Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Medicina Humana

Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos y grado de severidad del síndrome de Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Perú 2011-2015

TESIS

Para optar por el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Armando Martin PEZO PEZO

ASESOR

Dr. Julio César PÉREZ VILLEGAS

Lima, Perú

2021

Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Pezo A. Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos y grado de severidad del síndrome de Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Perú 2011-2015 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2021.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código ORCID del autor	https://orcid.org/0000-0001-6285-5096
DNI o pasaporte del autor	70435988
Código ORCID del asesor	https://orcid.org/0000-0001-8110-8619
DNI o pasaporte del asesor	Obligatorio. Para asesores extranjeros
Grupo de investigación	07516493
Agencia financiadora	Sin financiamiento
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	Hospital Nacional Dos de Mayo País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Latitud: -12.05664 Longitud: -77.01593
Disciplinas OCDE	Neurología clínica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.25 Epidemiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09 Salud Pública https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05

UNMSM
Firmado digitalmente por
FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 02.06.2021 17:26:14 -05:00

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO DE PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Autorizado por R.D. Nº0608-D-FM-2020

1. FECHA DE LA SUSTENTACIÓN	:	27/05/2021
HORA INICIO	:	15:06 hr.
HORA TÉRMINO	:	16:06 hr.

2. MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE	:	Dr. Manuel Hernán Izaguirre Sotomayor
MIEMBRO	:	Dra. Imelda Patricia Dominguez Estrada
MIEMBRO	:	Dr. José Percy Amado Tineo
ASESOR	:	Dr. Julio Cesar Pérez Villegas

3. DATOS DEL TESISTA

APELLIDOS Y NOMBRES	:	Pezo Pezo Armando Martin
CODIGO	:	12010029

R.R. DE GRADO DE BACHILLER NÚMERO 011338-2020-R/UNMSM (19/02/2020)

TÍTULO DE LA TESIS:

"ASOCIACIÓN ENTRE COMPROMISO DE REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS Y GRADO DE SEVERIDAD DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, PERÚ 2011 - 2015"

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS FACULTAD DE MEDICINA * DECANATO *

Datos de la plataforma virtual institucional del acto de sustentación:
https://us02web.zoom.us/j/82067707078?pwd=b2hkREpHcUZoekhNZ1F5WU9OSGRJZz09
ID: 820 6770 7078
Grabación archivada en: Escuela Profesional de Medicina Humana

4. RECOMENDACIONES

5. NOTA OBTENIDA : Diecisiete (17)

6. PÚBLICO ASISTENTE :

Amparo Ysabel Coico León	DNI 74600711
Lesly Maritza Jimenez Mayanga	DNI72180438
Mariella Carolina Osores Flores	DNI 72221339

7. FIRMAS DE LOS MIEMBROS DEL JURAD O

UNMSM Firmado digitalmente por IZAGUIRRE SOTOMAYOR Manuel Hernan FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 02.06.2021 09:31:13 -05:00 **Firma**
Dr. Manuel Hernán Izaguirre Sotomayor DNI 08732866
PRESIDENTE

Firma	**Firma**
Dra. Imelda Patricia Dominguez Estrada DNI 08818628	Dr. José Percy Amado Tineo DNI 16782907
MIEMBRO	**MIEMBRO**

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS FACULTAD DE MEDICINA DECANATO

Firma
Dr. Julio Cesar Pérez Villegas DNI 07516493
ASESOR

UNMSM Firmado digitalmente por DELGADO VASQUEZ Ana Estela FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 02.06.2021 10:30:58 -05:00

AGRADECIMIENTOS

A la Sociedad Científica de San Fernando, en especial a la línea de Neurología, en donde inicie mi camino en la investigación y surgió el germen de este proyecto. Gracias por permitirme conocer el maravilloso mundo de la investigación junto a ustedes por más de 5 años.

Al doctor Julio Cesar Pérez Villegas y mis compañeros de la línea de Neurología de SCSF, junto a quienes desarrollamos el estudio primario sobre Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Gracias por creer en este proyecto y en la idea de que los estudiantes podemos hacer ciencia aún desde pregrado.

A mi familia y amigos, sin quienes no hubiera podido lograr concluir este proyecto. Gracias a sus palabras pude seguir en los momentos más difíciles de este año.

A mi madre y mi abuela, mis motores durante todos estos años, gracias por nunca dudar de mí y estar siempre conmigo. A Mariela, mi mejor amiga y compañera de vida, gracias por creer en que si se podía y empujarme en este último tramo, que este sea el inicio de un nuevo camino para nosotros.

DEDICATORIA

A mi mamá María del Carmen y mi abuela Mercedes

por ayudarme a ser la persona que soy.

A Mariela, mi compañera de vida,

por creer en mí y en nuestro proyecto juntos.

A mi abuelo Armando en el cielo,

por ser mi inspiración.

ÍNDICE

RESUMEN 8
ABSTRACT 9
CAPITULO I 10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 10
1.2. OBJETIVOS 12
1.2.1. OBJETIVO GENERAL 12
1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 13
1.2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS 13
1.3. JUSTIFICACIÓN 13
CAPITULO II 15
2.1. MARCO TEÓRICO 15
2.1.1. ANTECEDENTES 15
2.1.2. BASES TEÓRICAS 16
2.2. HIPOTESIS 25
2.3. METODOLOGÍA 27
2.3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN 27
2.3.2. POBLACIÓN, UNIDAD DE ESTUDIO Y DE ANÁLISIS 28
2.3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN 28
2.3.4. MUESTRA, MUESTREO Y POTENCIA ESTADÍSTICA 29
2.3.5. VARIABLES 29
2.3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES 30
2.3.7. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS 32
2.3.8. PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS 33

2.3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS 33
2.3.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS..... 34
CAPITULO III 36
3.1. RESULTADOS DE ANÁLISIS DESCRIPTIVO..... 36
3.2. RESULTADO DE ANÁLISIS BIVARIADO PRELIMINAR 37
3.3. RESULTADOS DE ANÁLISIS MULTIPLE 40
3.4. DISCUSIÓN 43
3.5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 49
ANEXOS 57

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Características de pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011 - 2015 (n=76) 35

TABLA 2. Características asociadas a severidad de síndrome de Guillain Barré al nadir en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011 - 2015 (n=76) 37

TABLA 3. Características asociadas a severidad de síndrome de Guillain Barré al alta en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011 - 2015 (n=76) 38

TABLA 4. Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos profundos y severidad de síndrome de Guillain Barré al nadir en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011-2015 (n=76) 40

TABLA 5. Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos profundos y severidad de síndrome de Guillain Barré al alta en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011-2015 (n=76) 41

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Conocimiento actual de la patogénesis del Síndrome de Guillain Barré según sus tres principales subtipos 18

GRÁFICO 2. Arco reflejo en reflejo osteotendinoso profundo 24

GLOSARIO DE SIGNIFICADOS Y ABREVIATURAS

- **Nadir:** Momento de máxima expresión del Síndrome de Guillain Barré (mayor nivel de postración).
- **Hiporreflexia:** Disminución de los reflejos osteotendinosos sin llegar a su ausencia.
- **Arreflexia:** Ausencia total de respuesta de los reflejos osteotendinosos ante estímulos.
- **Hiperreflexia:** Aumento de reactividad de los reflejos osteotendinosos.
- **SGB:** síndrome de Guillain Barré
- **AMAN:** Neuropatía Axonal Motora Aguda
- **AMSAN:** Neuropatía Axonal Sensorio Motora Aguda
- **AIDP:** Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda
- **SMF:** Síndrome de Miller Fisher
- **IG:** Inmunoglobulina
- **ROP:** Reflejos osteotendinosos profundos
- **EGRIS:** Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score
- **EGOS:** Erasmus GBS Outcome Score
- **INCN-Perú:** Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú
- **IETSI-EsSalud:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **CDC-Perú:** Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades
- **MINSA:** Ministerio de Salud del Perú

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) exhibe un amplio rango de severidad. Aproximadamente, el 10% de pacientes con SGB presentan reflejos osteotendinosos profundos (ROP) normales o aumentados en etapas iniciales; sobre ello, algunos estudios refieren que estos pacientes presentan un menor porcentaje de cuadros severos de la enfermedad, pero la evidencia es limitada. **Objetivo:** Determinar el nivel de asociación entre ROP al ingreso hospitalario y severidad del SGB al nadir y al alta en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el 2011-2015. **Materiales y métodos:** Análisis secundario de base de datos. Estudio observacional, analítico, tipo cohorte retrospectiva de adultos diagnosticados con SGB excluyéndose a aquellos con alguna otra neuropatía. Se realizó un análisis mediante modelo lineal generalizado de familia Poisson y link log con varianzas robustas. Se presentan RR crudos y ajustados. **Resultados:** Ingresaron 76 participantes, con media de edad 47.3 años (±14.1), predominantemente varones (82.9%). El 13.2% presentó ROP normales al ingreso, el 80.3% y 25.0% presentó SGB moderado a severo al nadir y alta, respectivamente. Los pacientes con ROP normales al ingreso presentaron 54% menos riesgo de desarrollar cuadros moderados a severos al nadir (IC95% 1%-79%) en comparación a aquellos con ROP disminuidos/abolidos considerando constante edad y tiempo hasta primera evaluación (p=0.048). **Conclusiones:** Los pacientes con ROP normales al ingreso al hospital Dos de Mayo en el periodo de estudio presentaron cerca de la mitad del riesgo de desarrollar cuadros moderados a severos de SGB durante el nadir en comparación a los pacientes con ROP disminuidos/abolidos.

Palabras clave: Síndrome de Guillain-Barré; Reflejo anormal; Neurología. (DeCS)

ABSTRACT

Introduction: Guillain-Barré syndrome (GBS) exhibits a wide range of severity. Approximately 10% of patients with GBS have normal or increased deep osteotendinous reflexes (DOR) in early stages; some studies report that these patients have a lower percentage of severe disease, but the evidence is limited. **Objective:** To determine the level of association between DOR at hospital admission and severity of GBS at nadir and discharge in patients at Hospital Nacional Dos de Mayo during 2011-2015. **Materials and methods:** Secondary database analysis. Observational, analytical, retrospective cohort study of adults diagnosed with GBS, excluding those with any other neuropathy. Analysis was performed using a generalized linear Poisson family model and log link with robust variances. Crude and adjusted RR are presented. **Results:** Seventy-six participants were admitted, with mean age 47.3 years (±14.1), predominantly male (82.9%). Thirteen point two percent presented normal DOR at admission, 80.3% and 25.0% presented moderate to severe GBS at nadir and discharge, respectively. Patients with normal DOR at admission had 54% lower risk of developing moderate to severe GBS at nadir (95%CI 1%-79%) compared to those with decreased/abolished DOR considering constant age and time to first evaluation (p=0.048). **Conclusions:** Patients with normal DOR on admission to Dos de Mayo hospital in the study period had about half the risk of developing moderate to severe GBS pictures during nadir compared to patients with decreased/abolished DOR.

Keywords: Guillain-Barré syndrome; reflex, abnormal; neurology. (MeSH)

CAPITULO I

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome del Guillain Barré (SGB) exhibe un amplio rango de severidad, desde manifestaciones leves que comprometen solo extremidades inferiores hasta cuadros severos que afectan la musculatura respiratoria y pueden llegar a causar la muerte (1). Estas diferencias en la severidad de los cuadros de SGB se han observado que responden a algunas características como la región del mundo donde ocurre, con frecuencia más altas de cuadros severos en Asia en comparación a Estados Unidos y Europa (2); el subtipo de SGB presentado, con cuadros más severos en los pacientes con subtipos axonales que en aquellos con subtipo desmielinizante (3); o la edad del paciente, con mayor severidad en pacientes añosos frente a otros más jóvenes (4).

Por otro lado, los reflejos osteotendinosos profundos (ROP) disminuidos o abolidos son una característica común en los pacientes con SGB (5), tanto así, que son considerados criterio esencial para definir un caso de SGB (6,7). A pesar de ello, aproximadamente un 10% de pacientes con SGB presentan ROP normales o aumentados en etapas iniciales de la enfermedad, desarrollando disminución de ROP recién en etapas tardías de la enfermedad lo que retrasa, en algunos casos, su diagnóstico oportuno (8–10). Siendo más común los reportes de ROP normales o aumentados al inicio de la enfermedad en pacientes con SGB del subtipo neuropático axonal motor agudo (AMAN) (2,8,9,11).

Pese a que se podría esperar que los pacientes con ROP normales o aumentados presenten cuadros más severos de SGB, dado su mayor frecuencia en SGB de subtipo AMAN (12), algunos estudios reportan que los pacientes con SGB y ROP normales o aumentados al inicio de la enfermedad presentan una menor proporción de cuadros severos (8,9,13).

En la literatura esta aparente contradicción no ha sido muy explorada pese a que podría tener implicancias en el manejo y pronóstico de los pacientes con SGB.

Mas aún, en nuestro país desde 2018 se agregó la disminución de ROP como criterio en el diagnóstico presuntivo de SGB lo que podría implicar un retraso en el diagnóstico y tratamiento de pacientes en etapas tempranas de la enfermedad que no presentan esta condición (14).

Es por ello que se plantea analizar la relación entre ROP normales o aumentados en etapas tempranas de SGB y su impacto en la severidad de cuadro tanto al nadir como al alta.

Formulación de problemas

Problema principal

P1. ¿Cuál es el nivel de asociación entre la presencia de reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario, en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, y el nivel de severidad de la enfermedad durante el nadir, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 y 2015?

P2. ¿Cuál es el nivel de asociación entre la presencia de reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario, en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, y el nivel de severidad de la enfermedad al momento del alta hospitalaria, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 y 2015?

Problemas específicos

P3. ¿Qué porcentaje de pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barre presentan reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015?

P4. ¿Qué nivel de severidad del Síndrome de Guillain Barré durante el nadir presentan los pacientes diagnosticados, con esta enfermedad, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015?

P5. ¿Qué nivel de severidad del Síndrome de Guillain Barré al momento del alta hospitalaria presentan los pacientes diagnosticados, con esta enfermedad, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015?

Problemas secundarios

P6. ¿Cómo se distribuyen las características sociodemográficas en los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré según el nivel de severidad de la enfermedad durante el nadir y al alta, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015?

P7. ¿Cómo se distribuyen las características epidemiológicas en los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré según el nivel de severidad de la enfermedad durante el nadir y al alta, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015?

P8. ¿Cómo se distribuye el tiempo desde el inicio de los sintomas hasta la primera evaluación clínica en los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré según el nivel de severidad de la enfermedad en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015?

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. OBJETIVO GENERAL

O1. Determinar el nivel de asociación entre la presencia de reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario, en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, y el nivel de severidad de la enfermedad durante el nadir, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

O2. Determinar el nivel de asociación entre la presencia de reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario, en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, y el nivel de severidad de la enfermedad al momento de alta hospitalaria, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O3. Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré que presentan reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

O4. Describir el nivel de severidad del Síndrome de Guillain Barré durante el nadir que presentan los pacientes diagnosticados, con esta enfermedad, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

O5. Describir el nivel de severidad del Síndrome de Guillain Barré al momento del alta hospitalaria que presentan los pacientes diagnosticados, con esta enfermedad, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

1.2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

O6. Determinar la distribución de las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré según el nivel de severidad de la enfermedad durante el nadir y al alta, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

O7. Determinar la distribución de las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré según el nivel de severidad de la enfermedad durante el nadir y al alta, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

O8. Determinar la distribución del tiempo desde el inicio de los sintomas hasta la primera evaluación clínica de los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré según el nivel de severidad de la enfermedad en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

1.3. JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, el SGB ha sufrido un aumento marcado en su incidencia en los últimos años (15,16), lo que se explica en parte por una mejora en el registro y

vigilancia activa de los casos de esta patología, pero también, por los brotes que hemos padecido recientemente (17,18). Esto se refleja en lo reportado por el CDC–Perú que registró 1053 casos de SGB el año 2019 (entre sospechosos y confirmados), 45 veces el número de casos registrado el 2016 (15).

Además, se calcula que en promedio al año se presentan entre 300 y 500 casos de SGB a nivel hospitalario (19), reforzando la sospecha de que esta patología presentaba más casos de los reportados antes del 2016, año en que se estableció un seguimiento más intenso de esta enfermedad (20).

Actualmente, el diagnóstico y manejo de los pacientes con SGB en el país se basa en lo planteado en la guía elaborada por el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú (INCN-Perú) el año 2018 y revalidado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI-EsSalud) el 2019 (14,21). Estas guías utilizan para el diagnóstico de SGB los criterios de Brighton **(anexo 1)**, definiendo como caso sospechoso a aquel que cumple con el nivel 3 de Brighton y confirmado a aquel que cumple con los criterios de nivel 1. Con esta definición un caso de SGB necesariamente requiere la presencia de ROP disminuidos o ausentes en los miembros paréticos.

Pero, hasta un 10% de pacientes con SGB no desarrollan disminución de los ROP inicialmente, virando hacia la hiporreflexia o arreflexia recién en etapas tardías de la enfermedad (8). Por tanto, estos pacientes no serían considerados como casos sospechosos de SGB hasta una etapa más tardía de la enfermedad.

Considerando que algunos autores sugieren que la ausencia de hiporreflexia no debería ser causal de demora en el tratamiento de los pacientes con SGB en presencia de otras características clínicas y electrofisiológicas propias de esta patología(8), se estaría causando un retraso en el inicio del tratamiento del SGB, que es más efectivo en etapas precoces de la enfermedad (22,23).

CAPITULO II

2.1. MARCO TEÓRICO

2.1.1. ANTECEDENTES

Desde finales del siglo pasado e inicios del presente, se han reportado casos de pacientes con características clínicas, de laboratorio y electrofisiológicas compatibles con el Síndrome de Guillain Barré que no presentaban las clásicas alteraciones en los reflejos osteotendinosos profundos. Estos casos, reportaban en su mayoría como factores comunes antecedente de diarrea (generalmente asociado con infección de *C. jejuni*) y diagnóstico de SGB de subtipo axonal motor agudo (AMAN por sus siglas en inglés) (11,13,24–27).

Yuki y colaboradores, en el 2012, fueron los primeros que sintetizaron estos casos y los caracterizaron. Ellos, utilizando registros nacionales japoneses sobre SGB y datos reportados en 3 hospitales de ese país, encontraron que hasta un 10% de los pacientes con SGB evaluados presentaban ROP normales o aumentados en etapas iniciales de su enfermedad, que luego migraban al clásico cuadro de hiporreflexia o arreflexia en momentos más tardíos.

Además, aquellos con ROP normales o aumentados reportaban con mayor frecuencia antecedentes de diarrea; anticuerpos IgG anti GM1, -GM1, -GM1b, -GM1a o –GalNac-GD1a; subtipo AMAN; y un mejor nivel funcional al nadir; en comparación con los que presentaban hiporreflexia o arreflexia (8).

Por otra parte, en nuestro país, Apaza en 2014 estudió las características clínicas y electrofisiológicas de los pacientes con SGB en el INCN entre los años 2008 y 2012. Determinó que el 6.25% de los pacientes diagnosticados con SGB presentaban ROP normales o aumentados, siendo estos casos de los subtipos AMAN y síndrome de Miller Fisher (SMF). Pese a ello, no se reportaban un número importante de antecedentes de infección gastrointestinal (6.25%) ni respiratorio (12.5%). Al no ser el objetivo de su estudio, no determinó asociación entre compromiso de ROP y las demás variables analizadas (28).

Ese mismo año, Fokke y colaboradores estudiaron una cohorte de pacientes con SGB en Países Bajos con el objetivo de validar los criterios diagnósticos de Brighton. Pese a que no fue su objetivo principal, ellos encontraron que el 9% de participantes presentaron ROP normales o aumentados al ingreso al estudio. De este grupo, todos desarrollaron disminución de ROP en miembros inferiores durante el curso del estudio. Estos pacientes presentaron con menor frecuencia compromiso sensitivo y tuvieron un cuadro menos severo de la enfermedad. Además, en este grupo se encontró con mayor frecuencia las variantes axonales del SGB (9).

Durante esos años, otros casos de SGB sin disminución de ROP se reportaron a nivel mundial, generalmente acompañados de antecedentes gastrointestinales y con diagnóstico electrofisiológico de subtipos axonales de SGB (AMAN y AMSAN) (29–32).

Por otro lado, como parte del estudio primario de la base Guillain Barré-Dos de Mayo (2011 – 2015), Velásquez y colaboradores reportaron que los pacientes con SGB evaluados en ese periodo de tiempo eran predominantemente varones en la cuarta década de vida, presentando la mayoría déficit severo al ingreso y que respondieron de manera positiva al recambio plasmático terapéutico (33).

2.1.2. BASES TEÓRICAS

SINDROME DE GUILLAIN BARRÉ

El Síndrome de Guillain Barré es una polineuropatía inflamatoria inmunomediada aguda, caracterizada típicamente por debilidad muscular simétrica y ascendente en extremidades y compromiso de reflejos osteotendinosos profundos (hiporreflexia o arreflexia) (10). Pese a ello, el Síndrome de Guillain Barré presenta cuadros clínicos que no se ajustan a las características clínicas clásicas. Se ha reportado que hasta un 8% de pacientes con Síndrome de Guillain Barré presentan inicialmente paraparesia y que pacientes con reflejos osteotendinosos normales o hiperrefléxicos se pueden observar hasta en un 10% de casos al inicio de la enfermedad (8,34).

Dos subtipos de Síndrome de Guillain Barré son los más comunes: la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) y la neuropatía axonal motora aguda (AMAN), su frecuencia y distribución a nivel mundial es variable (2). Además de estos subtipos más comunes existen otros menos frecuentes: el síndrome de Miller Fisher (SMF), la neuropatía axonal motora aguda (AMSAN) y neuropatía sensorial pura (35).

Epidemiología

El Síndrome de Guillain Barré es la primera causa de parálisis flácida aguda en el mundo (34). La incidencia anual de esta enfermedad se estima entre 0.38 a 2.53 casos por 100,000 habitantes (36). El Síndrome de Guillain Barré es poco común en niños menores de dos años (0.34 – 1.34 por 100,000 persona-año), por otro lado, es más común en hombres que en mujeres y su incidencia aumenta con la edad (16,34).

En Latinoamérica, los estudios reportan incidencias heterogéneas de Síndrome de Guillain Barré. En Brasil se reportó una incidencia anual de 0.40 casos por 100,000 habitantes; mientras que, en Chile, 2.10 casos por 100,000 habitantes (37–39).

En Perú, la incidencia de Síndrome de Guillain Barré ha variado en los últimos años, entre el 2015 y el 2017 osciló entre 0.62 a 0.92 casos por 100,000 habitantes; mientras que, considerando los datos proporcionados por la sala situacional de vigilancia epidemiológica de Síndrome de Guillain Barré del CDC-Perú y el estimado de la población peruana para el 30 de junio del 2019 según el reporte del INEI, la incidencia de Síndrome de Guillain Barré para el 2019 fue 3.28 casos por 100,000 habitantes (15,16,40).

Los subtipos de Síndrome de Guillain Barré presentan frecuencias y predominios variados según la zona geográfica. En América del Norte y Europa el subtipo AIDP representa entre 60 a 80% de casos de Síndrome de Guillain Barré, mientras que los subtipos axonales (principalmente el AMAN) son más comunes en Asia y Latinoamérica donde alcanza porcentajes de entre 30 a 65% de casos (34).

No existe consenso entre los investigadores respecto a los factores que favorecen el desarrollo de Síndrome de Guillain Barré, pero se ha hallado que en promedio dos tercios de los casos presentan un antecedente infeccioso, principalmente respiratorio o digestivo; además, un tercio de pacientes reportan infección por *C. jejuni*, siendo otros agentes menos comunes *M. Pneumoniae*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, influenza A, enterovirus D68, virus del Zika, y últimamente se han planteado la relación con el reciente SARS-CoV-2 (5,10,34,41,42).

Otro factor comúnmente mencionado como predisponente de ocurrencia de SGB es la estacionalidad. Estudios han reportado mayor ocurrencia de SGB durante el invierno (43). Este punto aún es controversial puesto que otros estudios no han encontrado esta asociación (38,39).

Patogénesis

Pese a que se sabe desde hace algún tiempo el carácter autoinmune del SGB, la cascada de eventos que provocan el desenlace y las diferentes expresiones de la enfermedad no es conocido en su totalidad **(gráfico 1)** (34).

En los subtipos axonales y el SMF, la patogenia se explica por el mimetismo molecular (10). Existen lipooligosacáridos en ciertas bacterias y virus (como por ejemplo *C. jejuni)* que presentan similitudes estructurales con fracciones de los gangliosidos de los nervios periféricos del humano; estos actúan como epitopos que son reconocidos por las inmunoglobulinas del sistema inmune. En el subtipo axonal (AMAN), los gangliosidos identificados son el GM1 y GD1a.

Estos se ubican en las estructuras nodales (nodos de Ranvier) y las raíces de los nervios periféricos principalmente. Por otra parte, la variante Miller Fisher presenta el gangliosido GQ1b, este se ha encontrado dentro de los husos musculares y el tronco cerebral lo que explica la clínica atípica que caracteriza a esta variante (44).

Finalmente, en cuanto al subtipo desmielinizante (AIDP), aún no se ha encontrado el antígeno específico que participa en su patogénesis pero se infiere

que interviene en la activación del complemento, que posteriormente generará la lesión del nervio (destrucción de la vaina de mielina) y que culminará con la limpieza por parte de los macrófagos (45,46).

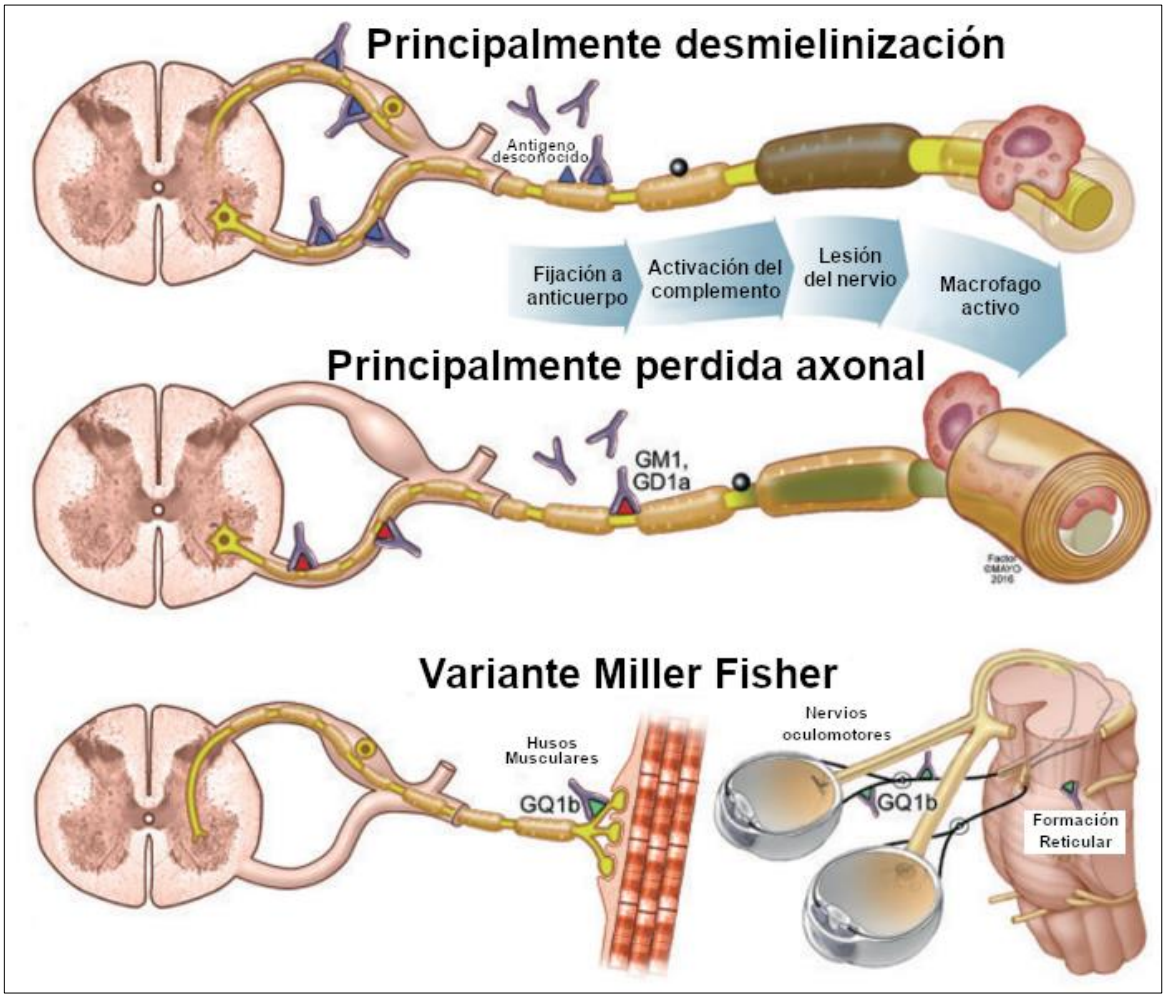


Gráfico 2. Conocimiento actual de la patogénesis del Síndrome de Guillain Barré según sus tres principales subtipos. **Adaptado de:** Wijdicks E. et al. "Guillain Barré Syndrome". Mayo Clinic Proceedings. 2017 92 (3), 467-479.

Diagnóstico

El diagnóstico del SGB es netamente clínico, es por ello, que en la historia se han desarrollado escalas y algoritmos para facilitar su diagnóstico. El Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Apoplejía de los Estados Unidos (NINDS) desarrolló los primeros criterios para la definición de casos de Síndrome de Guillain Barré el año 1978, en el contexto de sospecha de asociación entre la campaña de

vacunación contra la gripe porcina de 1976-1977 y un brote de Síndrome de Guillain Barré (7).

Estos criterios fueron modificados en el año 1990, siendo estos últimos ampliamente utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré aún en la actualidad (47). Estos criterios plantean la necesidad de dos parámetros mínimos para el diagnóstico de SGB: 1) presencia de debilidad motora progresiva de más de un miembro y 2) arreflexia (clásicamente universal, aunque era aceptada la arreflexia distal con hiporreflexia de bíceps si otras características eran consistentes). Además, presentaba una lista de características clínicas, laboratoriales (en líquido cefalorraquídeo) y electrofisiológicas que reforzaban el diagnóstico, características que alejaban el diagnóstico y un grupo de características para la diferenciación del subtipo AIDP **(anexo 2).**

En el año 2011, el grupo de trabajo para Síndrome de Guillain Barré de la Colaboración Brighton buscó “estandarizar la definición de caso y las directrices para el manejo de datos de Síndrome de Guillain Barré y Miller Fisher”, en el contexto de un probable aumento de casos de SGB asociados a una campaña de vacunación contra la influenza (6). Estructuraron criterios clínicos, de laboratorio y electrofisiológicos en tres niveles de certeza diagnóstica siendo el nivel 1 el de máxima certeza y el nivel 3 el de menor certeza **(anexo 1)**.

Para que un caso fuese definido como SGB debía presentar como mínimo 4 características: 1) Debilidad flácida y bilateral en extremidades, 2) disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos profundos en las extremidades paréticas, 3) patrón de enfermedad monofásica y un lapso de tiempo entre el inicio del cuadro y el nadir de entre 12 horas y 28 días con meseta clínica posterior, y 4) ausencia de otra alternativa diagnóstica que justifique la debilidad (48).

Los avances en comparación con los criterios de Arbury fueron el planteamiento de la simetría y bilateralidad de la debilidad como criterio necesario (ya existentes en los anteriores criterios, pero como parte complementaria) y la aceptación de la hiporreflexia sin arreflexia aumentando la especificidad de los criterios (6).

Debido a que el SGB no tiene una presentación clínica única, sino que existe un espectro de manifestaciones compatibles, los criterios de Brighton no lograron capturar la totalidad de variantes de SGB, siendo su tasa de detección de casos para el nivel 1: 62% y para el nivel 3: 86.1%. Del núcleo diagnóstico inicial (características del nivel 3), la disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos profundos es el criterio que menos se encontraba (88%) (49). Por ello, pese a que los criterios de Brighton son una herramienta muy útil para el diagnóstico de SGB aún son insuficientes como herramienta diagnóstica única para el SGB y sus variantes (34).

Características Clínicas

Como se mencionó en secciones anteriores, clínicamente el Síndrome de Guillain Barré, se caracteriza por la debilidad muscular bilateral mayoritariamente ascendente, parestesias en manos y pies en más del 80% de casos y alteraciones sensitivas generalmente leves en un porcentaje menor de casos.(10) El dolor típicamente localizado en la espalda y en las extremidades puede ser un síntoma de presentación y es reportado en la fase aguda en hasta el 66% en todas las formas del Síndrome de Guillain Barré (46).

Las disautonomías se presenta en el 70% de pacientes con SGB y en casos severos se ha asociado con aumento del riesgo de muerte súbita (50). Las disautonomías se manifiesta como taquicardia, retención urinaria, hipertensión arterial (alternándose con hipotensión), hipotensión ortostática, bradicardia, otras arritmias, íleo paralítico, y pérdida de sudoración (46). También se han descrito presentaciones inusuales como papiledema, mioquímias faciales, pérdida de la audición, signos de irritación meníngea, parálisis de cuerdas vocales y cambios del estado mental, además de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (51).

Por último, es importante mencionar que muchas de las manifestaciones clínicas están ligadas a subtipos de Síndrome de Guillain Barré específicos y que estas se relacionan con características electrofisiológicas y la presencia de anticuerpos determinados **(anexo 3)** (34)**.**

Historia natural y pronóstico

Generalmente, los pacientes con SGB presentan progresión de la enfermedad durante 1 a 3 semanas posterior al inicio de síntomas (52). Dos tercios presentan severidad moderada a severa durante el nadir, un cuarto del total desarrolla insuficiencia respiratoria y aquellos que requieren asistencia ventilatoria presenta complicaciones (neumonía, sepsis, embolia pulmonar o hemorragia gastrointestinal) en un 60% de veces (53). Entre aquellos con cuadros severos de SGB, el 20% aún es incapaz de caminar seis meses después del inicio de síntomas (52).

Debido al espectro de manifestaciones clínicas del SGB el pronóstico es difícil de predecir. Aun así, existen dos escalas pronósticas que han presentado buenos resultados, la escala Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) y la escala Erasmus GBS Outcome Score (EGOS) que utilizan el tiempo desde el inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario, el compromiso facial/ bulbar y la severidad de la debilidad en extremidades para calcular la probabilidad de desarrollar insuficiencia respiratoria (52).

La severidad del compromiso motor es clave para el seguimiento de la evolución y el pronóstico de los cuadros de SGB. Generalmente, la severidad es evaluada mediante dos escalas, la escala de fuerza del Medical Research Council (MRC) y la escala de discapacidad del SGB (54).

La escala de fuerza del MRC propone 6 categorías (0 a 5) basadas en la capacidad del paciente de superar diferentes resistencias, desde la no contracción (MRC 0) hasta la fuerza normal (MRC 5) (**anexo 4a).** Por otra parte, la escala de discapacidad de SGB (también conocida como escala de Hughes), planteada iniciada por R. Hughes en 1978 y cuya última modificación se remonta al 2007, evalúa el compromiso motor en una escala de 0 a 6 según la capacidad del paciente de realizar ciertas actividades, desde el paciente totalmente sano (puntaje 0) hasta la muerte (puntaje 6) pasando por caminar con o sin ayuda 10 metros (puntaje 2 - 3) o la postración (puntaje 4) **(anexo 4b)** (55,56)**.**

Guillain Barré en el Perú

En el Perú, el año 2016, frente a la epidemia de Zika en la región y su probable asociación con el aumento de casos de SGB en países vecinos, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) desarrolló el "**Protocolo Sanitario de Urgencia para la Vigilancia del Síndrome Guillain Barré"** (20) donde se planteaba como caso sospechoso de SGB a **"toda persona que presenta debilidad muscular, simétrica, aguda y ascendente"**; y como caso confirmado aquel que cumpla con por lo menos el nivel 3 de los criterios de Brighton para el diagnóstico de SGB. (6)

Posteriormente, durante el segundo trimestre del año 2018, se presentó un aumento atípico de casos de Síndrome de Guillain Barré en el departamento de La Libertad, por lo que el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú), luego de la evaluación de los primeros casos reportados, activó la alerta epidemiológica en todo el país para "intensificar las acciones de vigilancia epidemiológica, prevención y respuesta ante el incremento de casos de síndrome neurológico agudo compatible con Síndrome de Guillain Barré" (18).

Debido a esto, se vio la necesidad de actualizar los instrumentos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Síndrome de Guillain Barré, esto se reflejó en el desarrollo de la "**Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del paciente con Síndrome de Guillain Barré"** (14) por parte del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN-Perú). Esta guía contemplaba una modificación en la definición de caso sospechoso de Síndrome de Guillain Barré definiéndolo como aquel que cumpliera con el nivel 2 o 3 de los criterios de Brighton para Síndrome de Guillain Barré y dejando el nivel 1 para los casos confirmados.

Finalmente, durante el año 2019 se presentó un nuevo aumento en los casos de Síndrome de Guillain Barré en varias regiones del país, esto genera que la CDC-Perú active una nueva alerta epidemiológica (17). Es así, que el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI-EsSalud) desarrolla la "**Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de personas con**

síndrome de Guillain Barré" (21) basada en la guía desarrollada por el INCN en donde se mantuvieron los criterios para definición de caso sospechoso y confirmado para los hospitales de EsSalud.

REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS PROFUNDOS

También conocido como reflejos miotácticos o reflejos de extensión. Son una respuesta muscular involuntaria ante un estímulo, dentro de este grupo se encuentran el reflejo patelar (rotuliano), aquiliano, plantar, tricipital y bicipital (57).

Arco reflejo

Se presenta al golpear un tendón, ocasionando una retracción muscular que desencadena la emisión de impulsos aferentes desde los receptores sensoriales de los husos musculares que viajan por la vía aferente y generan una respuesta en las neuronas ubicadas en la médula espinal o el tronco encefálico (dependiendo del nivel de la inervación muscular) que descienden por la vía eferente activando grupos musculares opuestos a los que generaron el estímulo inicial, concluyendo de esta manera el arco reflejo (58) **(gráfico 2)**.

Clasificación de la respuesta refleja

En la actualidad existen más de 20 diferentes escalas para clasificar la respuesta refleja (58), de estas las más utilizadas son la desarrolladas por el NINDS (59) y la Clínica Mayo (60) **(anexo 5)**.

Pese a ello, existen estudios que recomiendan la descripción de las características encontradas en el examen físico de los reflejos en detrimento de las escalas (61). Sugieren el uso de palabras sencillas como ausente, bajo, medio o alto u otros términos mientras se eviten las codificaciones que puedan no ser bien interpretadas por otros interlocutores.

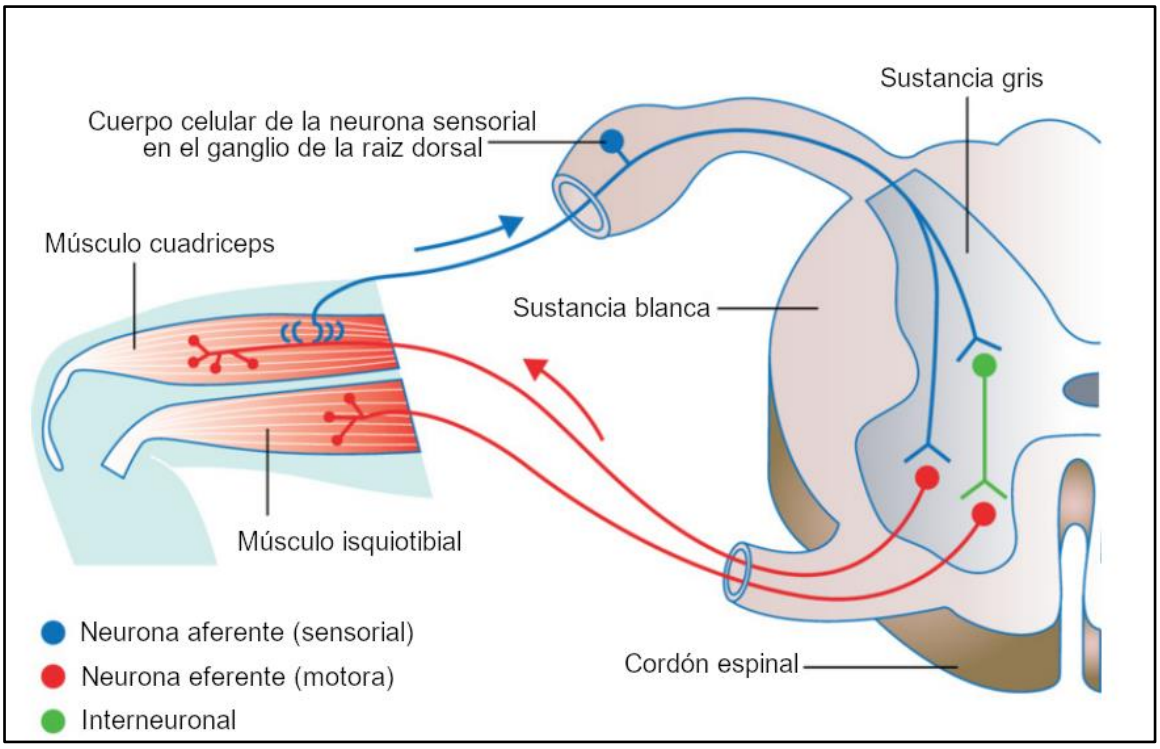


Gráfico 2. Arco reflejo en reflejo osteotendinoso profundo. **Adaptado de:** Lees AJ, Hurwitz B. Testing the reflexes. BMJ. 2019 Aug 14;366: l4830.

2.2. HIPOTESIS

2.2.1 HIPÓTESIS GENERAL

H1. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré que presentan reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario presentan al menos la mitad de riesgo de desarrollar enfermedad moderada a severa (puntaje >4 en la escala de discapacidad de SGB) durante el nadir en comparación con los pacientes con reflejos osteotendinosos disminuidos, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

H2. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré que presentan reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario presentan al menos la mitad de riesgo de desarrollar enfermedad moderada a severa (puntaje >4 en la escala de discapacidad de SGB) al momento del alta hospitalaria en comparación con los pacientes con reflejos osteotendinosos

disminuidos, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

H3. Aproximadamente el 10% de pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015, presentan reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados.

H4. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015, presentan un nivel de severidad medio a alto (puntaje >4 en la escala de Hughes) durante el nadir.

H5. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015, presentan un nivel de severidad medio a alto (puntaje >4 en la escala de Hughes) al momento del alta hospitalaria.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS

H6. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015, con un nivel de severidad medio a alto (puntaje >4 en la escala de Hughes), al nadir o al momento del alta, presentan un promedio de edad mayor en comparación con los pacientes con nivel de severidad leve a moderado (puntaje ≤ 3 en la escala de Hughes), sin presentar diferencias en sexo o lugar de procedencia.

H7. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015, con un nivel de severidad medio a alto (puntaje >4 en la escala de Hughes), al nadir o al momento del alta, presentan una mayor proporción de antecedente de infección gastrointestinal cercana (en los 14 días previos al inicio del cuadro) en comparación con los pacientes con nivel de severidad leve a moderado (puntaje ≤ 3 en la escala de Hughes), sin presentar diferencias entre las proporciones de antecedentes de

infecciones respiratorias o la estación del año en la que inicio el cuadro de Guillain Barré.

H8. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015, con un nivel de severidad medio a alto (puntaje >4 en la escala de Hughes), al nadir o al momento del alta, presentan un promedio mayor de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera evaluación clínica en comparación con los pacientes con nivel de severidad leve a moderado (puntaje ≤ 3 en la escala de Hughes).

2.3. METODOLOGÍA

2.3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, analítico, tipo cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré. Se realizó un análisis secundario de la base de datos Guillain Barré Dos de Mayo que contiene información clínico-epidemiológica de pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2011 – 2015.

La base de datos Guillain Barré Dos de Mayo es una colección de datos clínicos, epidemiológicos y electrofisiológicos de pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré ingresados en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2011 – 2015.

La base de datos Guillain Barré Dos de Mayo fue recolectada por un grupo de investigación conformado por médicos y estudiantes de medicina de la UNMSM (entre los cuales se encontraba el asesor y el autor de la presente tesis) como parte del proyecto de investigación “Características epidemiológicas, clínicas y electrofisiológicas del Síndrome de Guillain-Barré en un Hospital de tercer nivel entre 2011-2015, Lima-Perú”. Más detalles sobre el estudio original puede consultarse en la tesis de grado de Velásquez V. del 2020 (33)

2.3.2. POBLACIÓN, UNIDAD DE ESTUDIO Y DE ANÁLISIS

Población: Historias clínicas de pacientes adultos diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima-Perú) en el periodo 2011 – 2015. Según lo reportado en la base de datos Guillain Barré Dos de Mayo se registraron 158 pacientes adultos entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015.

Unidad de análisis: Paciente con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré atendido en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima-Perú) entre el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2015 registrado en la base de datos Guillain Barré Dos de Mayo.

Unidad de observación: Historia clínica de paciente con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré atendido en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima-Perú) entre el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2015 registrado en la base de datos Guillain Barré Dos de Mayo.

2.3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión (exposición):

- Paciente con reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados durante la evaluación clínica al ingreso hospitalario.
- Paciente con edad mayor o igual a 18 años al momento del diagnóstico.
- Paciente diagnosticado de Síndrome de Guillain Barré (o sus variantes) por un médico neurólogo (basándose en los criterios de Brighton para el diagnóstico).

Criterios de inclusión (no exposición):

- Paciente con reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o abolidos durante la evaluación clínica al ingreso hospitalario (contrafactual más cercano al ideal).
- Paciente con edad mayor o igual a 18 años al momento del diagnóstico.
- Paciente diagnosticado de Síndrome de Guillain Barré (o sus variantes) por un médico neurólogo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con información crítica (Evaluación de reflejos osteotendinosos, Nivel de severidad de Síndrome de Guillain Barré al nadir y nivel de severidad de Síndrome de Guillain Barré al alta) faltante.
- Paciente que presenten neuropatías por otra etiología (diabetes, alcohol, intoxicaciones, neoplasias, virus de inmunodeficiencia humana o trastornos neurológicos de base).

2.3.4. MUESTRA, MUESTREO Y POTENCIA ESTADÍSTICA

La base de datos Guillain Barré Dos de Mayo realizó un muestreo censal de todos los pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré registrando información de 158 pacientes entre los años 2011 a 2015. Para el presente estudio 76 registros cumplieron con los criterios de selección **(anexo 6)**. Basados en la literatura se consideró un riesgo de mayor severidad de SGB de 13% en pacientes con ROP normales o aumentados (expuestos) y 57% en pacientes con ROP disminuidos o abolidos (no expuestos).

Además, una razón de no expuestos / expuestos de 6.6, un intervalo de confianza de 95% calculándose una potencia estadística esperada de 80.9% estando esta dentro de rangos aceptables.

2.3.5. VARIABLES

El conjunto de variables de estudio está compuesto por una variable de interés (reflejos osteotendinosos profundos) y dos desenlaces (severidad de Síndrome de Guillain Barré durante el nadir y severidad de Síndrome de Guillain Barré al alta).

Reflejos osteotendinosos profundos: conocido también como reflejo miotático o reflejo profundo, es una respuesta motora involuntaria ante un estímulo externo expresado como una contracción muscular breve.

Severidad de Síndrome de Guillain Barré al nadir: Nivel más alto de compromiso motor durante la estancia hospitalaria, evaluado con la escala funcional de Hughes.

Severidad de Síndrome de Guillain Barré al alta: Nivel de compromiso motor al momento del alta hospitalaria, evaluado con la escala funcional de Hughes.

Además, se analizó la relación entre la variable de interés (reflejos osteotendinosos profundos), los dos desenlaces (severidad de Síndrome de Guillain Barré al nadir y severidad de Síndrome de Guillain Barré al alta) de forma independiente y el conjunto preliminar de posibles variables confusoras mediante grafos acíclicos dirigidos (DAGs por sus siglas en inglés) **(Anexo 7a y 7b)**.

Se encontró que para ambas relaciones el conjunto mínimo d ajuste estaba compuesto por el subtipo de SGB, la edad, el tiempo hasta primera evaluación y el sexo. Dado que la variable subtipo de SGB no fue reportada en la base de datos Dos de Mayo se ensayará además del conjunto mínimo de ajuste otras variables que permitan controlar adecuadamente la confusión.

2.3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador	Valor Final	Instrumento de recolección
Reflejos osteo tendinosos profundos **(independiente)**	Respuesta motora involuntaria ante un estímulo externo medido durante la primera evaluación clínica al momento de la hospitalización. Se considerarán 3 niveles: hiporreflexia/arreflexia, Normorreflexia e hiperreflexia.	Categórica politómica	Nominal	Reflejos osteo tendinosos	0: hiporreflexia / arreflexia 1: normoreflexia 2: Hiperreflexia	Ficha de recolección ad hoc
Severidad de Síndrome de Guillain Barré al nadir **(dependiente)**	Nivel más alto de compromiso en las actividades de la vida diaria durante la hospitalización, medido mediante la escala de discapacidad de SGB.	Categórica dicotómica	Ordinal	Puntaje mayor en la escala de discapacidad de SGB	0: leve-moderado 1: moderado-severo	

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador	Valor Final	Instrumento de recolección
	Se dicotomizará usando como punto de corte el grado 4 en la escala de discapacidad (grado 1-3: Síndrome de Guillain Barré leve, grado 4-6: Síndrome de Guillain Barré moderado o severo).(8)					
Severidad de Síndrome de Guillain Barré al alta **(dependiente)**	Nivel de compromiso en las actividades de la vida diaria durante al momento de la alta médica, medido mediante la escala de discapacidad de SGB. Se dicotomizará usando como punto de corte el grado 4 en la escala de discapacidad (grado 1-3: Síndrome de Guillain Barré leve a moderado, grado 4-6: Síndrome de Guillain Barré severo).(8)	Categórica dicotómica	Ordinal	Puntaje mayor en la escala de discapacidad de SGB.	0: leve-moderado 1: moderado-severo	
Antecedente de infección gastrointestinal **(confusora)**	Presencia o ausencia de antecedente de infección gastrointestinal durante las dos semanas previas desarrollo de debilidad motora	Categórica dicotómica	Nominal	Antecedente de infección gastro-intestinal	0: sin antecedente 1: con antecedente	Ficha de recolección ad hoc
Antecedente de infección respiratoria **(confusora)**	Presencia o ausencia de antecedente de infección respiratoria durante las dos semanas previas desarrollo de debilidad motora	Categórica dicotómica	Nominal	Antecedente de infección respiratoria	0: sin antecedente 1: con antecedente	
Tiempo hasta primera evaluación **(confusora)**	Lapso de tiempo en días transcurrido desde el inicio de debilidad motora hasta la primera evaluación clínica reportado por el paciente (o familiar si	Numérica continua	De razón	Tiempo hasta primera evaluación	0, 1, 2, … días	

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador	Valor Final	Instrumento de recolección
	el paciente no pudiera reportarlo).					
Región de procedencia **(confusora)**	Zona de procedencia del país. Se considerarán 4 regiones del país: Norte (Tumbes, Piura, Lambayeque, Cajamarca, Amazonas, Loreto, San Martin, La Libertad, Ancash, Huancayo), Lima Metropolitana y Callao, Centro no Lima (Pasco, Junín, Ucayali) y Sur (Ica, Huancavelica, Ayacucho, Apurímac, Cusco, Madre de Dios, Arequipa, Puno, Moquegua, Tacna)	Categórica politómica	Nominal	Región de Procedencia	0: Lima metropolitana y Callao 1: Centro no Lima Norte 2: Sur 3: Norte	
Estación del Año **(confusora)**	Periodo de tiempo en el que fue diagnosticado de SGB. Se consideraron 4 estaciones: verano (Enero, Febrero, Marzo), otoño (Abril, Mayo, Junio), invierno (Julio, Agosto, Septiembre) y primavera (Octubre, Noviembre, Diciembre)	Categórica politómica	Nominal	Estación del año de inicio de síntomas	0: Verano 1: Otoño 2: Invierno 3: Primavera	Ficha de recolección ad hoc
Edad **(confusora)**	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el ingreso hospitalario.	Numérica continua	De razón	Edad (en años)	0, 1, 2, … años	
Sexo **(confusora)**	Sexo reportado en la historia clínica. Considerado como masculino o femenino.	Categórica dicotómica	Nominal	Sexo	0: Femenino 1: Masculino	

2.3.7. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Se utilizó una ficha de recolección para los datos de interés de este estudio. Por otro lado, en el estudio primario se utilizó una ficha de recolección Ad hoc en la que

compilaron datos clínicos, epidemiológicos y electrofisiológicos extraídos de la historia clínica de los pacientes.

2.3.8. PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se contactó con el grupo investigador encargado de la base de datos Guillain Barré Dos de Mayo para obtener la autorización de uso y análisis de la base. Posterior a la obtención de dicha base, se realizó la selección de sujetos de estudio (aquellos que cumplían con los criterios de selección) y se ingresaron las variables de interés en una matriz de datos en Excel 2019.

2.3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Inicialmente se evaluó la pertinencia de los datos mediante el control de datos perdidos e incongruentes. El manejo de datos incongruente se realizó mediante la verificación de los datos frente a la base original, de no poder corregirse de este modo se consideró como datos perdidos.

Los datos perdidos se manejaron de dos formas, mediante la omisión de la variable en el análisis si excedía el 20% de perdidas sobre el total de observaciones o mediante métodos de imputación (imputación mediante regresión logística para variables binarias) cuando el porcentaje de datos perdidos fue menor a 20%.

Posterior a la evaluación inicial se ejecutó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, la variable de interés (reflejos osteotendinosos profundos) y las variables desenlaces (severidad del SGB al nadir y al alta). Se utilizaron medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartil) para las variables cuantitativas (previa verificación de la normalidad) y, frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

Se realizó un análisis bivariado entre la variable de exposición y los desenlaces de interés mediante análisis de chi cuadrado. Además, se exploraron los potenciales confusores mediante chi cuadrado para las variables categóricas y t de Student o U

de Mann Whitney (según el análisis de normalidad previo) para las variables numéricas.

Posteriormente, se realizaron análisis múltiples para cada variable desenlace de interés (severidad de SGB durante el nadir y severidad de SGB al alta) mediante un modelo de regresión de Poisson con varianzas robustas. Ingresaron al modelo completo la variable desenlace (severidad de SGB durante el nadir o severidad de SGB al alta), la variable interés (reflejos osteotendinosos profundos al ingreso), el conjunto mínimo necesario de ajuste (obtenido en la sección 2.3.5), y las variables que reportaron significancia en el paso previo. Ingresaron al modelo de ajuste mínimo la variable desenlace, la variable de interés y el conjunto mínimo necesario de ajuste.

Finalmente, se desarrolló un modelo parsimónico en el que ingresaron la variable desenlace y las covariable que representen significancia según comparación de likelihoods mediante el método *forward stepwise* considerando un valor significativo de $p<0.05$.

Se presentaron riesgos relativos (RR) crudos y ajustados (modelo completo, parsimónico y de ajuste mínimo) para ambos desenlaces de manera independiente con intervalos de confianza al 95%. Los resultados se resumieron mediante tablas y gráficos según se requirió. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico STATA 16.1.

2.3.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio primario fue revisado y aprobado para su ejecución y recolección de datos por el comité de ética en investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo mediante Carta N° 030-B-2017-OACDI-HNDM y registro N° 0342. El presente estudio ha sido aprobado por el comité de ética de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos mediante el código de estudio N°0072 **(anexo 8).**

Además**,** fue aprobado por resolución decanal N° 0650-D-FM-2020 y contó con autorización del autor principal del estudio primario que cedió el uso de la base de datos **(anexo 9)**.

Finalmente, el presente estudio es un análisis secundario de base de datos, por lo que no implicó contacto directo con pacientes ni sus historias clínicas. Por ello, no agrega más riesgo al considerado inicialmente por el estudio primario. Se protegió el anonimato de los pacientes eliminando de la base final cualquier dato que pudiera servir como identificador (nombre y número de historia clínica) y se generó un código desarrollado ad hoc como único identificador de cada observación.

CAPITULO III

3.1. RESULTADOS DE ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Ingresaron al estudio 76 pacientes que cumplían con los criterios de selección, con una media de edad de 47.3 años (± 14.1 años); el 81.6% eran varones, y mayoritariamente (82.9%) procedían de Lima Metropolitana. Aproximadamente un tercio de los participantes (32,9%) reportaba infección gastrointestinal previa y una cantidad similar (34.2%) inicio del cuadro en invierno.

La mediana de tiempo entre el inicio de síntomas y la primera evaluación clínica fue de 7 días, presentando ROP normales al ingreso en 13.2% de casos. Finalmente, la severidad del SGB fue moderado a severo (4 puntos o más en la escala de Hughes) en el 80.3% de pacientes durante el nadir y en 25% de pacientes al alta hospitalaria **(tabla 1).**

Tabla 1. Características de pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011 - 2015 (n=76)

Características	**N (%)**
Características sociodemográficas	
Edad (años)*	47.3 ± 14.1
Sexo	
Femenino	14 (18.4)
Masculino	62 (81.6)
Lugar de procedencia	
Lima Metropolitana y Callao	63 (82.9)
Centro sin Lima y Callao	4 (5.3)
Sur	5 (6.6)
Norte	4 (5.3)
Características epidemiológicas	
Antecedente de infección gastrointestinal	
Si	25 (32.9)
No	51 (67.1)
Antecedente de infección respiratoria	
Si	14 (18.4)
No	62 (81.6)

Estación del año	
Verano	18 (23.7)
Otoño	16 (21.1)
Invierno	26 (34.2)
Primavera	16 (21.1)
Tiempo hasta primera evaluación (días)**	7 (4 - 10.5)
Características clínicas	
Reflejos osteotendinosos profundos al ingreso†	
Normorreflexia	10 (13.2)
Hiporreflexia/ arreflexia	66 (86.8)
Severidad de SGB al nadir‡	
Leve a Moderado (≤3 puntos)	15 (19.7)
Moderado a Severo (4 o más puntos)	61 (80.3)
Severidad de SGB al alta‡	
Leve a Moderado (≤3 puntos)	57 (75.0)
Moderado a Severo (4 o más puntos)	19 (25.0)

* Media ± desviación estándar.
** Mediana (rango intercuartil)
† No se encontraron pacientes con hiperreflexia
‡ Medido en escala de discapacidad de SGB

3.2. RESULTADO DE ANÁLISIS BIVARIADO PRELIMINAR

Según la severidad de SGB al nadir, observamos más casos leves a moderados de SGB durante la primavera (43.8%), mientras que durante el verano/otoño se presentan más casos moderados a severos (91,2%) siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.015). Además, encontramos una mayor proporción de casos leves a moderados con normorreflexia (60.0%) en comparación a los presentados en los casos con hiporreflexia/arreflexia (13.6%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.001) (**Tabla 2)**.

Por otro lado, según la severidad de SGB al alta, encontramos más casos leves a moderados durante el invierno (84.6%), mientras que observamos una mayor cantidad de pacientes con casos moderados a severos durante el verano (50.0%), estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0.047) **(tabla 3).**

Tabla 2. Características asociadas a severidad de síndrome de Guillain Barré durante el nadir en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011 - 2015 (n=76)

Características	Severidad de SGB al nadir		p*
	Leve-Moderado (n=15) n (%)	Moderado-Severo (n=61) n (%)	
Características Sociodemográficas			
Edad (años)**	47.1 ± 3.8	47.3 ± 1.8	0.953
Sexo			0.358
Femenino	4 (28.6)	10 (71.4)	
Masculino	11 (17.7)	51 (82.3)	
Lugar de procedencia			0.740
Lima Metropolitana	12 (19.1)	51 (81.0)	
Resto del país	3 (23.1)	10 (76.9)	
Características Epidemiológicas			
Antecedente de infección respiratoria			0.570
Si	2 (14.3)	12 (85.7)	
No	13 (21.0)	49 (79.0)	
Antecedente de infección gastrointestinal			0.235
Si	3 (12.0)	22 (88.0)	
No	12 (23.5)	39 (76.5)	
Estación del año			**0.015**
Verano/Otoño	3 (8.8)	31 (91.2)	
Invierno	5 (19.2)	21 (80.8)	
Primavera	7 (43.8)	9 (56.3)	
Tiempo hasta primera evaluación (días)†	6	7	0.390
Características Clínicas			
Reflejos osteotendinosos profundos al ingreso			**0.001**
Normorreflexia	6 (60.0)	4 (40.0)	
Hiporreflexia / arreflexia	9 (13.6)	57 (86.4)	

*Prueba Chi cuadrado.
** Prueba T de Student.
† Medianas y prueba U de Mann Whitney

Tabla 3. Características asociadas a severidad de síndrome de Guillain Barré al alta en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011 - 2015 (n=76)

Características	**Severidad de SGB al alta**		**p***
	Leve-Moderado (n=57) n (%)	**Moderado-Severo (n=19) n (%)**	
Características Sociodemográficas			
Edad (años)**	45.5 ±14.4	52.4 ±12.2	0.065
Sexo			0.305
Femenino	12 (85.7)	2 (14.3)	
Masculino	45 (72.6)	17 (27.4)	
Lugar de procedencia			0.860
Lima Metropolitana	47 (74.6)	16 (25.4)	
Resto del país	10 (76.9)	3 (23.1)	
Características Epidemiológicas			
Antecedente de infección respiratoria			0.733
Si	11 (78.6)	3 (21.4)	
No	46 (74.2)	16 (25.8)	
Antecedente de infección gastrointestinal			0.324
Si	17 (68.0)	8 (32.0)	
No	40 (78.4)	11 (21.6)	
Estación del año			**0.047**
Verano	9 (50.0)	9 (50.0)	
Otoño	13 (81.3)	3 (18.8)	
Invierno	22 (84.6)	4 (15.4)	
Primavera	13 (81.3)	3 (18.8)	
Tiempo hasta primera evaluación (días)†	8	7	0.516
Características Clínicas			
Reflejos osteotendinosos profundos al ingreso			0.240
Normorreflexia	9 (90.0)	1 (10.0)	
Hiporreflexia / arreflexia	48 (72.7)	18 (27.3)	

*Prueba Chi cuadrado.
**Prueba T de Student.
†medianas y prueba U de Mann Whitney

3.3. RESULTADOS DE ANÁLISIS MULTIPLE

Al analizar la asociación entre severidad de SGB al nadir y el compromiso de ROP según diferentes grupos de variables confusoras, encontramos que existe una relación estadísticamente significativa entre ambas (p=0.048) al considerar el efecto de la edad y el tiempo hasta la primera evaluación (modelo parsimónico).

En el modelo mencionado, los pacientes con ROP normales al ingreso presentaban un 54% menor riesgo de desarrollar cuadros moderados a severos de SGB al nadir (IC95% 1% - 79%) en comparación a aquellos con ROP disminuidos o abolidos al ingreso **(tabla 4)**. Esta asociación significativa no se observó al plantear modelos con otros grupos de confusores.

Al analizar la asociación con severidad del cuadro de SGB al alta, no observamos asociaciones significativas al evaluar ningún grupo de variables confusoras **(tabla 5).**

Tabla 4. Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos profundos y severidad de síndrome de Guillain Barré al nadir en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011-2015 (n=76).

Características	Análisis bivariado			Modelo completo*			Modelo parsimónico**			Modelo epidemiológico***		
	RR_c	IC 95%	p	RR_a	IC 95%	p	RR_a	IC 95%	p	RR_a	IC 95%	p
Estación del año												
Verano/Otoño	Ref.			Ref.								
Invierno	0.89	0.71-1.10	0.272	0.94	0.76-1.16	0.547						
Primavera	0.62	0.39-0.97	**0.034**	0.71	0.47-1.08	0.107						
Sexo												
Femenino	Ref.			Ref.						Ref.		
Masculino	1.15	0.81-1.64	0.433	1.11	0.81-1.53	0.519				1.09	0.79-1.50	0.615
Edad (en años)	1.00	0.99-1.01	0.952	1.00	0.99-1.01	0.794	1.00	0.99-1.01	0.690	1.00	0.99-1.01	0.670
Tiempo hasta primera evaluación (en días)	1.00	1.00-1.00	0.086	1.00	1.00-1.00	0.575	1.00	1.00-1.00	0.230	1.00	1.00-1.00	0.276
Reflejos osteotendinosos profundos al ingreso												
Hiporreflexia / arreflexia	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
Normorreflexia	0.46	0.21-1.00	0.050	0.52	0.24-1.12	0.096	0.46	0.21-0.99	**0.048**	0.47	0.22-1.00	0.050

* Ajustado por estación del año, sexo, edad y tiempo hasta primera evaluación. ** Ajustado por edad y tiempo hasta la primera evaluación. *** Ajustado por sexo, edad y tiempo hasta primera evaluación. RR_c: Riesgo Relativo crudo. RR_a: Riesgo Relativo ajustado. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 5. Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos profundos y severidad de síndrome de Guillain Barré al alta en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2011-2015 (n=76) †.

Características	Análisis bivariado			Modelo completo*			Modelo epidemiológico**		
	RR_c	IC 95%	p	RR_a	IC 95%	p	RR_a	IC 95%	p
Estación del año									
Verano/Otoño	Ref.			Ref.					
Invierno	0.44	0.16 - 1.21	0.109	0.47	0.18 - 1.24	0.127			
Primavera	0.53	0.17 - 1.64	0.270	0.61	0.19 - 2.00	0.414			
Sexo									
Femenino	Ref.			Ref.			Ref.		
Masculino	1.92	0.50 - 7.44	0.345	1.86	0.51 - 6.81	0.346	1.71	0.44 - 6.73	0.441
Edad (en años)	1.03	1.00 - 1.05	**0.042**	1.03	1.00 - 1.05	0.070	1.03	1.00 - 1.05	0.080
Tiempo hasta primera evaluación (en días)	1.01	1.00 - 1.01	**<0.001**	1.01	1.00 - 1.01	**0.009**	1.01	1.00 - 1.01	**0.002**
Reflejos osteotendinosos profundos al ingreso									
Hiporreflexia / arreflexia	Ref.			Ref.			Ref.		
Normorreflexia	0.37	0.05 - 2.48	0.304	0.62	0.07 - 5.21	0.659	0.49	0.07 - 3.47	0.477

* Ajustado por estación del año, sexo, edad y tiempo hasta primera evaluación. ** Ajustado por sexo, edad y tiempo hasta primera evaluación. † No se presenta el modelo parsimónico debido a que ninguna variable presentó valores significativos. RR_c: Riesgo Relativo crudo. RR_a: Riesgo Relativo ajustado. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

3.4. DISCUSIÓN

Este estudio encontró que los pacientes que manifestaron ROP normales al ingreso presentaron alrededor de la mitad del riesgo de desarrollar cuadros moderados a severos de SGB (puntajes en la escala de Hughes de 4 puntos o más) durante el nadir en comparación a los pacientes con ROP disminuidos o abolidos al ingreso, pero no encontró diferencias significativas de severidad al alta, pese a que seguían el mismo patrón. Este resultado puede estar asociado a una mayor frecuencia de SGB de subtipo AMAN en nuestra población; como fue reportado por Ramos y colaboradores, que analizó a un grupo de pacientes con SGB en el último brote del 2019 (62).

En estos pacientes ocurren dos sucesos que pueden explicar el impacto en la severidad de SGB: 1) pese a presentar inicialmente normorreflexia, la mayoría de pacientes con SGB desarrollarán hiporreflexia en alguna etapa de la enfermedad (8), y 2) aquellos con subtipo AMAN presentan una progresión más rápida hacia el nadir. Es por ello que, si un paciente con AMAN es detectado cuando ya presenta hiporreflexia tendrá menor tiempo para recibir tratamiento oportuno que impida desarrollar un cuadro más severo al nadir. Esta diferencia es independiente de la edad del paciente y, aparentemente, también al tiempo entre el inicio de síntomas y la primera atención, este último dato puede deberse a una baja potencia del estudio para detectar diferencias entre los tiempos de primera atención.

En cuanto al impacto en la severidad al alta, la potencia de nuestro estudio para este resultado es muy bajo (14.7%) lo que podría explicar que no hayamos encontrado diferencias significativas pese a ver diferencias entre los porcentajes de cuadros severos entre el grupo con normorreflexia (10.0%) e hiporreflexia/arreflexia (27.3%).

Nuestro estudio no encontró diferencias significativas en la ocurrencia de casos moderados a severos de SGB durante el nadir ni al alta (severidad 4 o más en la escala de Hughes) entre estaciones, pese a que, en los análisis preliminares si hallamos diferencias. La falta de significancia podría ser explicada por una baja potencia estadística para evaluar esta variable (45.1%), y esto es debido a un

tamaño de muestra pequeño propio a una enfermedad poco diagnosticada como Síndrome de Guillain Barré.

Tomando en cuenta lo antes mencionado, la mayor ocurrencia de casos moderados a severo en las estaciones de verano y otoño podrían relacionarse a casos asociados a infecciones gastrointestinales, más comunes en el subtipo AMAN cuyo curso es más severo según algunos estudios (3).

Pese a que no encontramos diferencias significativas en la existencia de antecedentes de infección (gastrointestinal o respiratoria) entre los casos leves a moderados y moderados a severos de SGB, es de destacar que, tanto al nadir como al alta, los porcentajes de antecedentes de infección gastrointestinales son mayores entre los casos moderados a severos que entre los leves a moderados.

Nuevamente, esto nos dirige a una posible mayor casuística de SGB de subtipo AMAN y específicamente casos de infección por *Campilobacter jejuni* del que conocemos fue responsable del último brote de SGB en nuestro país (62). Sin embargo, debemos recordar que los antecedentes epidemiológicos fueron recolectados por autoreporte lo que podría generar una subestimación de casos por sesgo de memoria.

El porcentaje de pacientes con SGB y ROP normales al ingreso encontrados en nuestro estudio (13.2%) es ligeramente superior a lo reportado por Yuki et al en Japón (10.0%) y Fokke et al en Países Bajos (9.0%), y cerca del doble de lo reportado por Apaza en nuestro país (6.3%) (8,9,28). Cabe destacar, que a diferencia de lo reportado por Ramos et al respecto al brote de SGB del 2019 donde reportan un porcentaje claramente mayor de casos del subtipo AMAN, Apaza reportó que la mayoría de casos en su estudio era del subtipo AIDP (28,62).

Dado que, por lo explicado en párrafos anteriores, sospechamos que en nuestro estudio existe un mayor porcentaje de casos AMAN, era esperable que los valores difieran de lo reportado por Apaza.

En cuanto a estacionalidad, nuestros hallazgos son compatibles con lo encontrado por Munayco et al que reportaron mayor ocurrencia de casos de SGB

en el Perú durante los primeros meses del año aunque, al igual que nosotros, no encontró una diferencia significativa (16).

Finalmente, nuestro resultado respecto a antecedente de infección gastrointestinal (32.9%) difiere de lo reportado en la literatura en nuestro país. Apaza reportó solamente un 6.3% de pacientes con antecedente de infección gastrointestinal en su población de pacientes atendidos en el INCN, mientras que Ballón-Manrique et al reportaron 18.8% de pacientes con antecedentes gastrointestinales en un estudio realizado en un hospital de Lambayeque, y Ramos et al reportaron que el 65.0% de sus pacientes evaluados en el último brote de 2019 presentaban infección gastrointestinal por *Campilobacter jejuni* (28,62,63).

Cabe destacar que entre más alto era el porcentaje de pacientes con antecedentes de infección gastrointestinal en la población evaluada, mayor fue el porcentaje de casos de subtipo AMAN, y estos presentan una posible explicación fisiopatológica, antes descrita, que explicaría la presencia de una asociación entre ROP al ingreso y la severidad al nadir.

La principal limitación de nuestro estudio radica en la falta de potencia estadística, lo que se reflejó en la incapacidad para poder encontrar diferencias al evaluar la asociación entre ROP y severidad al alta cuya potencia estadística a posteriori fue de 14.7%. Esto también afecto a otras covariables de interés como el antecedente de infección gastrointestinal (19.0%) y, en menor medida, la estacionalidad (45.1%). Pese a ello, las tendencias encontradas nos pueden dar una aproximación a la realidad aún si no encuentran una diferencia estadísticamente significativa.

Otra limitación fue la exclusión de pacientes dentro del estudio debido a que en la base original no se logró obtener la información sobre ellos, afortunadamente este criterio de exclusión fue mínimo dentro de la base por lo que no impacta significativamente en la consistencia de los resultados.

Finalmente, el sesgo de Bergson es una limitación inherente al trabajo con datos de un centro hospitalario, pese a ello, el hospital Dos de Mayo era, en el

periodo previo a la ocurrencia de los brotes del 2018 y 2019, uno de los principales centros de referencia para pacientes con SGB del país por lo que puede ser visto como una buena aproximación a la realidad del SGB en la Costa centro del país en ese periodo de tiempo.

Cabe destacar de nuestro estudio que es una buena aproximación a la realidad del SGB previa a la ocurrencia de los brotes del 2018 y 2019 lo que permite tomarlo como línea de base para otros estudios que deseen comparar como afectaron los brotes a la dinámica de esta patología en nuestro país. Más aún, encontrar una asociación entre normoreflexia al ingreso y una menor severidad de los cuadros de SGB al nadir podrían permitir replantear los protocolos de manejo de la enfermedad con lo que se podría reducir la presencia de secuelas en pacientes con SGB.

Por otro lado, este estudio es un buen punto de inicio para una mayor exploración del SGB en el Perú buscando alcanzar un mejor manejo de los pacientes que desarrollen esta enfermedad y evitar secuelas a largo plazo que impacten en el desarrollo laboral y personal de los afectados.

3.5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

C1. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre que presentan reflejos osteotendinosos profundos normales al ingreso hospitalario presentan al menos la mitad de riesgo de desarrollar cuadros de enfermedad moderados a severos (puntaje >4 en la escala de Hughes|) durante el nadir en comparación a los pacientes con reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o abolidos al ingreso, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

C2. No se encontró asociación entre la presencia de los reflejos osteotendinosos profundos normales o aumentados al ingreso hospitalario, en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, y el nivel de severidad de la enfermedad al momento del alta hospitalaria, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

C3. El 13.2% de pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barré, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) durante los años 2011 a 2015, presentaron reflejos osteotendinosos profundos normales al ingreso hospitalario.

C4. Aproximadamente 4 de cada 5 pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre presentaron cuadros moderados a severos (puntaje >4 en la escala de Hughes) al nadir, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

C5. Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre presentaron cuadros moderados a severos (puntaje >4 en la escala de Hughes) al momento del alta hospitalaria, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) entre los años 2011 a 2015.

C6. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) durante los años 2011 a 2015, presentan características sociodemográficas similares independientemente del grado de severidad de SGB que presenten al nadir y al alta.

C7. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) durante los años 2011 a 2015, que desarrollaron la enfermedad durante el verano/otoño, antecedente de infección respiratoria y antecedente de infección gastrointestinal presentaron mayor porcentaje de cuadros moderados a severos (puntaje >4 en la escala de Hughes), durante el nadir, en comparación a aquellos que lo desarrollaron en otras estaciones del año; sin embargo, esta asociación no fue significativa.

C8. Los pacientes diagnosticados con Síndrome de Guillain Barre, en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú) durante los años 2011 a 2015, presentaron un promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera evaluación clínica similar independientemente del nivel de severidad del SGB tanto al nadir como al alta.

RECOMENDACIONES

Es necesario generar más investigaciones respecto al síndrome de Guillain Barré en nuestro país dado que es probable que en el mediano plazo presentemos nuevos brotes de esta enfermedad.

Consolidar los datos nacionales sobre esta patología en una gran base única permitiría determinar patrones de esta enfermedad útiles para que el estado dedique de forma más eficiente los recursos destinados a esta. Por ejemplo, determinar con certeza zonas endémicas y ciclos de aparición de Guillain Barré permitiría gestionar capacitaciones y equipamiento necesario para combatir brotes de manera oportuna y adecuada.

Pese a que algunas evidencias laboratoriales como la disociación albumino-citológica en LCR y pruebas electrofisiológicas pueden ayudar a confirmar un cuadro de SGB, el diagnóstico oportuno continúa siendo en gran medida clínico.

En este sentido, los criterios nacionales para la definición de caso sospechoso de SGB continúa siendo muy restrictivo y estarían dejando fuera aproximadamente a 1 de cada 10 pacientes con SGB al exigir hiporreflexia y parálisis como criterio básico de diagnóstico. Estos criterios deberían ser revisados con el fin de detectar los casos en estadios tempranos de la enfermedad reduciendo así la morbilidad asociada a estos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717–27.

2. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. Brain. 2018;141(10):2866–77.

3. Dourado M, Félix R, da Silva W, Queiroz J, JEronimo S. Clinical characteristics of Guillain – Barre syndrome in a tropical country : a Brazilian experience. Acta Neurol Scand. 2012;125:47–53.

4. Al-Hakem H, Sindrup SH, Andersen H, de la Cour CD, Lassen LL, van den Berg B, et al. Guillain–Barré syndrome in Denmark: a population-based study on epidemiology, diagnosis and clinical severity. J Neurol [Internet]. 2019 Feb 7;266(2):440–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9151-x

5. Estridge R, Iskander M. Understanding Guillain-Barré syndrome. J Am Acad Physician Assist [Internet]. 2015 Jul;28(7):19–22. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01720610-201507000-00004

6. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain – Barré syndrome and Fisher syndrome : Case definitions and guidelines for collection , analysis , and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2011;29(2011):599–612.

7. Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barre Syndrome. Ann Neurol [Internet]. 1978 Jun;3(6):565–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/677829

8. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain–Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. J Neurol [Internet]. 2012 Jun 6;259(6):1181–90. Available from:

http://link.springer.com/10.1007/s00415-011-6330-4

9. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. Brain [Internet]. 2014;137(1):33–43. Available from: https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awt285

10. Esposito S, Longo MR. Guillain–Barré syndrome. Autoimmun Rev [Internet]. 2017;16(1):96–101. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.022

11. Baheti NN, Manuel D, Shinde PD, Radhakrishnan A, Nair M. Hyperreflexic Guillain-Barré syndrome. Ann Indian Acad Neurol. 2010;13(4):305–7.

12. Gupta PK, Singhi P, Singhi S, Kasinathan A, Sankhyan N. How Different is AMAN from AIDP in Childhood GBS? A Prospective Study from North India. Indian J Pediatr. 2019;86(4):329–34.

13. Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N. Hyperreflexia in Guillain-Barré syndrome: Relation with acute motor axonal neuropathy and anti-GM1 antibody. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(2):180–4.

14. INCN. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del paciente con Síndrome de Guillain Barre. Lima, Perú; 2018. (Guia en Versión Extensa).

15. CDC Perú. Sala situacional de la vigilancia epidemiológica de Síndrome de Guillain Barré [Internet]. Lima, Perú; 2020 [cited 2020 Jan 12]. Available from: http://www.dge.gob.pe/salasituacional/sala/index/SALA_VIGILA/141

16. Munayco C V, Soto Cabezas MG, Reyes MF, Arica Gutiérrez JA, Napanga Saldaña O. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2019 Mar 20;36(1):10. Available from: https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3729

17. CDC Perú. Alerta Epidemiológica: Incremento de casos de síndrome de Guillain Barré en varias regiones del país [Internet]. Lima, Perú; 2019. Available from: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/alertas/2019/AE011.pdf

18. CDC Perú. Alerta epidemiológica: Notificación inmediata de casos Síndrome de Guillain Barré, Parálisis Flácida y otros de síndrome neurológicos agudos en el Perú [Internet]. Lima, Perú; 2018. Available from: http://www.incn.gob.pe/index.php/component/content/article/30-epidemiolo/455-alertas-epidemiologicas

19. Pimentel P, Mendoza A, Acosta J, Quispe A, Araujo R, Ospina E, et al. Revisión Rápida sobre el síndrome de Guillain-Barré. Lima, Perú; 2018.

20. CDC Perú. Protocolo Sanitario de Urgencia para la Vigilancia del Síndrome Guillain Barré [Internet]. Lima, Perú; 2016. Available from: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/192320-0025-2016-sa-dvm-sp

21. Guzmán J, Marín A, Huaroto L, Concha GJ, Huaringa JG, Montes JM, et al. Guía Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de personas con síndrome de Guillain Barré. Lima, Perú, Perú; 2019. (Versión Extensa y anexos).

22. Chevret S, Hughes RAC, Annane D, Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, et al. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Annane D, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Feb;2(02):27. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001798

23. Hughes RAC, Swan A V, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 Sep;9(9):19. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002063.pub6

24. Pryor W, Freiman J. Guillain Barré Syndrome associated with Campylobacter infection. Aust N Z J Med [Internet]. 1984 Oct;14(5):687–8. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-5994.1984.tb05033.x

25. Podnar S, Vodušek DB. Hyperreflexia in a patient with motor axonal Guillain-Barré syndrome. Eur J Neurol. 2000;7(6):727–30.

26. Kuwabara S, Nakata M, Sung JY, Mori M, Kato N, Hattori T, et al. Hyperreflexia in axonal Guillain-Barré syndrome subsequent to Campylobacter jejuni enteritis. J Neurol Sci. 2002;199(1–2):89–92.

27. Tellier S, Gerdelat-Mas A, Karsenty C, Cancès C, Tison C, Chaix Y, et al. Un cas pédiatrique de syndrome de Guillain-Barré à réflexes conservés. Arch Pediatr. 2012;19(1):51–4.

28. Apaza Nina EL. Características clínicas y electrofisiológicas del Síndrome de Guillain Barré en el Instituto Nacional de Ciencia Neurológicas, 2008-2012. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.

29. Tosun A, Dursun Ş, Akyildiz UO, Oktay S, Tataroǂlu C. Acute motor-sensory axonal neuropathy with hyperreflexia in Guillain-Barré syndrome. J Child Neurol. 2015;30(5):637–40.

30. Sandhu P, Dhanju A, Singh I, Rajput S. Guillain-Barre syndrome with preserved reflexes and normal cerebrospinal fluid: a case study. Int J Adv Med. 2014;1(3):285.

31. Kotan D. hyperreflexia in acute motor axonal neuropathy. turk J Phys Med Rehab. 2016;62(1):79–82.

32. Papathanasiou A, Markakis I. Clinical Heterogeneity of Guillain-Barré Syndrome in the Emergency Department: Impact on Clinical Outcome. Case Rep Emerg Med. 2016;2016:1–3.

33. Velasquez V. Características clínico-epidemiológicas asociadas con resultados al alta hospitalaria en pacientes con síndrome de Guillain-Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2020.

34. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014;10(8):469–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121

35. Bölükbaşi F, Ersen GG, Gündüz A, Karaali-Savrun F, Yazici S, Uzun N, et al. Guillain-barré syndrome and its variants: Clinical course and prognostic factors. Noropsikiyatri Ars [Internet]. 2019 Sep;56(1):71–4. Available from: http://www.noropsikiyatriarsivi.com/crossref?doi=10.5152/npa.2017.18091

36. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. Neuroepidemiology. 2009;32(2):150–63.

37. Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A, Tozan Y. Incidence of Guillain-BarréSyndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015-2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2019;13(8):e0007622. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007622

38. Guimaraes MS, Dozzi SM, Alves de Siqueira A, Waleska. Epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome in São Paulo, Brazil. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2004 Mar;62(1):33–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2004000100006&lng=en&tlng=en

39. Rivera-Lillo G, Torres-Castro R, Burgos PI, Varas-Díaz G, Vera-Uribe R, Puppo H, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Chile: a population-based study. J Peripher Nerv Syst [Internet]. 2016;21(4):339–44. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/jns.12182

40. INEI. Día Mundial de la Población [Internet]. Lima, Perú; 2019. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1671/libro.pdf

41. De la O-Peña D, Robles-Figueroa M, Chavez-Pena Q, Bedolla-Barajas M. Características del síndrome de Guillain-Barré en adultos: resultados de un hospital universitario. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2015;53(6):678–85. Available from: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/vi

ew/97/256

42. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence. Lancet Glob Heal [Internet]. 2020;4422(20):2–3. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5

43. Webb AJS, Brain SAE, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2015 Nov;86(11):1196–201. Available from: http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-309056

44. Naik GS, Meena A, Reddy BK, Mridula RK, Jabeen SA, Borgohain R. Anti-ganglioside antibodies profile in guillain-barré syndrome: Correlation with clinical features, electrophysiological pattern, and outcome. Neurol India [Internet]. 2017;65(5):1001. Available from: http://www.neurologyindia.com/text.asp?2017/65/5/1001/214034

45. Uncini A. Guillain-Barré syndrome: What have we learnt during one century? A personal historical perspective. Rev Neurol (Paris) [Internet]. 2016 Oct;172(10):632–44. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378716301229

46. Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. Mayo Clin Proc [Internet]. 2017 Mar;92(3):467–79. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619616308187

47. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1990;27(1 S):S21–4.

48. WHO. Identificación y tratamiento del síndrome de Guillain- Barré en el contexto del brote de virus de Zika Orientación provisional. Ginebra; 2016.

49. 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 [Internet]. 2011 Dec;29(52):9697–701. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X11015787

50. Lehmann HC, Köhne A, Zu Hörste GM, Kieseier BC. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Germany. Vol. 12, Journal of the Peripheral Nervous System. 2007. p. 285.

51. McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Griffin JW, Li CY, Bai AY, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. Lancet [Internet]. 1991 Sep;338(8767):593–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1679153

52. Reboredo-García D, Gonzales-Vargas P, Salgado-Calderón I. Síndrome de Guillain-Barré : viejos y nuevos conceptos. Med Int Méx. 2018;34(1):72–81.

53. Yuki N, Hartung H. Guillain–Barré Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2012 Jun 14;366(24):2294–304. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1114525

54. van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan A V., van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol. 2007;6(7):589–94.

55. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. J Rehabil Med. 2008;40(8):665–71.

56. Hughes RACC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled Trial of Prednisolone in Acute Polyneuropathy. Lancet. 1978;312(8093):750–3.

57. Nick JM. Deep tendon reflexes: the what, why, where, and how of tapping. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs [Internet]. 2003 May 1 [cited 2020 Apr 11];32(3):297–306. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0884217515340636

58. Lees AJ, Hurwitz B. Testing the reflexes. BMJ [Internet]. 2019 Aug 14 [cited

2020 Apr 11];366:l4830. Available from: http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4830

59. Hallett M. Ninds myotatic reflex scale. Neurology. 1993;43(12):2723.

60. Stam J, van Crevel H. Reliability of the clinical and electromyographic examination of tendon reflexes. J Neurol. 1990 Nov;237(7):427–31.

61. Manschot S, van Passel L, Buskens E, Algra A, van Gijn J. Mayo and NINDS scales for assessment of tendon reflexes: between observer agreement and implications for communication. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2020 Apr 22];64(2):253–5. Available from: http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.64.2.253

62. Ramos AP, Leonhard SE, Halstead SK, Cuba MA, Castañeda CC, Dioses JA, et al. Guillain-Barré Syndrome Outbreak in Peru 2019 Associated With Campylobacter jejuni Infection. Neurol Neuroimmunol neuroinflammation [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Feb 15];8(2). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33547152

63. Ballón-Manrique B, Campos-Ramos N. Características clínicas y paraclínicas del Síndrome de Guillain-Barré en el Hospital Regional Lambayeque. Clinical and paraclinics features of Guillain-Barré syndrome at the Regional Lambayeque Hospital. Rev Neuropsiquiatr. 2017;80(1):22–6.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios diagnósticos para Síndrome de Guillain Barré sugeridos por Asbury (1990)
Características requeridas para el diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré 1. Debilidad progresiva en más de un miembro 2. Arreflexia universal o arreflexia distal + hiporreflexia proximal en presencia de otras características que sustenten el diagnóstico
Características que refuerzan el diagnóstico **A. Características clínicas** 1. Progresión de signos y síntomas rápida hasta la 4ta semana de enfermedad 2. Compromiso relativamente simétrico 3. Signos o síntomas sensoriales leves 4. Compromiso de nervios craneales (especialmente debilidad muscular facial bilateral) 5. Recuperación entre dos o cuatro semanas después de detenerse la progresión 6. Presencia de disfunción autonómica 7. Ausencia de fiebre al inicio de síntomas neuríticos • **Variantes** 1. Fiebre al inicio de síntomas neuríticos 2. Disminución sensorial severa asociada a dolor 3. Progresión más allá de la 4ta semana 4. Cese de progresión sin recuperación o con déficit mayor residual permanente 5. Disfunción esfinteriana (generalmente de vejiga) 6. Compromiso de sistema nervioso central **B. Características en líquido cefalorraquídeo (LCR)** 1. Presencia de proteínas en LCR después de la primera semana de enfermedad 2. Presencia de 10 o menos leucocitos mononucleares por metro cubico en LCR • **Variantes** 1. Ausencia de aumento de proteínas en el periodo de 1 a 10 semanas posterior a la presentación de los síntomas (raro) 2. Conteo de 11 a 50 leucocitos mononucleares por metro cubico en LCR **C. Características electrodiagnósticas** 1. Evidencia de disminución de conducción nerviosa o bloqueo de conducción en algún momento de la enfermedad
Características que hacen dudar del diagnóstico 1. Marcada persistente asimetría de la debilidad 2. Persistente disfunción de vejiga o intestino 3. Disfunción de vejiga o intestino al inicio 4. Más de 50 leucocitos mononucleares por metro cubico en LCR 5. Presencia de polimorfonucleares en LCR 6. Nivel sensorial agudo
Características que descartan el diagnóstico 1. Historia reciente de abuso de hexacarbono 2. Metabolismo anormal de la porfirina 3. Historial o hallazgo de una infección diftérica reciente 4. Características clínicas compatibles con neuropatía por plomo y evidencia de intoxicación 5. Aparición de síndrome puramente sensorial 6. Diagnóstico definitivo de una afección como: poliomielitis, botulismo, parálisis histérica o neuropatía tóxica
Criterios electrodiagnósticos propuestos para AIDP (al menos 3 de los 4 criterios) 1. Bloqueo de conducción o dispersión temporal anormal en uno o más nervios motores 2. Latencia motora distal prolongada en dos o más nervios 3. Velocidad de conducción nerviosa disminuida en dos o más nervios 4. Ausencia de onda F o latencia de onda F mínima incrementada en dos o más nervios motores

Adaptación de: Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1990;27(1 S):S21–4.

Anexo 2. Criterios de Brighton para definición de caso de Síndrome de Guillain Barré (2011)

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
Debilidad bilateral y flácida de los miembros + Reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o ausentes en los miembros paréticos + enfermedad monofásica con evolución de 12 horas a 28 días entre inicio y nadir seguido de meseta clínica + Ausencia de diagnóstico alternativo que justifique la debilidad + Disociación albúmino-citológica (proteínas en LCR mayor a lo normal y leucocitos en LCR <50 células por µl + Electrofisiología compatible con Síndrome de Guillain Barré	Debilidad bilateral y flácida de los miembros + Reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o ausentes en los miembros paréticos + enfermedad monofásica con evolución de 12 horas a 28 días entre inicio y nadir seguido de meseta clínica + Ausencia de diagnóstico alternativo que justifique la debilidad + Leucocitos en LCR < 50 células por µl (con o sin elevación de proteínas) **O** Electrofisiología compatible con Síndrome de Guillain Barré (si no se cuenta con resultados de análisis de LCR)	Debilidad bilateral y flácida de los miembros + Reflejos osteotendinosos profundos disminuidos o ausentes en los miembros paréticos + enfermedad monofásica con evolución de 12 horas a 28 días entre inicio y nadir seguido de meseta clínica + Ausencia de diagnóstico alternativo que justifique la debilidad

Adaptado de: WHO. Identificación y tratamiento del síndrome de Guillain Barré en el contexto del brote de virus de Zika Orientación provisional. Ginebra; 2016.

Anexo 3. Subtipos de Síndrome de Guillain Barré, características clínicas y anticuerpos relevantes

Subtipo de SGB	Características clínicas principales	Hallazgos electrofisiológicos	Anticuerpos*
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	Síndrome de Guillain Barré sensorio motor, a menudo combinado con déficits de nervios craneales y frecuentemente disfunciones autonómicas	Polineuropatía desmielinizante	Variados †
Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)	Síndrome de Guillain Barré motor puro, nervios craneales raramente afectados	Polineuropatía axonal, potencial de acción sensorial normal	GM1a, GM1b, GD1a, GalNAc- GD1a
Neuropatía axonal sensorio motora aguda (AMSAN)	Se asemeja al AMAN severo, pero las fibras sensoriales están afectadas, lo que lleva a déficits sensoriales	Polineuropatía axonal, potencial de acción sensorial reducida o ausente	GM1, GD1a
Variante faríngeo-cervical braquial	Prominente debilidad muscular orofaríngea, facial, de cuello y hombros	Hallazgos normales en la mayoría de pacientes, en ocasiones patrones anormales en brazos, en su mayoría patrón axonal	GT1a>GQ1b>>GD1a
Síndrome de Miller Fisher	Ataxia, oftalmología, arreflexia	Patrón normal en la mayoría de pacientes, cambios discretos en la conducción sensorial o reflejo-H puede estar presente	GQ1b, GT1a

* Los anticuerpos son predominantemente IgG, pero también se han hallado anticuerpos IgM e IgA.
† La asociación entre Síndrome de Guillain Barré (SGB) y su rol en la patogénesis es desconocido.
Adaptado de: Van Den Berg B, et al. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Vol. 10, Nature Reviews Neurology. 2014. p. 469–82.

Anexo 4. Escalas de valoración de compromiso motor usados en SGB

Anexo 4a. Escala de fuerza del Medical Research Council (MRC) (1976) *	
0	Sin contracción
1	Fasciculación o rastro de contracción
2	Movimiento activo que no vence la gravedad
3	Movimiento activo que vence la gravedad
4	Movimiento activo que vence la gravedad y resistencia
5	Fuerza normal
Anexo 4b. Escala de discapacidad del síndrome de Guillain-Barré (2007) **	
0	Persona sana
1	Síntomas mínimos, capaz de correr
2	Capaz de caminar 10 metros sin ayuda, pero incapaz de correr
3	Capaz de caminar 10 metros con ayuda
4	Confinado a cama o silla de ruedas
5	Requiere asistencia ventilatoria al menor una parte del día
6	Muerto

* **Adaptado de:** Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. J Rehabil Med. 2008;40(8):665–71.

** **Adaptado de:** van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan A V., van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol. 2007;6(7):589–94.

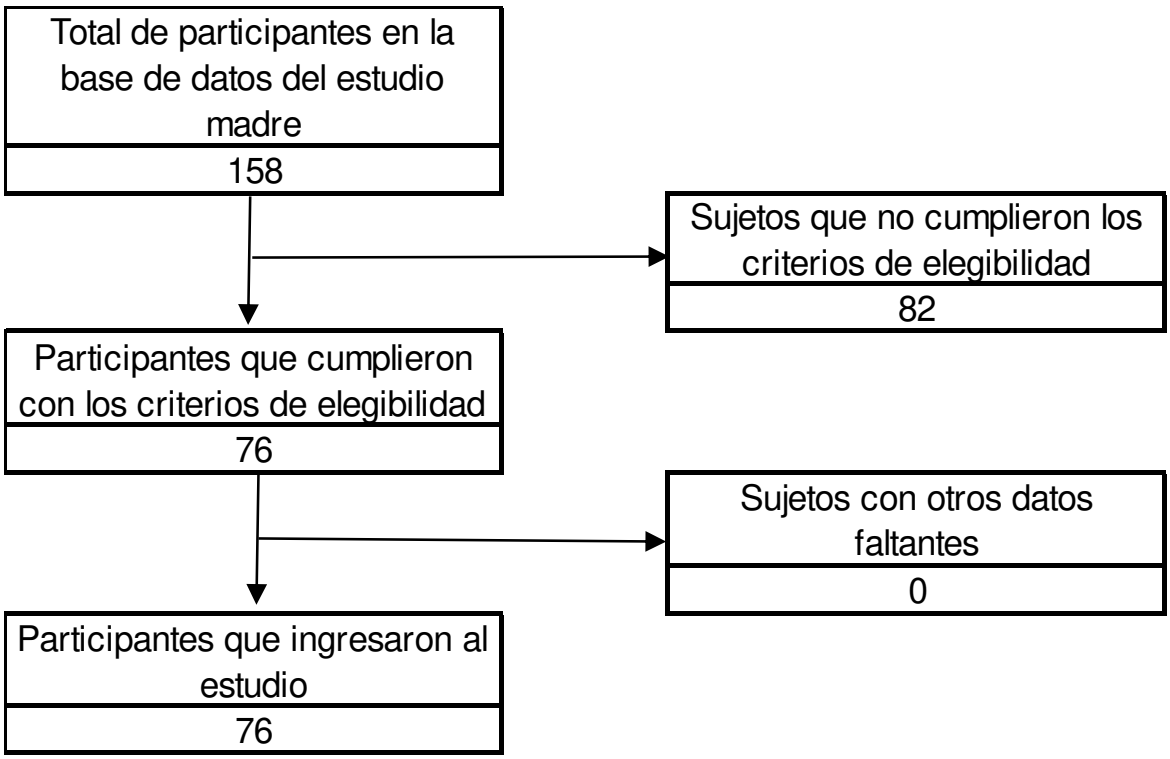
Anexo 5. Escalas de evaluación de reflejos osteotendinosos más utilizados.

Tipo de escala	Puntuación	Descripción
Escala de la Clínica Mayo	-4	ausente
	-3	apenas generado
	-2	bajo
	-1	moderadamente bajo
	0	normal
	+1	enérgico
	+2	muy enérgico
	+3	clonus extinguible
	+4	clonus continuo
Escala NINDS	0	ausencia de reflejo
	+1	reflejo leve, menos de lo normal
	+2	reflejo en la mitad inferior del rango normal
	+3	reflejo en la mitad superior del rango normal
	+4	reflejo aumentado más de lo normal

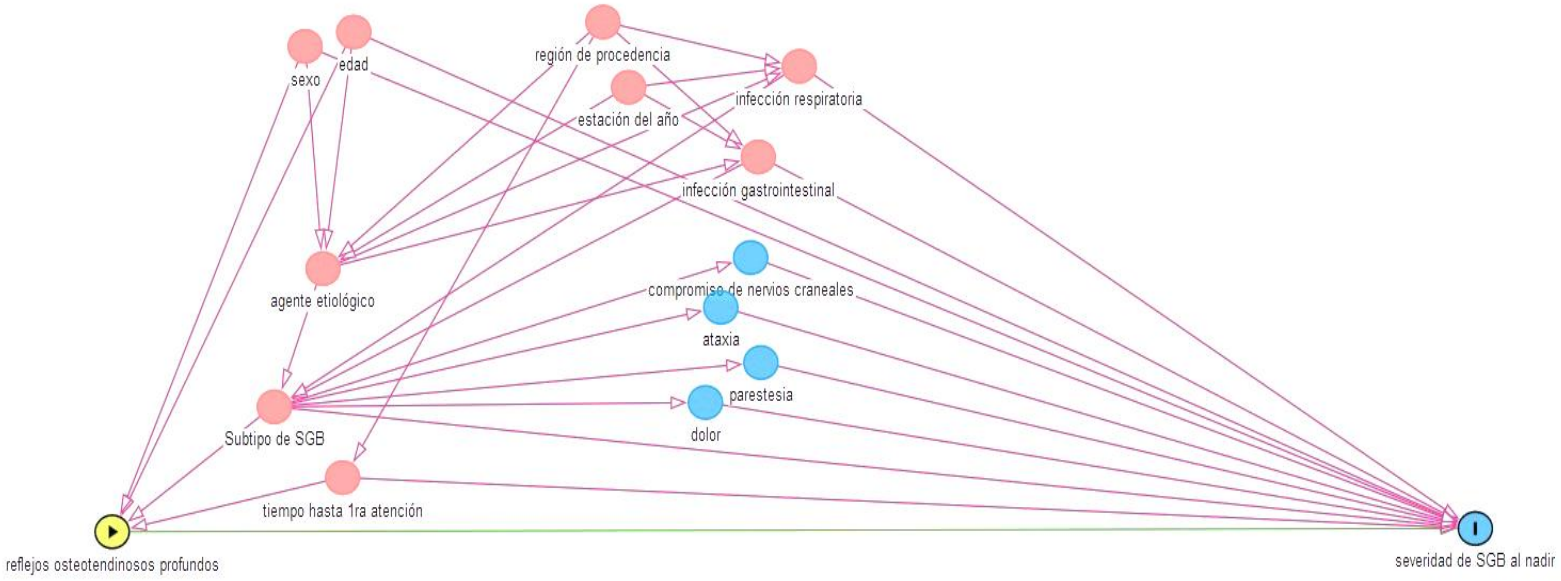
NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke scale

Adaptado de: Manschot S, Van Passel L, Buskens E, Algra A, Van Gijn J. Mayo and NINDS scales for assessment of tendon reflexes: Between observer agreement and implications for communication. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 feb 1;64(2):253–5.

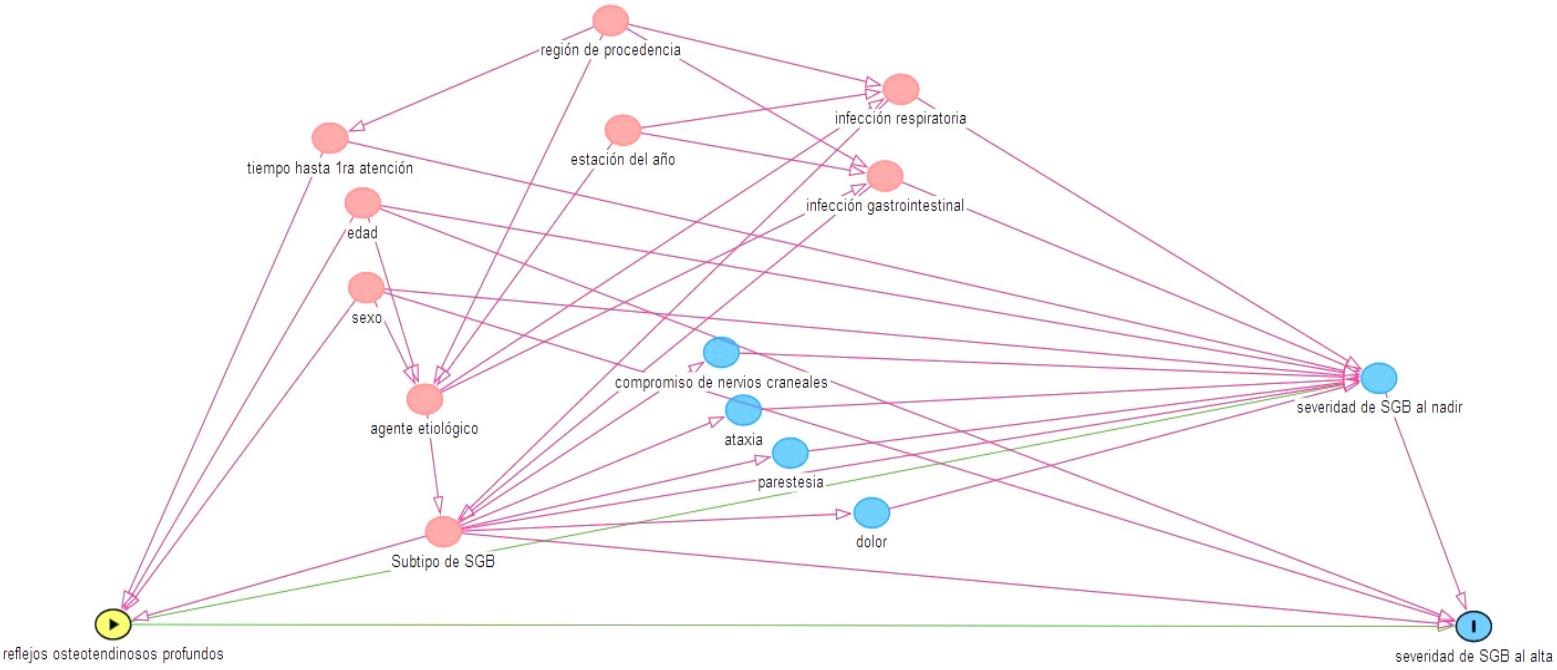
Anexo 6: Flujograma de selección de participantes del estudio



Anexo 7a. Grafo Acíclico Dirigido (DAG) para cálculo de conjunto mínimo ajustable de la relación ROP-severidad de SGB al nadir



Anexo 7b. Grafo Acíclico Dirigido (DAG) para cálculo de conjunto mínimo ajustable de la relación ROP-severidad de SGB al nadir



Anexo 8. Aprobación del comité de ética en investigación

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina
Comité de Ética en Investigación

ACTA DE EVALUACIÓN ÉTICA DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN
(AEE-CEI)

CÓDIGO DE ESTUDIO N°: 0072

En Lima, a los doce días del mes de febrero de 2021, en Sesión del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN, previa evaluación del Proyecto de Tesis de Pregrado titulado: "Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos y grado de severidad del síndrome de Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos De Mayo, Perú 2011-2015" y presentado por Armando Martin Pezo Pezo con Código de Matrícula N°: 12010029 de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina.

ACUERDA:

Dar por **APROBADO** dicho Proyecto, considerando que se ha cumplido satisfactoriamente con las recomendaciones Metodológicas y Éticas para la investigación en seres humanos y/o en animales de laboratorio.

Lima, 27 de febrero de 2021

Dr. Henry Guija Guerra
PRESIDENTE DEL CEI

Anexo 9. Cesión de base de datos del estudio primario

Cesión de base de datos

Yo, **Víctor Andrés Velásquez Rimachi**, identificado con DNI 70818329, investigador principal del estudio "**Características Epidemiológicas, clínicas y electrofisiológicas del síndrome de Guillain-Barré en un hospital de tercer nivel entre 2013-2016, Lima-Perú**", cedo el uso de la base de datos de dicho estudio a **Armando Martin Pezo Pezo**, identificado con DNI **70435988**, para el desarrollo de los objetivos del estudio "**Asociación entre compromiso de reflejos osteotendinosos y grado de severidad del síndrome de Guillain Barré en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Perú 2011-2015**".

Víctor Andrés Velásquez Rimachi

Lima, 13 de diciembre de 2020