo el 4,8% caía en el nivel 3 de certeza, y, en esos casos, el motivo de no tener análisis del LCR o estudios de conducción nerviosa se asoció a la indisponibilidad transitoria de ambos. Sólo un paciente se clasificó en el nivel 4 de certeza, ya que los resultados no estaban disponibles. Nuestra tasa de nivel 3 y 4 es más baja que en otras cohortes, ya que la mayoría de nuestros pacientes tienen análisis del LCR y estudios de conducción nerviosa completos (18). Seis de nuestros pacientes (4,1%) presentaron fluctuaciones relacionadas con el tratamiento.

12. CONCLUSIÓN

En conclusión, esta incidencia es menor que la notificada en otras poblaciones, y varía del 8 al 16% (32). Esos pacientes se beneficiaron de un segundo curso de inmunoglobulina intravenosa con mejoría adicional.

13. REFERENCIAS

1. Guillain G, Barré J, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo- nevríte avec hyperalbuminose du liquide cephalorachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caracteres clinique et graphique des reflexes tendinaux. *Bulletins et Memories de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris* 1916;40:1462–70.
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug 13;388 (10045):717-27.
3. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug; 10(8):469-82.
4. Domínguez-Moreno R, Tolosa-Tort P, Patiño-Tamez A, Quintero-Bauman A y col. Mortalidad asociada al diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré en adultos ingresados en instituciones del sistema sanitario mexicano. *Rev Neurol* 2014;58(1):4-10.)
5. Doets AY, Verboon C, van de Berg B, Harbo T, IGOS Consortium. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018 Oct 1;141(10):2866-2877.
6. Nachmkinl, Arzate Barbosa P, Ung H, Lobato C, Gonzalez Rivera A. Patterns of Guillain-Barré syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology*. 2007 Oct 23;69 (17):16665-71.
7. López-Hernández JC, Colunga-Lozano LE, Garcia-Trejo S, et al. Electrophysiological subtypes and associated prognosis factors of Mexican adults diagnosed with Guillain-Barré syndrome, a single center experience. *J Clin Neurosci*. 2020;80:292-297.
8. Wakerley B. R., Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain–Barré síndrome. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:339–344.
9. Shii J, Yuki N, Kawamoto M, Yoshimura H, Kusunoki S, Kohara N. Recurrent Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Neurol Sci*. 2016 May 15;364:59-64.
10. Sejvar J. J., et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 29 (2011) pp 599–612.

11. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain–Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat. Rev. Neurol.* 2014;10: 537–544.
12. Zhang G., Li Q., Zhang R., Wei X., Wang J., Qin X. Subtypes and Prognosis of Guillain-Barré Syndrome in Southwest China. (2015) PLoS ONE 10
13. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barrésyndrome. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):S21-S24.
14. Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG. GBS-consensus group of theDutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001;45:133-139.
15. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes – new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014;10:537-544.
16. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndromeand Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011;29:599-612.
17. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis ofGuillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014;137:33-43.
18. Choe YJ, Cho H, Bae GR, Lee JK. Guillain-Barré syndrome following receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in Korea with an emphasis on Brighton Collaboration case definition. *Vaccine* 2011;29:2066-2070.
19. Mateen FJ, Cornblath DR, Jafari H, Shinohara RT, Khandit D, Ahuja B, et al. Guillain-Barré syndrome in India: population-based validation of the Brighton criteria. *Vaccine* 2011;29:9697-9701.
20. Islam MB, Islam Z, Farzana KS, Sarker SK, Endtz HP, Mohammad QD, et al. Guillain-Barré syndrome in Bangladesh: validation of Brighton criteria. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:345-351.

21. Zeng Y, Liu Y, Xie Y, Liang J, Xiao Z, Lu Z. Clinical features and the validation of the Brighton criteria in Guillain-Barré syndrome: retrospective analysis of 72 hospitalized patients in three years. *Eur Neurol* 2019;81:231-238.
22. Roodbol J, de Wit MY, van den Berg B, Kahlmann V, Drenthen J, Catsman-Berrevoets CE, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *J Neurol* 2017;264:856-861.
23. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2294-304.
24. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 1175-89.
25. SUIVE-DGE-Ministry of Health. Incidence by age group. 2021. URL: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2019/incidencia/incidencia_micos_nuevos_enfermedad_grupo_edad.pdf. Fecha última consulta: 23.06.2021.
26. García-Grimshaw M, Ceballos-Liceaga SE, Hernández- Vanegas LE, Núñez I, Hernández-Valdivia N, Carrillo- García DA. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: a nationwide descriptive study. *Clin Immunol* 2021; 229: 108786.
27. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S, et al. Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci* 2015; 13: 16.
28. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002063.
29. Illes Z, Blaabjerg M. Cerebrospinal fluid findings in Guillain- Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Handb Clin Neurol* 2017; 146: 125-38.
30. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998; 44: 780-8.

31. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 115-9.
32. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 346-52.