



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

“FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL AL
EGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ POSTERIOR A LA
ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA HUMANA”

ALUMNO:

FELIPE ALBERTO MONTERNACH AGUILAR

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

FEBRERO 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

**“FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL AL
EGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ POSTERIOR A LA
ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA HUMANA”**

ALUMNO:

FELIPE ALBERTO MONTERNACH AGUILAR

DIRECTOR CLÍNICO

DR. ALEJANDRO OROZCO NARVÁEZ

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS
“FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL AL EGRESO
HOSPITALARIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE
GUILLAIN BARRÉ POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA
HUMANA”

PRESENTA:
FELIPE ALBERTO MONTERNACH AGUILAR

Firmas

Director Clínico Dr. Alejandro Orozco Narváez	
Director Metodológico Dr. Marco Ulises Martínez Martínez	

Sinodales	
Dr. Ildelfonso Rodríguez Leyva	
Dra. Adriana Patricia Martínez Mayorga	
Dr. Gabriel Posadas Zúñiga	

M.C. Dra. Ma. del Pilar Fonseca Leal

Jefe de Investigación y Posgrado
Clínico de la Facultad de Medicina

Dra. Ana Luisa Molina González

Coordinador de la Especialidad en
Medicina Interna

San Luis Potosí, S.L.P., a 01 de marzo de 2018

Dr. Felipe Alberto Monternach Aguilar
Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado "**Factores asociados a la recuperación funcional al egreso hospitalario en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré posterior a la administración de Inmunoglobulina humana**", fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

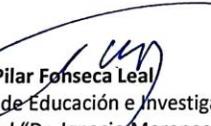
APROBADO

El número de registro es **19-18**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo



RESUMEN

Desde la erradicación de la polio, el Síndrome de Guillain Barré se ha convertido en la primera causa de parálisis flácida. Caracterizado por debilidad simétrica de las extremidades de predominio distal con hiporreflexia o arreflexia, presentando su máxima severidad en las primeras 4 semanas. Puede acompañarse de síntomas sensitivos, parestesias o adormecimiento. Típicamente ocurre en pacientes previamente sanos con una incidencia de 0.5 a 2 por cada 100,000 habitantes. Usualmente ocurre posterior a un proceso infeccioso en el cual la respuesta inmune genera anticuerpos que actúan de manera cruzada con gangliósidos de la **membrana** nerviosa resultando en un daño o bloqueo de la conducción nerviosa. Actualmente inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis han sido tratamientos efectivos, sin embargo, en muchos pacientes presentan una respuesta variable, curso severo de la enfermedad, dolor y déficits residuales. Este síndrome es una patología de importante morbi-mortalidad y de elevados costos para el paciente, familiares e institución tratante, por lo que se vuelve imperativo la evaluación objetiva de factores pronósticos y la evolución clínica del paciente para determinar la mejor opción terapéutica disponible.

En este estudio se evaluó un total de 80 expedientes disponibles de pacientes con Síndrome de Guillain Barré desde el año 2009 a 2018. Se consideraron como variables de mayor relevancia para el pronóstico funcional en este grupo de pacientes: la edad, infección previa al inicio de los síntomas propios de Síndrome de Guillain Barré, puntaje de severidad funcional al ingreso hospitalario, día en que se aplicó la inmunoglobulina humana posterior al inicio de los síntomas, disautonomías y manifestaciones clínicas en periodo de meseta durante 48 horas. Se encontró que a menor número de días desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación de Inmunoglobulina (<5 días), un puntaje de severidad de 3 o menor en la escala de severidad al ingreso hospitalario, menor número de días de estancia hospitalaria (promedio 7.9 días en pacientes con mejoría de 2 puntos o más) y menor edad (<40 años), influyeron en la mejoría clínica al egreso hospitalario.



ÍNDICE

Resumen	1
Índice	2
Lista de cuadros	3
Lista de figuras	4
Lista de abreviaturas	5
Lista de definiciones	6
Dedicatorias	7
Antecedentes	8
Justificación	12
Hipótesis y Objetivos	14
Sujetos y Métodos	15
Análisis estadístico	17
Aspectos éticos	18
Resultados	19
Discusión	25
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	27
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexo 1	32



LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Variables para pronóstico funcional	19
Tabla 2. Correlación de variables	20



LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Figura de correlaciones	21
Figura 2. Variables asociadas a pronóstico (disautonomías, manifestaciones clínicas en periodo de meseta, infección previa)	22
Figura 3. Relación de puntaje de severidad al egreso hospitalario y edad	23
Figura 4. Relación de puntaje de severidad al egreso hospitalario y puntaje de severidad al ingreso hospitalario	24



NOMENCLATURAS y ABREVIATURAS

AIDP. Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda

AMAN. Neuropatía Axonal Motora Aguda

AMSAN. Neuropatía Axonal Sensorio Motora Aguda

IgIv. Inmunoglobulina Intravenosa

SGB. Síndrome de Guillain Barré



DEFINICIONES

Puntaje de escala de severidad (Hughes). Clasificación del rango de severidad en SGB utilizada como escala de resultados en la mayoría de estudios clínicos.

Infección previa. La invasión de un huésped por un microorganismo patógeno, su multiplicación en los tejidos y la reacción del huésped a su presencia y a sus posibles toxinas.

Disautonomías. Alteración del sistema nervioso autónomo encargado de regular automáticamente funciones como frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y temperatura.

Manifestaciones clínicas en periodo de meseta. Momento en el cual los síntomas se han mantenido estables por al menos 48 horas o bien presentan mejoría clínica.

Edad. Tiempo expresado en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de presentación del cuadro clínico.

Día de inicio de Inmunoglobulina. Día de aplicación de Inmunoglobulina a partir del inicio de los síntomas.



RECONOCIMIENTO Y DEDICATORIAS

A Kary, mi esposa amada y compañera de vida.

A mis hermanos, Blanquita y Toño, a mi Mamá y al ángel de mi Padre, que gracias a ellos soy el hombre de bien que soy ahora.

A mis maestros y amigos de residencia, por enseñarme esa medicina de valores y humanidad que no se describe en los libros.

1. ANTECEDENTES

El Síndrome de Guillain Barré (SGB) es la causa más común de parálisis flácida aguda en la actualidad; caracterizada por debilidad de las extremidades, hiporreflexia o arreflexia, además de síntomas sensitivos como dolor, disfunción autonómica, parestesia o adormecimiento; usualmente de inicio distal y simétrico con una severidad máxima a las 4 semanas (1).

Fue descrita inicialmente por Landry en 1859, quien reportó cinco pacientes con polineuropatía postinfecciosa ascendente. Esta enfermedad fue reconocida como SGB en 1916, cuando Guillain, Barré y Strohl describieron las características clínicas que actualmente reconocemos, incluyendo elevación de proteínas en líquido cefalorraquídeo, en dos soldados franceses durante la Primera Guerra Mundial (1).

El SGB es una enfermedad con una incidencia de 0.81 – 1.89 por cada 100,000 personas – año y es más común en hombres que en mujeres con una relación de 3:2 (2). Su incidencia es más frecuente en adultos que en niños por lo que se incrementa con la edad (3).

Esta enfermedad se subdivide en Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda (AIDP, por sus siglas en inglés), siendo el subtipo más frecuente en el mundo, 60 – 80% de los pacientes; Neuropatía Axonal Motora Aguda (AMAN), representa el 6 – 7% de los pacientes, sin embargo en nuestro país es el subtipo más común; otros subtipos menos frecuentes son Neuropatía Axonal Sensorio Motora Aguda (AMSAN), Síndrome de Miller Fisher y la Variante Faríngea-Cervical-Braquial (4).

Como se ha demostrado en la actualidad el SGB se considera una alteración postinfecciosa y que usualmente ocurre en individuos previamente sanos. Hasta dos tercios de los pacientes reportan infección del tracto gastrointestinal o respiratorio antes del establecimiento de la enfermedad. Aproximadamente en un tercio de los pacientes quienes presentaron proceso infeccioso previo se identifica *Campylobacter jejuni* como la causa de esta infección. Se han asociado otros patógenos al desarrollo de SGB como citomegalovirus, virus Epstein Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, virus influenza A, virus hepatitis E y virus Zika (5). Sin

embargo, a pesar de esta fuerte asociación entre la infección aguda y el desarrollo del SGB, el riesgo global de esta complicación postinfecciosa es muy bajo. Solamente 1 en 1,000 – 5,000 pacientes con enteritis por *C. jejuni* desarrollaran SGB en los siguientes dos meses (6).

Uno de los pasos críticos en la génesis de SGB posterior a la infección por *C. jejuni* es la generación de anticuerpos que presentan interacción cruzada con gangliósidos específicos, los cuales no se producen durante una enteritis no complicada (7). La síntesis de estas estructuras de carbohidratos que imitan gangliósidos depende de un conjunto de genes polimórficos y enzimas que varían entre diferentes cepas de *C. jejuni*. Algunas especificidades de anticuerpos están asociadas con subtipos particulares de SGB y déficits neurológicos relacionados, lo que refleja la distribución de diferentes gangliósidos en los nervios periféricos humanos (8). La infección por *C. jejuni* se asocia de manera predominante, pero no exclusiva a la variante AMAN o axonal motora pura (9). En conjunto con la presencia de anticuerpos antigangliósidos, la activación del complemento parece contribuir a la degeneración nerviosa en SGB, fenómeno bien estudiado en nodos de Ranvier y terminal nerviosa motora en ratones con AMAN (10).

Además de los síntomas comentados previamente, alrededor de la mitad de los pacientes presentan déficit de nervios craneales, especialmente debilidad facial bilateral, dificultad para la deglución o disfunción motora extraocular (4). Una alta proporción de pacientes, 54 – 89%, experimentan dorsalgia, mialgias y meningismo, síntomas que pueden preceder a la debilidad muscular en un tercio de los casos (2,11). Aproximadamente 25% de los pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria requiriendo de ventilación mecánica asistida (11).

SGB es una enfermedad monofásica, alcanzando hasta en el 80% de los casos su severidad máxima en las primeras 2 semanas y hasta un 97% en las primeras 4 semanas (1,3).

Aunque el diagnóstico del SGB es clínico, existen otros métodos diagnósticos de ayuda, como la punción lumbar, cuya finalidad es excluir otras patologías evaluando

la relación de proteínas y células en líquido cefalorraquídeo, la cual no debe sobrepasar >50 células por microlitro (12). De igual manera los estudios de conducción nerviosa y la determinación de anticuerpos antigangliósido pueden ayudar al diagnóstico de esta patología y discriminar entre los diferentes subtipos que engloba este síndrome. Aunque de ayuda, la no realización o la negatividad de estos estudios no debe retrasar el tratamiento ante la alta sospecha clínica (13).

El tratamiento para el SGB combina soporte médico multidisciplinario e inmunoterapia, siendo en la actualidad la Inmunoglobulina Intravenosa (IgIV) y la Plasmaféresis los tratamientos aprobados más efectivos (14). Usualmente el tratamiento se inicia si el paciente es incapaz de caminar 10 metros sin ayuda, es decir, un puntaje en la escala de discapacidad de SGB mayor o igual a 3 (14). Esta escala se compone de seis niveles: 0 (saludable), 1 (síntomas menores, capacidad para correr), 2 (capacidad de caminar 10 metros sin ayuda, pero incapaz de correr), 3 (capacidad de caminar 10 metros con ayuda), 4 (incapacidad para caminar), 5 (necesidad de apoyo ventilatorio) y 6 (muerte). (15)

La Iglv es efectiva cuando se administra en las primeras dos semanas de establecidos los síntomas (14) a dosis de 0.4 g/kg/d durante 5 días consecutivos o 1 g/kg/d por 2 días, aunque la efectividad de esta última dosis de administración no ha sido evaluada del todo y se ha demostrado mayor frecuencia de fluctuaciones asociadas a tratamiento (15). Además, es un tratamiento ampliamente disponible, que no requiere de equipo médico especial y con efectos adversos mínimos. Sin embargo, uno de los inconvenientes más importantes en este tratamiento es su costo.

La Plasmaféresis actúa removiendo de la sangre anticuerpos neurotóxicos, factores de complemento y otros mediadores de inflamación humoral. Su efecto es benéfico al administrarse en las primeras 4 semanas de iniciados los síntomas, pero su mayor efecto se observa en las primeras 2 semanas del inicio de los síntomas (16).

Los pacientes con este síndrome frecuentemente presentan déficit neurológico residual, que afecta de manera importante sus actividades diarias y calidad de vida (17). Por ejemplo, a los 6 meses del inicio de la enfermedad alrededor de 20% de los



pacientes son incapaces de deambular sin ayuda (1). El dolor de intensidad moderado a severo se presenta en dos tercios de los pacientes en las primeras 3 semanas del inicio de la enfermedad y en un tercio persiste hasta por un año (11).

En cuanto al pronóstico, la mayoría de los estudios determinan como factores de mal pronóstico: un puntaje en la escala de severidad de SGB mayor o igual a 3, diarrea previa y edad avanzada (18). Los cuales han sido utilizados para validar modelos pronósticos para uso en la práctica clínica (19). La mortalidad varía entre 3 y 7% (20).

2. JUSTIFICACIÓN.

A la fecha, el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” se ha convertido en un centro de referencia, no solamente a nivel estatal, si no, también de estados colindantes principalmente Zacatecas, Guanajuato, Jalisco y Tamaulipas. Esto provoca que los insumos para el diagnóstico y tratamiento del SGB, se vuelvan limitados, ya que no es un padecimiento que se encuentre contemplado en la cobertura del fondo de gastos catastróficos del Seguro Popular.

El SGB, aunque potencialmente curable, representa una de las patologías que en nuestro medio genera más costos; ya que tan solo el tratamiento con Iglv, que debe administrarse tan pronto se realice el diagnóstico, supera los cien mil pesos mexicanos, sin contar los costos que se pudieran presentar durante la estancia hospitalaria del paciente, incluyendo sala de terapia intensiva. El tratamiento con Plasmaféresis, de similar efectividad que la Iglv, representa un costo mucho menor que esta última. Sin embargo, las complicaciones asociadas han sido frecuentes, especialmente en pacientes de edad avanzada, aumentando la morbimortalidad, días de estancia hospitalaria y costos.

En este estudio se propone identificar aquellos factores que pueden estar asociados a recuperación funcional al egreso hospitalario en las pacientes que recibieron Iglv, por lo tanto nos enfocamos en este grupo de pacientes donde hay pocos estudios que evalúen si existe relación entre la respuesta adecuada a Iglv y alguno de los factores mencionados, principalmente en nuestra población. Se han identificado decenas de estos factores en diferentes ensayos clínicos; sin embargo los más estudiados, y por lo tanto, los utilizados en esta tesis, son: una escala funcional igual o menor a 3, la ausencia de proceso infeccioso previo al inicio de los síntomas del SGB, menor edad, ausencia de disautonomías y presencia de manifestaciones clínicas en periodo de meseta durante 48 horas. Con lo anterior, se podrá identificar a aquellos pacientes que tendrán una adecuada recuperación con el tratamiento administrado, en este



caso, Iglv. Se incluyeron además otras variables pronósticas para dar seguimiento a este estudio protocolos futuros.

3. HIPÓTESIS

¿Qué factores se asocian a la recuperación funcional al egreso hospitalario en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré posterior a la administración de Inmunoglobulina humana?

4. OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar los factores asociados a recuperación funcional al egreso hospitalario en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré posterior a la administración de Inmunoglobulina humana.

Objetivos específicos

- Determinar si el paciente presentó infección previa al episodio de SGB.
- Determinar la edad de presentación del cuadro de SGB.
- Determinar la presencia de disautonomías durante el internamiento.
- Determinar la presencia de síntomas en período de meseta.
- Determinar el tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación de Iglv.
- Determinar severidad mediante escala funcional de SGB al ingreso hospitalario.
- Determinar severidad mediante escala funcional de SGB al egreso hospitalario.
- Identificar cuáles de estos factores se asocia a recuperación funcional al egreso.

Objetivos secundarios

- Determinar los días de estancia hospitalaria.

5. SUJETOS Y MÉTODOS

Lugar de realización: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de Síndrome Guillain Barré de 2009 a 2018.

Criterios de selección:

- Inclusión: Pacientes mayores de 15 años de edad y tratamiento completo con Inmunoglobulina humana
- Exclusión: Pacientes que no recibieron Inmunoglobulina humana, pacientes que recibieron tratamiento incompleto o pacientes tratados con Plasmaféresis

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Puntaje de escala de severidad al egreso hospitalario	Clasificación del rango de severidad en Síndrome de Guillain Barré utilizada como escala de resultados en la mayoría de estudios clínicos	0 a 6	NA	Continua
Independiente				
Infección previa	La invasión de un huésped por un microorganismo patógeno, su multiplicación en los tejidos y la reacción del huésped a su presencia y a sus posibles toxinas	Sí: 1 No: 0	NA	Dicotómica

Puntaje de escala de severidad al ingreso hospitalario	Clasificación del rango de severidad en Síndrome de Guillain Barré utilizada como escala de resultados en la mayoría de estudios clínicos	0 a 6	NA	Continua
Disautonomías	Alteración del sistema nervioso autónomo, encargado de regular automáticamente funciones como frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y temperatura.	Sí: 1 No: 0	NA	Dicotómica
Manifestaciones clínicas en periodo de meseta	Momento en el cual los síntomas se han mantenido estables por al menos 48 horas o bien presentan mejoría clínica	Sí: 0 No: 1	NA	Dicotómica
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Tiempo expresado en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de presentación del cuadro clínico	15 a 99	Años	Continua
Día de inicio de Inmunoglobulina humana	Día de aplicación de Inmunoglobulina a partir del inicio de los síntomas	0 a 30	Días	Numérica

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Diseño de estudio. Cohorte retrospectiva

Cálculo del tamaño de la muestra. El tamaño de la muestra se determinó para un modelo de regresión lineal, el cual incluyó 6 grados de libertad, obteniéndose un tamaño mínimo de 60 y un sugerido de 120 pacientes.

Factibilidad. Son los suficientes sujetos para poder realizar el estudio ya que mediante el cálculo de los grados de libertad el tamaño de la muestra corresponde a un mínimo de 60 pacientes.

Tipo de muestreo. Muestreo por Conglomerado

Para variables categóricas u ordinales se utilizó chi cuadrada y/o prueba exacta de Fisher y se consideró el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Para variables continuas se empleó un análisis bivariado con t de Student y U de Mann Whitney dependiendo de la distribución. Se realizó un modelo de regresión lineal para evaluar los factores independientes que influyen en la recuperación funcional.



7. ASPECTOS ÉTICOS

Investigación sin riesgo. No requiere consentimiento informado ya que solo se recaba información de expedientes clínicos de pacientes egresados de su internamiento médico. No aplica aviso de privacidad porque fue retrospectivo. Los datos personales recabados para esta investigación están protegidos y no se transmitirán a terceras personas.

8. RESULTADOS

En este estudio se evaluó un total de 80 expedientes disponibles de pacientes con SGB desde el año 2009 a 2018. Se consideraron como variables de mayor relevancia para el pronóstico funcional en este grupo de pacientes: la edad, infección previa al inicio de los síntomas propios de SGB, puntaje de severidad funcional al ingreso hospitalario, día en que se aplicó la inmunoglobulina humana posterior al inicio de los síntomas, disautonomías y el que las manifestaciones estuvieran o no en periodo de meseta. Dichas variables son representadas en la tabla No. 1.

Tabla 1 Variables para pronóstico funcional

N° Pacientes	80
Edad (años)	41.38
Infección previa (%)	51 (63.7%)
Puntaje de severidad al ingreso	3.62
Puntaje de severidad al egreso	2.26
Día de aplicación de inmunoglobulina	5.46
Disautonomías (%)	18 (22.5%)
Manifestaciones en periodo de meseta (%)	21 (26.2%)

Dentro de esta evaluación se buscó determinar los factores que pudieran estar asociados a recuperación funcional al egreso hospitalario, encontrando que aquellos pacientes que tenían un menor número de días desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación de inmunoglobulina, así como aquellos que tuvieron menos días de estancia hospitalaria, presentaron un mejor puntaje en la escala de severidad al egreso hospitalario. Correlación demostrada en la tabla No. 2 y Figura 1.

Tabla 2 Correlación de variables

	Edad	PIH	PEH	Alg	DEH	DAI
Edad	1.00	0.16	0.26	-0.02	0.20	-0.04
PIH	0.16	1.00	0.71	-0.20	0.48	-0.20
PEH	0.26	0.71	1.00	-0.28	0.51	-0.27
Alg	-0.02	-0.20	-0.28	1.00	-0.20	0.94
DEH	0.20	0.48	0.51	-0.20	1.00	-0.22
ISPI	-0.04	-0.20	-0.27	0.94	-0.22	1.00

PIH, puntaje de severidad al ingreso hospitalario; PEH, puntaje de severidad al egreso hospitalario; Alg, día de aplicación de inmunoglobulina; DEH, días de estancia hospitalaria; ISPI, inicio de síntomas previos a internamiento.

En la figura 1 el color blanco indica que las variables no están correlacionadas, cuanto más hacia el azul oscuro, mayor es la relación, y cuanto más hacia el color rojo mayor correlación inversa.

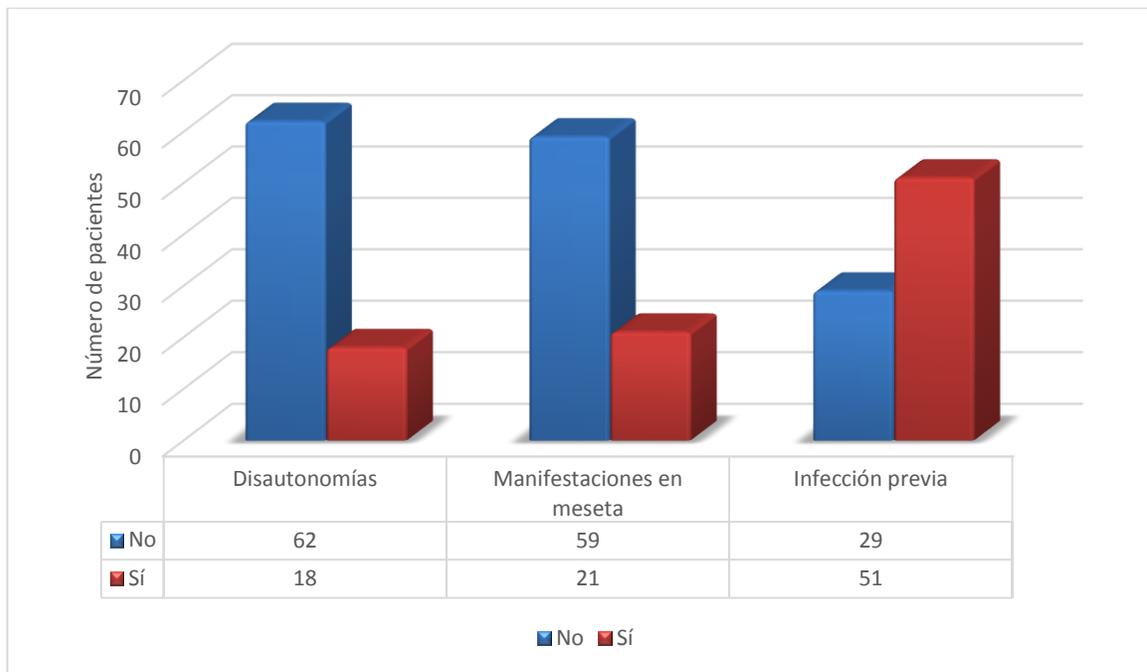
Figura 1



En esta misma figura 1 se muestran las correlaciones que existen entre las diferentes variables evaluadas en este trabajo. Las variables con valores más cercanos a la unidad, representadas por círculos azules, tuvieron una mayor significancia respecto a la mejoría funcional al egreso hospitalario. Dichas variables fueron: el puntaje bajo en la escala de severidad al ingreso hospitalario, menor número de días de estancia hospitalaria y un menor número de días desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación de inmunoglobulina.

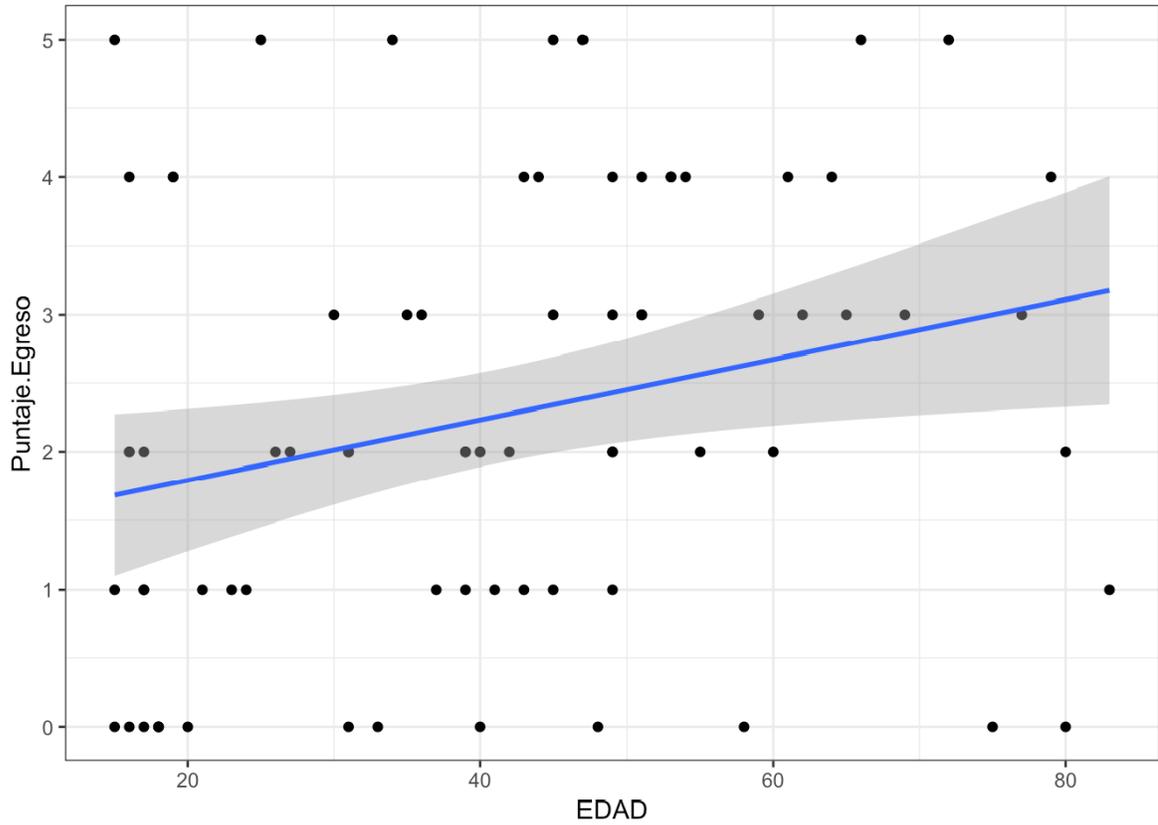
En la figura 2 se muestran tres de las variables valuadas que pudieran asociarse a la recuperación funcional al egreso hospitalario fueron la presencia de disautonomías, manifestaciones en periodo de meseta en un lapso de 48 horas e infección previa. De los resultados obtenidos se encontró que estas tres variables no influyeron en la recuperación funcional de los pacientes al egreso hospitalario.

Figura 2



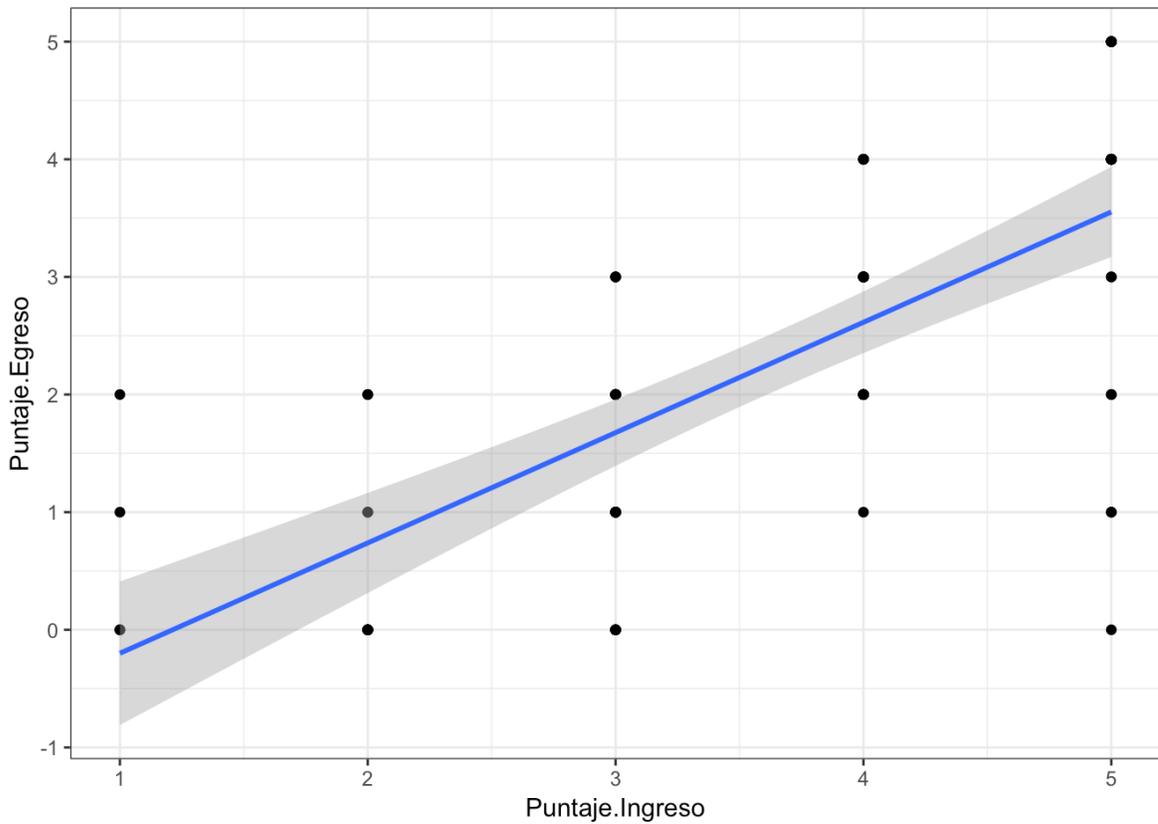
La edad fue uno de los factores de recuperación funcional de mayor peso observados en este estudio, encontrándose que a mayor edad, mayor fue el puntaje de severidad al egreso hospitalario, es decir, hubo menos recuperación. Figura 3.

Figura 3 Relación de Puntaje de severidad al egreso hospitalario y Edad



De igual manera los pacientes que ingresaron con un mayor puntaje en la escala de severidad presentaron una menor recuperación funcional al egreso hospitalario, independientemente de otros factores asociados, incluyendo aquellos relacionados a la aplicación de inmunoglobulina humana, Figura 4.

Figura 4 Relación de Puntaje de severidad al egreso hospitalario y Puntaje de severidad al ingreso hospitalario



9. DISCUSIÓN

En este trabajo se evalúan las variables de mayor relevancia para pronóstico funcional posterior a la aplicación de inmunoglobulina humana descritas en la mayoría de los ensayos clínicos, siendo la edad, el puntaje de escala de severidad funcional al ingreso hospitalario que para pacientes con mejoría de 2 o más puntos en la escala de severidad fue en promedio de 7.9 días e infección previa los factores que más se han asociado a evolución clínica a largo plazo.

Otros de los factores evaluados fueron las manifestaciones clínicas en periodo de meseta y las disautonomías cuyo papel en el resultado final en estos pacientes fue no significativo con respecto a su recuperación funcional al egreso hospitalario, sin embargo, pudieran ser valores subestimados ya que no en todos los expedientes revisados se hace referencia a estas variables. A diferencia de este trabajo, el International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study (IGOS) (22), en donde se incluye la mayor base de datos de características clínicas y bioquímicas, no se hace referencia a estas dos variables, disautonomías y manifestaciones clínicas en periodo de meseta.

La presencia o ausencia de infección gastrointestinal o de vía aérea previo al inicio de los síntomas no tuvo relación con el puntaje de escala de severidad al egreso hospitalario. Contrario a lo esperado, aquellos pacientes que refirieron infección previa, no presentaron un peor pronóstico funcional. En los trabajos realizados por van Koningsveld R et al. (19) y Walgaard C et al. (23) se encontró que los pacientes que referían infección previa a los síntomas de SGB presentaban peor pronóstico funcional a los 6 meses posterior al inicio de la enfermedad.

El día promedio de aplicación de la inmunoglobulina humana fue el día 5, cumpliendo el objetivo establecido por las guías para la mayoría de los pacientes tratados en este hospital, es decir, antes del día 14 desde el inicio de los síntomas. De los 80 expedientes revisados, a 4 pacientes se aplicó IgIV posterior al día 14 del inicio de los

síntomas. De los cuales, únicamente 1 paciente presentó mejoría de 2 puntos en la escala funcional. En el trabajo realizado por Trujillo Alonso et al. (24) se encontró que los pacientes tratados antes del tercer día de iniciados los síntomas, presentaron una mejoría significativa comparada con los que la iniciaron posterior a este tiempo, $p=0.036$.

En trabajos publicados por van Koningsveld et al. (19) y Guan Z et al. (21) se intenta determinar aquellos factores asociados al pronóstico de la enfermedad así como el desarrollo de escalas pronosticas en pacientes que ya presentan algún grado de discapacidad, independientemente de si se recibió tratamiento con inmunoglobulina o no. En contraste, el presente trabajo de investigación tuvo como objetivo identificar los factores asociados a pronóstico al egreso hospitalario posterior a la administración de Iglv.

10. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

La limitación principal de este trabajo es ser un estudio retrospectivo, por lo que no está exento de sesgos, sin embargo es de utilidad para futuros estudios prospectivos al proporcionar una base de datos con las principales variables asociadas a recuperación funcional en este grupo de pacientes. Es por esta limitación que los resultados obtenidos respecto a aquellos pacientes que presentaron disautonomías o manifestaciones clínicas en periodos de meseta están subestimados ya que no en todos los expedientes se documentan estas características.

Para la realización de futuros trabajos de investigación ya se tendrá una guía de objetivos con los cuales poder predecir con mejor precisión y de manera más objetiva la evolución clínica de este grupo de pacientes.

En este trabajo no se incluyeron aquellos pacientes que no recibieron o recibieron tratamiento incompleto con IgIV, aquellos que fueron tratados con plasmaféresis o que presentaron variantes proximales de la enfermedad, ya que son pocos pacientes y no existe en la literatura una escala funcional exclusiva para pacientes con variantes proximales, por lo que esto último pudiera ser motivo de investigación.

11. CONCLUSIONES

Se corrobora que a menor número de días desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación de Iglv (<5 días), un puntaje en la escala de severidad bajo al ingreso hospitalario, menor número de días de estancia hospitalaria (promedio 7.9 días en pacientes con mejoría de 2 puntos o más) y menor edad (<40 años), influyeron en la mejoría clínica, resultando en un menor puntaje en la escala de severidad al egreso hospitalario, independientemente de otros factores asociados.

No se encontró relación entre recuperación funcional y presencia de disautonomías, manifestaciones clínicas en periodo de meseta e infección previa.

El SGB continúa siendo en la actualidad una patología de importante morbi-mortalidad y de elevados costos para el paciente, familiares e institución tratante, por lo que se vuelve imperativo la evaluación objetiva de factores pronósticos y la evolución clínica del paciente para determinar la mejor opción terapéutica disponible.

12. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain–Barré syndrome. *Lancet*. 2005;(366):1653–1666.
- 2.- Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain–Barré syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Neuroepidemiology*. 2011;(36):123–133.
- 3.- McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain–Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;(32):150–163.
- 4.- van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain–Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;(7):939–950.
- 5.- Yuki N, Hartung HP. Guillain–Barré syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2012;(366):2294–2304.
- 6.- Tam CC, Rodrigues LC, Petersen I, Islam A, Hayward A, O'Brien J. Incidence of Guillain–Barré syndrome among patients with *Campylobacter* infection: a general practice research database study. *J. Infect. Dis*. 2006;(194):95–97.
- 7.- Ang CW, Laman JD, Willison HJ, Wagner ER, Endtz HP, Klerk MA, et al. Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain–Barré and Miller Fisher patients. *Infect. Immun*. 2002;(70):1202–1208.
- 8.- Kusunoki S, Kaida K, Ueda M. Antibodies against gangliosides and ganglioside complexes in Guillain–Barré syndrome: new aspects of research. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008;(1780):441–444.
- 9.- Drenthen J, Yuki N, Meulstee J, Maathuis EM, van Doorn PA, Visser GH, et al. Guillain–Barré syndrome subtypes related to *Campylobacter* infection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011;(82):300–305.
- 10.- Willison HJ. The immunobiology of Guillain–Barré syndromes. *J. Peripher. Nerv. Syst*. 2005;(10):94–112.
- 11.- Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, Hop WC, Visser GH, Jacobs BC, et al. Pain in Guillain–Barré syndrome a long-term follow-up study. *Neurology*. 2010;(75):1439–1447.

- 12.- van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain–Barré syndrome (GBS). *Presse Med.* 2013;(42):e193–e201.
- 13.- Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 2004;(115):2329–2335.
- 14.- Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain–Barré syndrome: a systematic review. *Brain.* 2007;(130):2245–2257.
- 15.- van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. *Nat. Rev. Neurol.* 2014;(10):469–482.
- 16.- Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain–Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. No.: CD001798. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001798.pub2>.
- 17.- Dornonville de la Cour C, Jakobsen J. Residual neuropathy in long-term populationbased follow-up of Guillain–Barré syndrome. *Neurology.* 2005;(64):246–253.
- 18.- Dhar R, Stitt L, Hahn AF. The morbidity and outcome of patients with Guillain–Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *J. Neurol. Sci.* 2008;(264):121–128.
- 19.- van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorns PA, Jacobs bc. A clinical prognostic scoring system for Guillain–Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2007;(6):589–594.
- 20.- van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain–Barré syndrome. *Neurology.* 2013;(80):1650–1654.
- 21.- Guan Z, Shang L, Zhang W, Guo Y, Xue Y, Li X, et al. Arating scale for the severity of Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2017;1-8.
- 22.- Jacobs B, van den Berg B, Verboon C, Chavada G, Cornblath D, Gorson K, et al. International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study: protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2017;(22):68-76.



23.- Walgaard C, Lingsma H, Ruts L, van Doorn P, Steyerberg E, Jacobs B. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2011;(76):968-975.

24.- Trujillo Alonso G, Rodríguez Leyva I (dir), Fonseca Leal MP (dir). Retraso en el tratamiento y variante AMAN como factores asociados a deterioro en escala de Hughes posterior a tratamiento con inmunoglobulina en síndrome de Guillain Barré (San Luis Potosí): Universidad Autónoma de San Luis Potosí, 2017.



13. ANEXOS.

Carta de consentimiento: No Aplica

Convenios, presupuesto: No Aplica

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

1. Año de ingreso
2. Número de Expediente
3. Nombre del paciente
4. Edad del paciente
5. ¿Presentó infección previa? Si/no
6. Puntaje de escala de severidad de 0 a 6 al ingreso
7. Puntaje de escala de severidad de 0 a 6 al egreso
8. Número de días desde el inicio de los síntomas hasta aplicación de Iglv
9. ¿Presentó disautonomías? Si/no
10. ¿Presentó manifestaciones clínicas durante periodo de meseta? Si/no
11. Días de estancia hospitalaria

