

**FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ DURANTE UNA EPIDEMIA DE ZIKA EN
COLOMBIA 2016-2019**

JONATHAN URREGO VICTORIA
Medico internista intensivista

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el titulo de

Magister en Epidemiologia

Directora

LYDA OSORIO MD, PhD

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PUBLICA
MAESTRÍA EPIDEMIOLOGIA
SANTIAGO DE CALI**

2020

NOTA DE ACEPTACION

Firma del Presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Santiago de Cali, Diciembre 2020

RECONOCIMIENTO Y AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por todo el apoyo incondicional

A mis compañeros de trabajo por su apoyo y comprensión

A todos mis profesores de la Escuela de Salud Pública por hacer parte de mi formación

A la profesora Lyda Osorio por su infinita paciencia, apoyo y guía

TABLA DE CONTENIDO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
2. ESTADO DEL ARTE	11
2.1. Generalidades del SGB	11
2.2. Factores pronósticos en SGB	13
3. MARCO TEORICO	15
4. OBJETIVOS	20
4.1. OBJETIVO GENERAL	20
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5. METODOLOGIA	20
5.1. Tipo de estudio	20
5.2. Población de estudio	21
5.2.1. Criterios de inclusión	21
5.2.2. Criterios de exclusión	21
5.3. Tamaño de la muestra y muestreo	22
5.4. Variables	23
5.4.1. Variable Dependiente	23
5.4.2. Variables independientes	23
5.5. Recolección de información	25
5.6. Análisis estadístico	26
6. CONSIDERACIONES ETICAS	27
7. RESULTADOS	27
7.1. Caracterización de los pacientes con SGB	27
7.2. Compromiso neurológico temprano	32
8. DISCUSION	39
8.1. Hallazgos principales	39
8.2. Otros hallazgos	41
8.3. Fortalezas y limitaciones	42
8.4. Implicaciones en clínica y salud pública	43
9. CONCLUSIONES	43
10. REFERENCIAS	45

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Escala de Rankin (**Pagina 16**)

TABLA 2. Criterios diagnósticos de Brighton (**Pagina 22**)

TABLA 3. Características socio-demográficas y clínicas (**Pagina 30**)

TABLA 4. Compromiso neurológico temprano en los pacientes con SGB (**Pagina 33**)

TABLA 5. Análisis bivariado de factores asociados con compromiso neurológico grave (**Pagina 33**)

TABLA 6. Análisis bivariado de factores asociados con patrón de evolución neurológica estacionario o de empeoramiento (**Pagina 36**)

TABLA 7. Análisis multivariado de factores asociados con compromiso neurológico grave (**Pagina 38**)

TABLA 8. Análisis multivariado de factores asociados con evolución neurológica de empeoramiento o estacionario en Rankin (**Pagina 39**)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Modelo teórico de los factores asociados a pobre pronóstico neurológico del SGB a la 4 semana (**Página 19**)

FIGURA 2. Diagrama de flujo de selección de participantes (**Página 28**)

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Guillain Barré (SGB) es la neuropatía paralítica aguda más común alrededor de todo el mundo. Es una entidad autoinmune que se ha relacionado con agentes infecciosos bacterianos o virales. Hay evidencia que sugiere que el SGB asociado a ciertos factores como infecciones, compromiso neurológico inicial grave, compromiso de pares craneales, edad o requerimiento de ventilación mecánica posee un mayor compromiso neurológico tanto temprano como tardío. El objetivo del estudio fue determinar los factores pronósticos del compromiso neurológico a corto plazo (4 semanas del inicio de los síntomas) de los pacientes que desarrollaron SGB durante la epidemia de Zika en el 2016-2019 en Colombia.

Metodología: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con los pacientes que desarrollaron SGB en 4 ciudades colombianas entre los años 2016 al 2019. Los datos se obtuvieron del proyecto NEAS (Neurovirus Emergentes en las Américas). Se consideró variable dependiente el compromiso neurológico a las 4 semanas definido como leve con escala Rankin 0 a 3 y grave con 4 a 6. Se evaluaron como variables independientes características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. Se realizó un análisis descriptivo y posteriormente bivariado comparando cada una de las incidencias de compromiso neurológico grave, obteniendo el riesgo relativo (RR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Para el análisis multivariado se construyó un modelo de regresión logística múltiple.

Resultados: Se incluyeron un total de 56 casos reclutados entre el año 2016 y 2019, siendo de 3 hombres con SGB por cada mujer. La mediana de edad fue de 55,5 años, con rango entre 13 y 83 años. La incidencia de compromiso neurológico grave a las 4 semanas se observó en 38 pacientes que corresponde a 67.9%. En el análisis bivariado, la incidencia de compromiso neurológico grave en quienes requirieron ventilación mecánica al ingreso fue de 95,5% RR=1.90 IC95%1.34-2.70 ($p=0.0004$) y de compromiso neurológico grave inicial fue de 91.2% RR=2.86 IC95% 1.54-5.32 ($p<0.0001$). La evolución neurológica comparando el Rankin inicial de cada caso con respecto al Rankin al final del

seguimiento, fue el empeoramiento o estacionario en 31 casos que corresponde a una incidencia de 55,4%. En compromiso neurológico grave inicial fue de 67.6% RR=1.86 IC95% 1.02-3.38 (p=0.021) y en aquellos que requirieron ventilación mecánica al ingreso fue de 86.4% RR=2.44 IC95%1.50-3.97 (p=0.0002). En el análisis multivariado se encontró que el compromiso neurológico inicial grave se asoció a compromiso neurológico grave a la 4 semana OR=13.29 IC 95% 2.69-65.5 (p=0.001) y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva al ingreso se asoció con evolución neurológica de empeoramiento o estacionario a la 4 semana OR=10.41 IC 95% 2.10-51.6 (p=0.004).

Conclusiones: Se requieren intervenciones tempranas de los pacientes con SGB para disminuir el compromiso neurológico al ingreso y la necesidad de ventilación mecánica. Estudios futuros permitirán validar escalas pronósticas tempranas en SGB y de esta manera la evaluación de dichas intervenciones.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la neuropatía paralítica aguda más común y severa en todo el mundo con una incidencia mundial de alrededor de 0,4 a 3,25 casos por 100 000 personas / año. El SGB usualmente esta precedido por una infección u otro estímulo que induce una respuesta autoinmune aberrante dirigida a nervios periféricos y raíces espinales¹, el mimetismo molecular entre un microorganismo y los antígenos en nervios periféricos es claramente un mecanismo importante en el desarrollo de la enfermedad, por lo menos en los casos de la infección por *Campylobacter jejuni*^{2,3}. Otros agentes infecciosos relacionados al desarrollo de SGB incluyen el citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Adicionalmente a partir de 2015 en los países de América Latina y el caribe hubo un aumento de los casos de SGB lo cual coincidió con la epidemia de virus Zika⁴.

Bajo el término Guillain-Barré existen múltiples variantes clínicas con características propias plenamente identificadas. La forma clásica es la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda que representa el 90% de los casos. Otros subtipos como las formas axonales o el síndrome de Miller-Fisher son menos comunes¹. Por definición, la debilidad máxima se alcanza dentro de las 4 semanas. Sin embargo, en la mayoría de los casos el nadir de los síntomas se alcanza en las 2 semanas de inicio del cuadro. Es frecuente la debilidad de los músculos faciales, bulbares y respiratorio. Usualmente el pronóstico es favorable, mostrando una recuperación funcional completa o con déficit mínimos hasta en el 90% de los pacientes al año del inicio de la enfermedad. A pesar de esto, hasta el 52% de los pacientes presentan déficit neurológico considerable a largo plazo. Una de las complicaciones más graves del síndrome es la falla respiratoria que sucede alrededor del 20-30% de los casos. La tasa de mortalidad puede estar entre el 1% al 18% a pesar del manejo con plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa^{1,5}.

Diferentes trabajos han encontrado múltiples factores que influyen en el pronóstico del SGB; estos factores pueden ser de naturaleza clínica,

electrofisiológica y biológica. La edad avanzada, mayor compromiso neurológico temprano, la presencia de disfunción autonómica o algunos trastornos electrolíticos concomitantes se han asociado con mayor compromiso neurológico a largo plazo y mayor mortalidad^{5,6,7}. Se ha estudiado de manera especial la relación entre compromiso neurológico grave con requerimiento de ventilación mecánica y peor pronóstico, demostrando que los pacientes que requirieron ventilación mecánica presentaron mayor compromiso de pares craneales como también más días de estancia hospitalaria^{7,8}. Es importante mencionar que la evidencia de los factores pronósticos en SGB están basados principalmente en población caucásica o asiática, siendo poca la información existente en hispanos o latinoamericanos.

En este contexto se plantea un estudio de cohortes para determinar ¿Cuáles son los factores pronósticos asociados al compromiso neurológico a las 4 semanas de los pacientes que presentaron SGB, durante el periodo del 2016 a 2019 en Colombia? Este estudio tuvo como propósito generar nuevo conocimiento que permita entender el papel de algunos agentes infecciosos y otros factores con la severidad del SGB. Este conocimiento permitiría formular estrategias de salud pública para la prevención de mayores complicaciones neurológicas y de mayor mortalidad en las regiones donde estén presentes estos factores de mal pronóstico. Adicionalmente, se busca que este trabajo pueda contribuir al fortalecimiento de la red de investigación permanente en eventos neuroinflamatorios asociados a infecciones por arbovirus, impulsada por diferentes centros de investigación nacionales e internacionales.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. Generalidades del SGB

En 1916, George Guillain, Jean-Alexandre Barré y Andre Strohl describieron un cuadro de debilidad aguda y progresiva en las extremidades de dos soldados que examinaron en un hospital militar durante la batalla del Somme (Norte de Francia) durante la primera guerra mundial. Las características principales de este cuadro fueron una elevación aislada de proteínas sin reacción de linfocitos en el líquido cefalorraquídeo y una recuperación completa del cuadro posterior a varias semanas. En los últimos 100 años se han descrito grandes avances que han permitido entender más la patogenia y el curso de la enfermedad^{1,9}. Wiederholdt en 1964 describió 97 pacientes con el síndrome demostrando un patrón electrofisiológico de polineuropatía desmielinizante y la falta de respuesta terapéutica a los corticoides¹⁰. Kurland y colaboradores en 1976 identificó la asociación entre la vacuna de gripe porcina y el SGB¹¹. Por su parte, Feasby y colaboradores en 1986 describió los primeros casos de SGB con compromiso electrofisiológico puramente axonal¹². Para el año 1990, en China se identificó la infección de *Campylobacter jejuni* como factor asociado a polineuropatía con inicio axonal¹³. Concomitantemente en Japón, Yuki y colaboradores identificaron auto anticuerpos contra gangliósidos en neuropatías de formas axonales mediante un mecanismo específico de mimetismo molecular¹⁴.

Para el año 1985, se describió en un ensayo clínico la utilidad de la plasmaféresis para el manejo del SGB¹⁵, y posteriormente en 1992 mediante otro ensayo clínico se describió la eficacia de la inmunoglobulina humana en la reducción de días en ventilación mecánica y recuperación neurológica mas temprana^{16,17}. El diagnóstico de SGB se basa en elementos clínicos y se apoya con algunos estudios o pruebas específicas. El cuadro clínico en la mayoría de las ocasiones es típico, progresando en alrededor de 1 a 2 semanas. Los síntomas iniciales consisten en parestesias distales en extremidades, seguido de debilidad

muscular, que pueden causar dificultad para subir escaleras o levantarse de una silla, esta debilidad se hace mucho más notable 1 o 2 días después del inicio de las parestesias. La debilidad muscular es usualmente simétrica y de manera inicial con un compromiso marcado en extremidades inferiores, por lo cual se denomina como una “parálisis ascendente”. Concomitantemente hay pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos. Los músculos faciales y orofaríngeos se comprometen en el 50% de los casos y en ocasiones pueden ser la manifestación inicial¹. Las variantes de SGB son mucho más difíciles de reconocer e incluyen cuadros como el síndrome de Miller Fisher (debilidad oculomotora, ataxia y arreflexia), paraparesia pura, debilidad faríngeo-cervical-braquial bilateral, parálisis facial y polirradiculopatía lumbar bilateral¹⁸. La insuficiencia respiratoria por compromiso de los músculos de la ventilación es la complicación más grave desde el punto de vista neuromuscular. Se debe hacer una adecuada evaluación clínica y monitorización continua de esta condición, ya que pacientes que aparentan estar estables pueden desarrollarla rápidamente o presentar paro respiratorio¹⁹. Otra manifestación grave del SGB y que puede ser potencialmente fatal es el compromiso del sistema nervioso autónomo, causando disautonomías. Esta es reconocida por la presencia de fluctuaciones extremas de la presión arterial, arritmias cardíacas, hipersecreciones de la vía respiratoria, disfunción de tracto gastrointestinal o disfunción vesical^{20,21}.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) es una de las pruebas que se pueden realizar para orientar el diagnóstico. De manera típica en el LCR se describe un aumento de los niveles de proteínas con un conteo celular de blancos normal (disociación albuminocitológica), aunque estos cambios pueden estar ausentes en los primeros días de inicio del cuadro clínico²². En el estudio electrofisiológico el hallazgo de una disminución de las velocidades o ausencia de neuroconducción son indicativos de un proceso desmielinizante. Otros hallazgos en el estudio electrofisiológico sugestivos de SGB son aumento de las latencias distales y ausencia de ondas F^{23,24}.

Las estrategias de manejo para el SGB consisten en medidas generales y el

tratamiento inmune específico. Dentro de las estrategias generales se incluyen los cuidados de enfermería, medidas preventivas como tromboprolifaxis, cabecera elevada para prevención de bronco aspiración y movilización frecuente para la prevención de úlceras de presión. Adicionalmente, los pacientes requieren una evaluación específica para determinar compromiso de los músculos de la deglución²⁵. En cuanto a la inmunoterapia se cuentan con dos estrategias de manejo: La plasmaféresis y la aplicación intravenosa de inmunoglobulina. Ambas modalidades de manejo han demostrado proveer una recuperación neurológica más temprana y un menor número de días ventilación mecánica invasiva, este efecto benéfico se da principalmente cuando el manejo es instaurado de manera temprana (dentro de los primeros 5 días de aparición del cuadro clínico). Sin embargo, el uso de las dos estrategias de manejo no tiene un efecto aditivo, por lo cual se escoge una sola modalidad de manejo para cada paciente con SGB, la decisión de cual es la estrategia de manejo a usar en determinado paciente se basa en la disponibilidad de la tecnología o insumo en la institución prestadora del servicio, la experiencia del grupo sanitario tratante en el uso de la modalidad terapéutica escogida y en ocasiones en consideraciones particulares del paciente, como por ejemplo el uso de plasmaféresis requiere el implante de un catéter especial para la terapia²⁶⁻²⁷.

2.2. Factores pronósticos en SGB

El pronóstico del paciente con SGB es variable. En trabajos realizados en pacientes americanos, usualmente se reporta un buen pronóstico, con recuperación neurológica total o con déficit mínimo en más del 90% de los casos al año de haber presentado el cuadro. Sin embargo, en trabajos realizados en Asia el pronóstico de SGB es mucho más sombrío; entre los pacientes con SGB, el 30% no responde a terapia con inmunoglobulina intravenosa y el 10% puede empeorar después del tratamiento inicial. El 16% de los pacientes que presentan SGB no pueden caminar independientemente al año después de haber iniciado la enfermedad. La letalidad del SGB descrita varía entre el 1 y el 18%^{5,7,8}. El

pronóstico del SGB está influido por múltiples factores, entre los cuales se encuentran factores clínicos, electrofisiológicos y biológicos⁵. En un trabajo publicado por González-Suárez, en donde revisaron 106 casos de SGB se encontraron como factores de peor pronóstico neurológico la edad avanzada, la presentación inicial con compromiso neurológico grave, el compromiso de pares craneales, el requerimiento de ventilación mecánica y la presencia de patrón de compromiso axonal en la neuroconducción⁶. Se ha observado que el SGB asociado a infecciones tiene una frecuencia mayor de compromiso axonal motor, mayor compromiso neurológico y una respuesta serológica mediada por anticuerpos contra los gangliósidos GM1 y GD1a. Estos pacientes usualmente tienen un peor pronóstico. En un estudio de casos y controles realizado en Bangladesh donde se incluyeron 100 pacientes con SGB, se encontró que la mayoría (92%) tenían una variante motora pura, el 25% requirieron ventilación mecánica, once pacientes (14%) murieron y 23 (29%) permanecieron gravemente discapacitados durante el seguimiento. Los estudios electrofisiológicos mostraron que el 67% de los pacientes tenían una variante axonal. El síntoma mas frecuente previo a la presentación del cuadro fue la diarrea y se encontró una serología positiva para *Campylobacter jejuni* en el 57% de los casos, comparado con el 8% de los controles familiares y el 3% en pacientes control con otras enfermedades neurológicas. La infección por *Campylobacter jejuni* se asoció significativamente con anticuerpos séricos GM1 y GD1a, neuropatía axonal y mayor discapacidad^{28,29,30}.

Desde principios de 2013 hasta finales de 2014, la Polinesia Francesa registró 8750 casos sospechosos de infección por virus Zika, estimándose alrededor de 32000 personas infectadas. Durante esa época se presentaron 74 casos de síndromes neurológicos que aparecieron varias semanas después de la enfermedad febril aguda. De esos, 42 casos correspondieron a SGB, un número que excedió de manera abrumadora los casos de SGB esperados que eran en un promedio de 3 a 8 casos anuales^{31,32}. Posteriormente, entre el 2015 y 2016 se presentó un aumento de casos de SGB poco después de la epidemia de Zika en las Américas. En Julio de 2015, en el estado de Bahía (Brasil) se informó de

42 casos de SGB, de los cuales el 42% tenía un historial compatible con la infección por virus Zika. En noviembre de 2015, investigadores de Brasil confirmaron la presencia del virus Zika en 7 muestras de pacientes con enfermedades neurológicas que inicialmente fueron catalogados con fiebre por Dengue³³. Entre Noviembre de 2015 y Enero de 2016, Brasil registró 1708 casos de SGB en todo el país. Asimismo varios países latinoamericanos reportaron durante esta época un aumento de la incidencia histórica de SGB para esa región. Basado en estudios epidemiológicos, en 2016 la incidencia estimada de SGB aumento entre 2 y 9,8 veces en 7 países de las Américas afectados por la epidemia de Zika, entre esos Colombia³⁴.

Aunque el perfil clínico de el SGB asociado a virus Zika sigue la presentación clásica, se han reportado la aparición de formas variantes como síndrome de Miller Fisher y compromiso faríngeo-cervico-braquial^{35,36}. Una de las observaciones mas interesantes del SGB asociado a virus Zika es la presentación mas rápida de síntomas neurológicos después de un pródromo viral, ya que casi todos los pacientes tuvieron una mediana de 5 a10 días desde los síntomas virales hasta la aparición de los síntomas neurológicos. Esto difiere del comportamiento de el SGB asociado a otros procesos infecciosos, donde el desarrollo de los síntomas neurológicos se da de 2 a 4 semanas después de la infección. Este comportamiento de desarrollo de la sintomatología neurológica mucho mas rápido podría sugerir aumento de la morbilidad en los pacientes con SGB asociado a Zika^{34,37}.

3. MARCO TEORICO

El SGB es un desorden que frecuentemente es de naturaleza pos-infecciosa, con una progresión rápida y monofásica (menos de un mes) posterior a un cuadro infeccioso. Dos tercios de los pacientes adultos que presentan SGB

informan síntomas respiratorios, gastrointestinales o urinarios dentro de las 4 semanas previas al inicio de la debilidad³⁸. Diferentes infecciones han sido identificadas precediendo este desorden; sin embargo, solo se ha demostrado asociación con unos pocos microorganismos. *Campylobacter jejuni* es la infección predominante encontrada en alrededor del 25-50% de los pacientes que presentan SGB, encontrándose las frecuencias mas elevadas en el continente asiático. Otras infecciones que han sido asociadas de SGB son citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de *influenza A*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y recientemente algunos arbovirus como el Zika³⁸. En la gran mayoría de trabajos publicados se realiza una evaluación neurológica objetiva mediante escala de evaluación clínica como el Rankin. (Tabla 1)

Tabla 1. Escala de Rankin

0	Ningún síntoma
1	No discapacidad importante a pesar de los síntomas, capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades normales
2	Discapacidad leve, incapaz de llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero capaz de cuidar de los propios asuntos sin ayuda.
3	Discapacidad moderada, que requieren un poco de ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda.
4	Discapacidad moderadamente grave, incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de atender a las necesidades propias del cuerpo sin ayuda.
5	Discapacidad severa, incontinencia, postrado en cama, requiere el cuidado de enfermería y atención permanente
6	Muerte.

Se ha estimado que por cada 1000 infecciones de *Campylobacter Jejuni* dan como resultado 1,17 casos de SGB²⁹. *Campylobacter Jejuni* presenta diferentes epítomos capaces de modular la respuesta inmune del huésped, la mayoría de estos son glico conjugados, que no son mas que proteínas o lípidos sometidos a un proceso de glicolisacion³⁹. La mayoría de las células poseen una capa de

cobertura densa en su superficie llamada glucocálix, que se compone de glicoconjugados. Entre estos se encuentran los gangliósidos que son glicolípidos con carga aniónica, los cuales se consideran los glicanos más comunes de las células eucariotas. El SGB secundario a *Campylobacter Jejuni* fue el primer caso confirmado de mimetismo molecular, ya que los lipopolisacáridos de la bacteria inducen la producción de anticuerpos que presentan reacción cruzada contra gangliósidos de las estructuras nerviosas, desencadenando la auto inmunidad y daño neuronal^{40,41}. Existen diferentes anticuerpos contra gangliósidos y la presencia de determinados anticuerpos se relaciona con ciertas características clínicas. La presencia de GM1, GD1a y GM1/complejo GD1 (situados en las nervios terminales y raíces anteriores) se relacionan de manera estrecha con neuropatía motora axonal. GQ1b (situado en nervios oculomotores) se relaciona con el síndrome de Miller Fisher. Los anticuerpos séricos contra los gangliósidos se encuentran en un tercio de los pacientes con SGB secundarios a *Campylobacter Jejuni*. Esta respuesta de auto inmunidad inducida esta a su vez determinada por otros factores propios del agente infeccioso (algunas cepas de *C. Jejuni* inducen más respuesta de auto anticuerpos) y propios de huésped, ya que se han descrito alelos de HLA con mayor riesgo de presentar SGB^{41,42}. *Mycoplasma pneumoniae* es una causa común de infección del tracto respiratorio, en ocasiones esta infección puede estar seguida de complicaciones neurológicas como el SGB, en esta caso el mimetismo molecular juega un papel determinante ya que se han detectado la presencia de anticuerpos contra galactocerebrosido (Gal-C), el cual es un importante antígeno glicolípidos en la mielina tanto en sistema nervioso central como periférico⁴³. Se evidenció que el 12% de los pacientes con SGB e infección previa de *M. pneumoniae* presentaron anticuerpos contra Gal-C. Adicionalmente se ha reportado presencia de auto anticuerpos tipo GM1 e infección por *M. pneumoniae*⁴³.

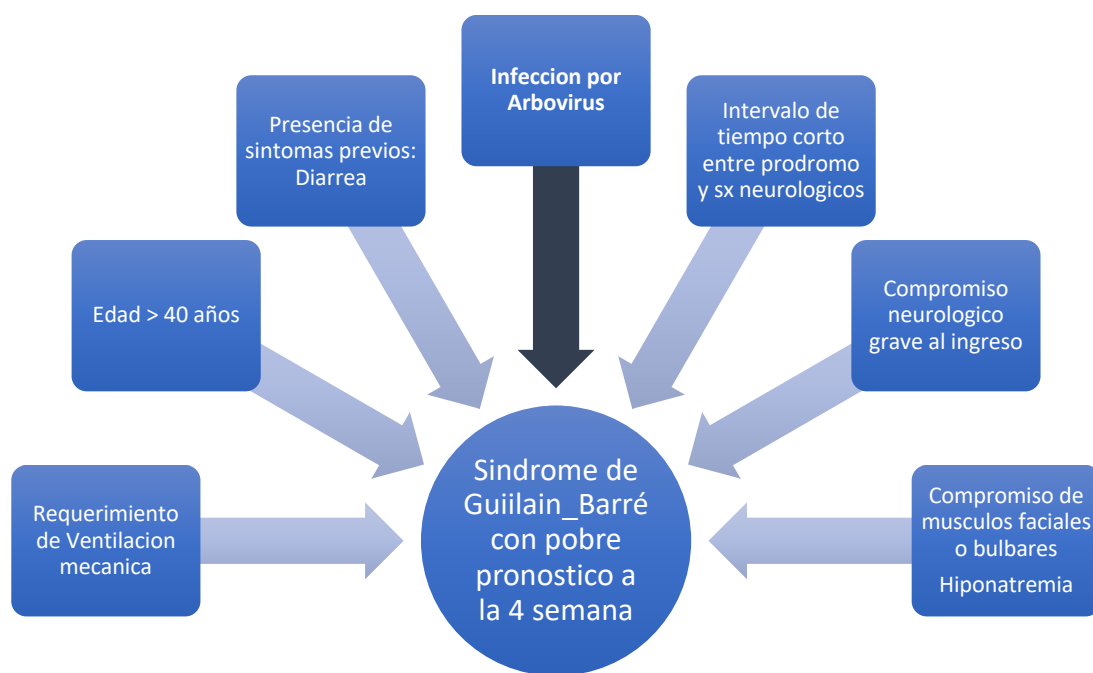
El virus Zika pertenece a la familia *Flaviviridae*, es un virus ARN monocatenario de polaridad positiva, el cual desde hace unos años ha emergido rápidamente y ahora esta extendido en las Américas⁴⁴. Aunque la infección es generalmente asintomática o con síntomas leves, esta cada vez más implicado en

enfermedades neurológicas graves, incluida la microcefalia congénita y el SGB. Los mecanismos por los cuales el virus Zika podría causar compromiso neurológico actualmente son materia de investigación; sin embargo, se plantean dos grandes mecanismos: daño neuronal directo por parte del virus y mimetismo molecular³⁸. El virus de Zika induce vacuolización masiva, seguido por la muerte celular implosiva en células epiteliales humanas, fibroblastos y astrocitos primarios de la piel, este fenómeno es exacerbado cuando los niveles de proteína transmembrana inducible por interferón (IFITM3) son bajos. La infección por virus Zika se ha vinculado por alteración de la inmunidad innata, por la capacidad de contrarrestar la señalización del interferón a través de la expresión de la proteína ZIKV NS5, la cual da como resultado la degradación proteosomal del activador transcripcional regulado por interferón STAT2 en humanos⁴⁵. Esta desregulación de la inmunidad innata causa que los macrófagos activados liberen citocinas y radicales libres, los cuales tienen un efecto citopático, comprometiendo las vainas de mielina, el espacio periaxonal, bloqueando la conducción nerviosa y en muchas ocasiones causando degeneración axonal⁴⁶. Por otro lado, se analizó la distribución de péptidos entre el virus Zika y proteínas del ser humano relacionadas con SGB. Se identificaron alrededor de 500 epítomos los cuales se han catalogado como inmuno positivos para posibles reacciones cruzadas de autoinmunidad con respecto al desarrollo de neuropatía desmielinizante o axonal, fortaleciendo la hipótesis de mimetismo molecular⁴⁷.

Debido a el efecto que producen los auto anticuerpos sobre los nervios periféricos, o ya sea por efecto citotóxico directo, el SGB asociado a procesos infecciosos tiene una mayor prevalencia de compromiso axonal y/o compromiso atípico (compromiso de pares craneales) lo cual se puede traducir en peor pronóstico neurológico comparado con las formas puramente motoras desmielinizantes^{5,30}. Ante la evidencia de que el SGB tiene factores que se asocian a un peor pronóstico neurológico, se plantea un modelo teórico en el cual se desea estudiar el efecto de múltiples factores en el pronóstico neurológico a la cuarta semana (Figura 1). Se desea estudiar el efecto de los siguientes factores: Edad del paciente, presencia de otras infecciones en las 4

semanas previas al inicio de síntomas neurológicos específicamente gastrointestinales (diarrea), mayor compromiso neurológico al inicio del cuadro, intervalo entre síntomas previos de infección y aparición de síntomas neurológicos, variables clínicas como la hiponatremia, compromiso de músculos faciales y bulbares y el requerimiento de ventilación mecánica.

Figura 1. Modelo teórico de los factores asociados a pobre pronóstico neurológico del SGB a la 4 semana.



4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características de los pacientes con síndrome de Guillan-Barré y factores asociados a compromiso neurológico grave a corto plazo (4 semanas del inicio de síntomas) durante el periodo de 2016 a 2019 en Colombia.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que presentaron SGB en cuatro ciudades de Colombia entre el año 2016-2019.
2. Identificar la incidencia de compromiso neurológico grave a la cuarta semana de inicio de síntomas neurológicos en la población de estudio.
3. Identificar factores asociados a compromiso neurológico grave a la cuarta semana del inicio de los síntomas en pacientes con SGB
4. Identificar factores asociados al patrón de evolución neurológica a la cuarta semana con respecto al compromiso neurológico inicial en pacientes con SGB.

5. METODOLOGIA

5.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional analítico de cohortes retrospectiva con un periodo de seguimiento de 4 semanas contadas a partir del ingreso al estudio. La cohorte corresponde a individuos con diagnóstico de SGB en Colombia. La condición de expuesto o no expuesto se define para cada una de las variables independientes que se evaluarán por su posible asociación con el compromiso

neurológico al final del seguimiento. Este diseño es el apropiado para responder la pregunta de investigación porque me permite evaluar asociaciones de múltiples exposiciones a un desenlace.

5.2. Población de estudio

El estudio se realizó en hombres y mujeres con diagnóstico de SGB incluidos en la base de datos NEAS reclutados en 4 ciudades colombianas: Cali, Barranquilla, Cúcuta y Medellín durante los años 2016 a 2019. Esta base de datos es producto del estudio de manifestaciones neurológicas de arbovirus dengue, chikunguya y zika en Colombia, dirigidos por los investigadores del grupo GESP, VIREM, Universidad de Johns Hopkins y neurólogos de la Asociación Colombiana de Neurología. En la Red NEAS los sujetos que cumplen la definición de Brighton para SGB son invitados a participar voluntariamente en la investigación para toma de muestras de laboratorio tanto para infecciones como para respuesta inmune y seguimiento clínico. Adicionalmente, se incluyen casos retrospectivos identificados por revisión de historias clínicas.

5.2.1. Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico presuntivo de SGB desde un nivel 3 de certeza diagnóstica de acuerdo con los criterios de Brighton⁴⁸ (Tabla2).
- Paciente cuenta con seguimiento a la semana 3 o 4 de observación.
- Cumple definición de expuesto o no expuesto.
- Pacientes mayores de 12 años

5.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad neurológica persistente por más de tres meses.
- Pacientes en quienes se realice otro diagnóstico neurológico diferente a polineuropatía aguda que explique el cuadro clínico actual.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Brighton

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
● Debilidad muscular bilateral y flácida de las extremidades ● Disminución o ausencia de reflejos en las extremidades débiles ● Perfil temporal monofásico e intervalo entre aparición y nadir de debilidad muscular entre 12 horas y 28 días y subsecuente estabilización clínica ● Estudios neurofisiológicos consistentes con SGB ● Disociación albuminocitológica (ej., elevación de la proteína en LCR Y conteo de células blancas $<50 \text{ cel/mm}^3$) ● Ausencia de otro diagnóstico o enfermedad neurológica	● Debilidad muscular bilateral y flácida de las extremidades ● Disminución o ausencia de reflejos en las extremidades débiles ● Perfil temporal monofásico e intervalo entre aparición y nadir de debilidad muscular entre 12 horas y 28 días y subsecuente estabilización clínica ● Células blancas en LCR $<50 \text{ cel/mm}^3$ (con o sin elevación de proteínas) o si el LCR no es obtenido o disponible, estudios neurofisiológicos consistentes con SGB) ● Ausencia de otro diagnóstico o enfermedad neurológica	● Debilidad muscular bilateral y flácida de las extremidades ● Disminución o ausencia de reflejos en las extremidades débiles ● Perfil temporal monofásico e intervalo entre aparición y nadir de debilidad muscular entre 12 horas y 28 días y subsecuente estabilización clínica ● Ausencia de otro diagnóstico o enfermedad neurológica

5.3. Tamaño de la muestra y muestreo

Walgaard y colaboradores⁴⁹ realizaron un estudio de cohorte en pacientes con SGB para determinar factores pronósticos de compromiso neurológico a las 4 semanas, encontrando que los pacientes expuestos a los factores de riesgo (presencia de diarrea previa y/o compromiso neurológico grave al inicio del cuadro) el 70% tenía incapacidad para caminar a las 4 semanas. En contraste, los pacientes con SGB no expuestos a estos factores de riesgo presentaron alrededor del 25% de incapacidad para caminar a las 4 semanas. Con base en lo anterior, se calculó un tamaño de muestra utilizando el programa Epidat 4.1,

definiendo un riesgo para expuestos del 70% y un riesgo para no expuestos del 25%, con un RR de 2,8 a detectar con nivel de confianza del 95% y con una razón de expuestos / no expuestos de 1. Se calculó una muestra total de 48 pacientes distribuidos en 24 para el grupo de expuestos y 24 para el grupo de no expuestos, con un nivel de confianza de 95% y un poder estadístico del 83% y para una muestra de 56 pacientes el poder estadístico es de 90%.

5.4. Variables

5.4.1. Variable Dependiente

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles
Compromiso neurológico a las 4 semanas	Grado de compromiso neurológico a las 4 semanas de inicio de síntomas del paciente medido por escala de Rankin ⁵⁰ .	Categórica ordinal	Compromiso leve (Rankin score 0-3) Compromiso grave (Rankin score 4-6)

5.4.2. Variables independientes

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa continua	15,20, 40 ... n años
Sexo	Sexo del paciente	Categórica nominal	Masculino Femenino
Ciudad	Ciudad en la que se presentó el caso	Categórica nominal	Cali Medellín Barranquilla Cúcuta
Año	Año en el que se presentó el caso	Cuantitativa continua	2016 2017 2018 2019

Antecedente de Infección	Presencia de síntomas gastrointestinales (diarrea) o síntomas respiratorios en las 4 semanas previas al inicio de síntomas neurológicos.	Categórica nominal	Diarrea Síntomas respiratorios Ninguno Sin información
Síntomas asociados	Presencia de otros síntomas asociados a la aparición de síntomas neurológicos	Categórica nominal	Astenia Exantema Diarrea. Ninguno Fiebre Cefalea
Antecedentes patológicos	Presencia de antecedentes patológicos en los pacientes	Categórica nominal	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Tabaquismo Otros Ninguno
Infección por arbovirus	Documentación por laboratorio de infección previa al inicio de síntomas neurológicos.	Categórica nominal	Si No
Requerimiento de ventilación mecánica	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva al ingreso	Categórica nominal	Si No
Tiempo de aparición de los síntomas al ingreso	Tiempo transcurrido en días desde el momento de aparición de los síntomas neurológicos hasta el ingreso al servicio de salud.	Cuantitativa continua	1,2,3,4,5,6... días
Compromiso neurológico grave al ingreso	Grado de compromiso neurológico al ingreso del paciente medido por escala de Rankin	Categórica ordinal	Compromiso moderado (Rankin score 0-4) Compromiso grave (Rankin score 5)
Compromiso sensitivo	Presencia de compromiso neurológico sensitivo	Categórica nominal	Si No
Compromiso autonómico	Presencia de compromiso neurológico autonómico	Categórica nominal	Si No
Hiponatremia	Sodio sérico menor a 135 meq/L al ingreso del servicio de salud	Categórica nominal	Si No

Debilidad facial o bulbar	Compromiso de musculo faciales o bulbares al ingreso del paciente	Categórica nominal	Si No
Tratamiento	Tratamiento específico instaurado para el SGB	Categórica nominal	Inmunoglobulina humana Plasmaferesis No recibió tratamiento Sin información

5.5. Recolección de información

La información se recolectó de los casos reportados en la base de datos del estudio de manifestaciones neurológicas de arbovirus dengue, chikunguya y zika en Colombia de la Red NEAS. Esta base de datos está almacenada en la plataforma Redcap, la cual es una plataforma web que permite almacenar bases de datos de forma segura, encriptada y con acceso restringido a usuarios determinados. Los pacientes participantes tienen asignado un código único de identificación dentro del estudio que fue utilizado para todos los procedimientos y registros de ese participante dentro de la base de datos y del estudio. La base de datos es administrada por el centro coordinador, la Escuela de Medicina Johns Hopkins en Estados Unidos. La información de los pacientes participantes es recolectada mediante cuestionarios que están disponibles para los centros en la plataforma Redcap. La información es ingresada por personal de investigación médicos generales o médicos neurólogos previo entrenamiento.

Las muestras de sangre recolectadas de cada paciente participante fueron transportadas y almacenadas refrigeradas hasta ser procesadas en el laboratorio VIREM del departamento de microbiología de la Universidad del Valle por bacteriólogas expertas. Se utilizaron las siguientes pruebas para agentes infecciosos: pruebas serológicas IgG e IgM para dengue, chikunguya y zika, como también prueba de reacción de cadena polimerasa (PCR) para zika en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo.

5.6. Análisis estadístico

La base de datos se extrajo de RedCap para su posterior análisis estadístico en el programa Stata v15.0. Se realizó un análisis exploratorio de los datos para determinar la frecuencia de presentación de cada variable y la distribución de las variables cuantitativas mediante las pruebas de Shapiro Wilk. En las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central (medias, medianas) y de dispersión (desviación estándar y rangos intercuartílicos) de acuerdo con la naturaleza de los datos. Se presentaron los resultados mediante tablas de frecuencia.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado comparando cada una de las incidencias de compromiso neurológico grave, en el caso de variables cuantitativas con varianzas homogéneas utilizando la prueba de t de student y para las variables no homogéneas y distribución sesgada pruebas no paramétricas como Mann Whitney. La fuerza de asociación entre las variables resultado y las categóricas se evaluó mediante tablas de contingencia, empleando el riesgo relativo (RR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. La significancia estadística de las tablas de contingencia se evaluó mediante la prueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Para el análisis multivariado se construyó un modelo de regresión logística múltiple con las variables que tuvieron un valor $P < 0,2$ en el análisis bivariado, para obtener un modelo múltiple acorde al principio de parsimonia se utilizó el enfoque backward considerando una probabilidad de retiro $P < 0,05$ según la prueba de Likelihood ratio. Se reportan los valores de OR ajustados a las variables de los modelos finales de acuerdo con la prueba de Wald con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. El ajuste del modelo se evaluó con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow y la capacidad pronostica mediante estimación de la sensibilidad y especificidad .

6. CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio es considerado como una investigacion de riesgo mínimo, puesto que se realizaron revisiones de las bases de datos de la plataforma RedCap, la cual es parte del proyecto NEAS, sin involucrar procedimientos de intervencion. Para garantizar la confidencialidad de la informacion, cada sujeto tiene asignado un código para su identificación por lo cual no se utilizan nombres ni documento de identificación, y no se permite el acceso a los datos de personal ajeno a la investigacion. Adicionalmente el proyecto NEAS cuenta con el aval del comité de etica de investigacion en humanos de la Universidad del Valle con numero de aprobacion N°006 de 2016. Se obtuvo la aprobacion para la ejecucion de la presente investigacion por parte del Comité institucional de etica para investigacion en humanos. Facultad de Salud, Universidad del Valle, Acta de aprobacion N° 022-018 del 17 diciembre de 2018, con renovacion del aval por este mismo comité del 02 abril de 2020.

7. RESULTADOS

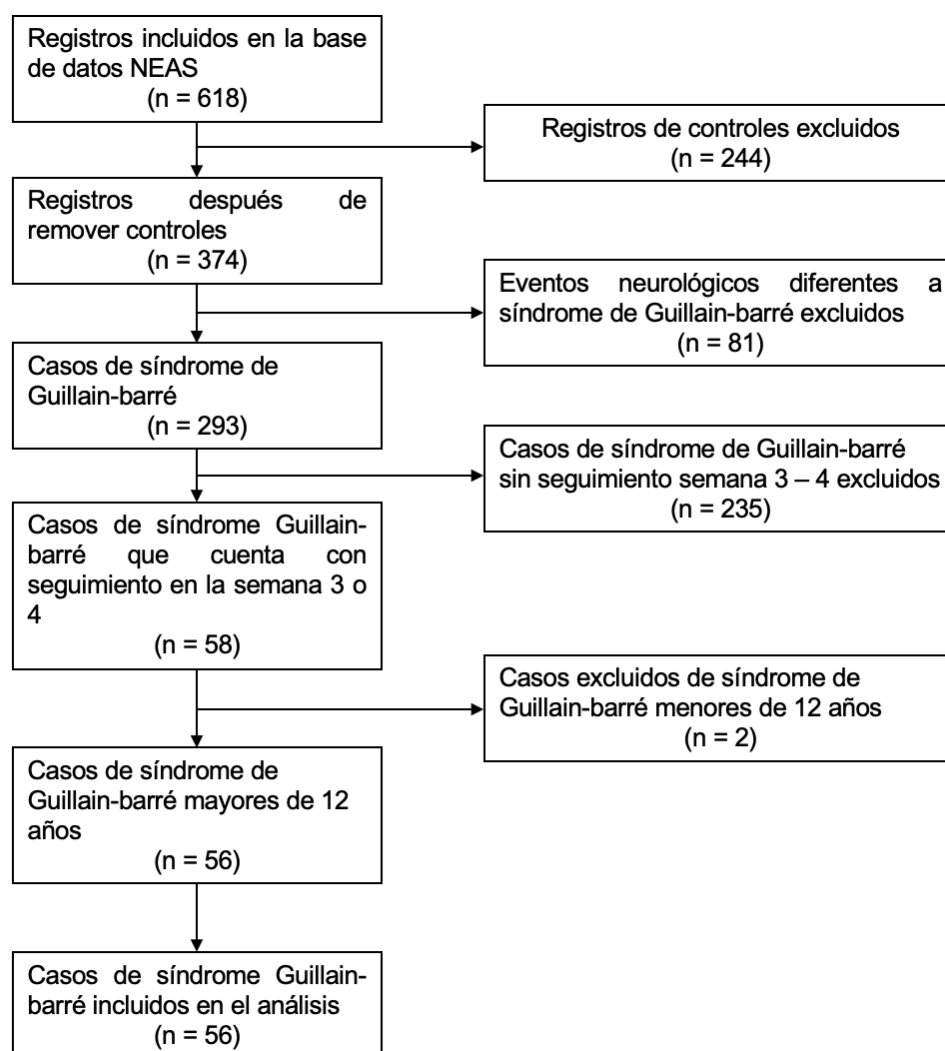
7.1. Caracterización de los pacientes con SGB

A tal fecha, la base de datos incluía 618 individuos, de quienes se excluyeron 244 por tratarse de controles sanos. De los 374 casos con compromiso neurológico se excluyeron 81 por tratarse de patologías diferentes a SGB. De los 293 casos de SGB, solo se tuvieron en cuenta a los pacientes que contaban con seguimiento en la semana 3 o 4 de observación, por lo cual se excluyeron 235 casos de SGB con seguimiento incompleto, finalmente se excluyeron 2 pacientes menores de 12 años, con un total de 56 casos para la realización de los análisis. (Figura 2)

Los casos se reclutaron entre el año 2016 y 2019, presentándose 30,4% en el 2016 (17 casos), 30,4% en el 2017 (17 casos), 17,8% en el 2018 (10 casos) y 21,4% en el 2019 (12 casos). En cuanto a la ciudad de presentación, el 53,6%

fueron de la ciudad de Cali (30 casos), 23,2% de la ciudad de Barranquilla (13 casos), 21,4% de la ciudad de Medellín (12 casos) y un 1,8% en la ciudad de Cúcuta correspondiente a un caso. Con respecto a la distribución por género, se encontró que tiene una mayor proporción en hombres, 42 casos (75%) y en mujeres 14 casos (25%), la razón hombre/mujer en este periodo de estudio fue de 3 hombres con SGB por cada mujer.

Figura 2. Diagrama de flujo de selección de participantes



La edad de los pacientes en el estudio presentó una mediana de 55,5 años, con rango entre 13 y 83 años. La mayor proporción de pacientes correspondió a mayores de 60 años con un 44,6% (25 casos). En cuanto a las características clínicas, el síntoma más frecuente fue la astenia en un 37,5% (21 casos) seguido por diarrea en un 32,1% (18 casos) y fiebre en un 30,4% (17 casos). El exantema que podría interpretarse como un marcador indirecto para zika se presentó en un 10,7% (6 casos). El 28,6% (16 casos) no presentó ninguna sintomatología aparte del cuadro neurológico. Con respecto a eventos ocurridos en las 4 semanas previas al inicio de síntomas neurológicos, el 26,8% (15 casos) refirieron cuadro gastroentérico o presencia de diarrea, el 17,9% (10 casos) refirieron síntomas respiratorios y el 57,1% (32 casos) no refirieron ningún evento en las 4 semanas previas. En cuanto a los antecedentes patológicos de los pacientes, el 37,5% (21 casos) tenían antecedente de hipertensión arterial, el 14,3% (8 casos) antecedente de diabetes mellitus y el 7,1% (4 casos) antecedente de tabaquismo activo en el ultimo año. Un 35,7% (20 casos) presentaron otros antecedentes patológicos entre los cuales se encontraban falla cardiaca, trastorno de lípidos y trastorno tiroideos entre otros. (Tabla 3)

El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas neurológicos y el ingreso hospitalario tuvo una mediana de 7 días con un rango mínimo de 1 día y máximo de 34 días. La mayor proporción de pacientes correspondió a un tiempo menor a 5 días con un 33,9% (19 casos), seguido de un tiempo entre 5 días y 10 días con un 26,8% (15 casos), entre 11 días y 15 días con un 16,1% (9 casos) y mayor a 15 días con un 23,2% (13 casos). El compromiso motor fue predominante presentando debilidad muscular el 96,4% (54 casos). El compromiso sensitivo se presentó en un 35,7% (20 casos) y el compromiso de sistema autonómico en un 21,4% (12 casos). El compromiso de pares craneales se presentó en 19,6% (11 casos) con compromiso de nervio facial (VII par) y 16,1% (9 casos) con compromiso de pares craneales bajos (IX a XII par). (Tabla 3)

La presencia de hiponatremia al ingreso se evidenció en el 11,1% (6 casos). Se documentó infección por arbovirus en el 10,7% (6 casos) de los cuales 5

correspondieron a PCR para zika positiva en orina o saliva y un caso con IgM para dengue positivo. Se documentó estudio de electromiografía a 35 casos, de los cuales el patrón más frecuente fue de neuropatía desmielinizante en un 45,8% (16 casos), seguido por neuropatía axonal en un 31,4% (11 casos), Otros patrones en un 17,1% (6 casos) entre los cuales se encontraba respuesta nerviosa no clasificable u otras variantes y sin respuesta nerviosa en un 5,7% (2 casos). El compromiso neurológico al ingreso grave predominó con un 60.7% (34 casos) en Rankin de 5. Del total de los casos, 39,3% (22 casos) presentaron insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica. Se administró tratamiento a 53 casos de los cuales el 62,3% (33 casos) recibió manejo con inmunoglobulina humana, 30.2% (16 casos) recibió plasmaferesis y otro 7.5% (4 casos) recibió otras medias terapéuticas como corticos esteroides. (Tabla 3)

Tabla 3. Características socio-demográficas y clínicas

Característica	n=56	%
Edad		
Entre 13 a 19 años	2	3,6
Entre 20 y 39 años	9	16,1
Entre 40 y 60 años	20	35,7
Más de 60 años	25	44,6
Género		
Masculino	42	75
Femenino	14	25
Año de presentación		
2016	17	30,4
2017	17	30,4
2018	10	17,8
2019	12	21,4
Ciudad		
Cali	30	53,6
Barranquilla	13	23,2
Medellín	12	21,4
Cúcuta	1	1,8
Eventos 4 semanas previas		
Infección respiratoria	10	17,9
Infección gastrointestinal	15	26,8
Otros eventos	2	3,6
Ningún evento	32	57,1
Signos y síntomas al ingreso		

Astenia	21	37,5
Diarrea	18	32,1
Fiebre	17	30.4
Mialgias	8	14.3
Artralgias	6	10.7
Exantema	6	10.7
Cefalea	6	10.7
Conjuntivitis	4	7.1
Edema articular	2	3.6
Otros	12	21.4
Ninguno	16	28.6
Antecedentes de enfermedad		
Hipertensión	21	37.5
Diabetes	8	14.3
Tabaquismo último año	4	7.1
Otro	20	35.7
Ninguno	23	41
Tiempo transcurrido inicio síntomas e ingreso		
Menos de 5 días	19	33.9
Entre 5 y 10 días	15	26.8
Entre 11 y 15 días	9	16.1
Más de 15 días	13	23.2
Compromiso motor		
Si	54	96.4
No	2	3.6
Compromiso sensitivo		
Si	20	35.7
No	32	57.1
No se pudo evaluar	4	7.2
Compromiso autonómico		
Si	12	21.4
No	44	78.6
Compromiso de pares craneales		
Compromiso nervio facial (VII)	11	19.6
Compromiso pares bajos (IX-XII)	9	16.1
No se pudo evaluar	2	3.6
Sin compromiso	39	69.6
Hiponatremia		
Si	n=54	%
No	6	11.1
	48	88.9
Infección por arbovirus		
Positivo	6	10.7
Negativo	0	0
Sin dato	50	89.3
Patrón electromiografía		
Desmielinizante	n=35	%
Axonal	16	45.8
Otros patrones	11	31.4
Sin respuesta	6	17.1
	2	5.7
Rankin al ingreso		

2	2	3.6
3	5	8.9
4	15	26.8
5	34	60.7
Requerimiento ventilación mecánica		
Si	22	39.3
No	34	60.7
Tratamiento	n=53	%
Inmunoglobulina	33	62.3
Plasmaféresis	16	30.2
Metilprednisolona	1	1.9
Otros	3	5.6

7.2. Compromiso neurológico temprano

Se realizó seguimiento de los casos cada semana con valoración de escala de Rankin, y se tomó como medida para evaluar el compromiso neurológico temprano el Rankin evaluado a la cuarta semana o a la tercera semana en caso de no existir registro de la cuarta semana. Se encontró finalización en todas las escalas de Rankin con predominio de valores superiores a 3 que incluyó un 10,7% (6 casos) con mortalidad (Rankin 6) en cualquier momento del seguimiento. (Tabla 4) Se establecieron diferentes patrones de evolución neurológica comparando el Rankin inicial de cada caso con respecto al Rankin al final del seguimiento. Se consideró mejoría cuando el Rankin final era menor que el Rankin inicial, deterioro cuando el Rankin final era mayor que el Rankin inicial y estacionario en caso de no existir variación del Rankin inicial con respecto al final. Se encontró un patrón de mejoría en el 44, 6% (25 casos). (Tabla 4)

Tabla 4. Compromiso neurológico temprano en pacientes con SGB

Rankin a la semana 3-4	n=56	%
1	10	17.8
2	6	10.7
3	2	3.6
4	13	23.3
5	19	33.9
6 (mortalidad)	6	10.7
Patrón evolución neurológico		
Mejoría	25	44.6
Deterioro	9	16
Estacionario	22	39.4

La incidencia de compromiso neurológico grave se observó en 38 pacientes que corresponde a 67,9%. La incidencia fue más frecuente en compromiso autonómico 83.3% RR=1,3 IC95% 0,93-1,83 (p=0,19), en aquellos casos que presentaron hiponatremia 83.3% RR=1,29 IC95% 0,85-1,95 (p=0,35) y en compromiso de pares craneales 80% RR=1,26 IC95% 0.89-1.77 (p=0,23) sin significancia estadística. La incidencia de compromiso neurológico grave en individuos que requirieron ventilación mecánica al ingreso fue de 95.5% RR=1,9 IC95% 1,34-2,70 (p=0,0004) y de compromiso neurológico grave inicial fue de 91.2% RR=2,86 IC95% 1,54-5,32 (p<0,0001) las cuales fueron estadísticamente significativos. (Tabla 5)

Tabla 5. Análisis bivariado de factores asociados con compromiso neurológico grave

Variable independiente	Compromiso neurológico leve n=18 (%)	Compromiso neurológico grave N=38 (%)	RR	IC (95%)	p
Edad					
Menor de 60 años	7 (22.6)	24 (77.4)	1		
60 años o más	11 (44)	14 (56)	0.72	0.48-1.07	0.08
Sexo					
Femenino	4 (28.6)	10 (71.4)	1		
Masculino	14 (33.3)	28 (66.7)	0.93	0.62-1.38	0.74
Año de presentación					
Entre 2016 a 2017	9 (26.5)	25 (73.5)	1		

Entre 2018 a 2019	9 (40.9)	13 (59.1)	0.80	0.53-1.20	0.25
Astenia					
No	12 (34.3)	23 (65.7)	1		
Si	6 (28.6)	15 (71.4)	1.08	0.75-1.55	0.65
Diarrea					
No	11 (28.9)	27 (71.1)	1		
Si	7 (38.9)	11 (61.1)	0.86	0.56-1.30	0.45
Fiebre					
No	13 (33.3)	26 (66.7)	1		
Si	5 (29.4)	12 (70.6)	1.05	0.72-1.54	0.77
Mialgias					
No	14 (29.2)	34 (70.8)	1		
Si	4 (50)	4 (50)	0.70	0.34-1.44	0.24
Exantema					
No	16 (32)	34 (68)	1		
Si	2 (33.3)	4 (66.7)	0.98	0.53-1.78	0.94
Sin síntomas					
Presencia síntomas	13 (32.5)	27 (67.5)	1		
Sin síntomas	5 (31.3)	11 (68.7)	1.01	0.68-1.51	0.92
Síntomas respiratorios 4 semanas previas					
No	14 (30.4)	32 (69.6)	1		
Si	4 (40)	6 (60)	0.86	0.50-1.48	0.55
Síntomas gastrointestinales 4 semanas previas					
No	12 (29.3)	29 (70.7)	1		
Si	6 (40)	9 (60)	0.84	0.53-1.34	0.44
Sin eventos previos 4 semanas previas					
Presencia eventos	9 (37.5)	15 (62.5)	1		
Sin presencia	9 (28.1)	23 (71.9)	1.15	0.78-1.67	0.45
Antecedente hipertensión					
No	10 (28.6)	25 (71.4)	1		
Si	8 (38.1)	13 (61.9)	0.86	0.58-1.28	0.46
Antecedente diabetes					
No	14 (29.2)	34 (70.8)	1		
Si	4 (50)	4 (50)	0.70	0.34-1.44	0.24
Sin antecedentes					
Presencia	11 (33.3)	22 (66.7)	1		
Sin antecedentes	7 (30.4)	16 (69.6)	1.04	0.72-1.49	0.81
Tiempo de inicio de síntomas e ingreso					
Menos de 10 días	9 (26.5)	25 (73.5)	1		
10 días o más	9 (40.9)	13 (59.1)	0.80	0.53-1.20	0.25
Hiponatremia					
No	17 (35.4)	31 (64.6)	1		
Si	1 (16.7)	5 (83.3)	1.29	0.85-1.95	0.35
Infección arbovirus					

No documentada	16 (32)	34 (68)	1	0.53-1.78	0.94
Si	2 (33.3)	4 (66.7)	0.98		
Requerimiento de ventilación mecánica					
No	17 (50)	17 (50)	1		
Si	1 (4.5)	21 (95.5)	1.90	1.34-2.70	0.0004
Compromiso neurológico grave inicial					
No	15 (68.2)	7 (31.8)	1		
Si	3 (8.8)	31 (91.2)	2.86	1.54-5.32	<0.0001
Compromiso sensitivo					
No	10 (27.8)	26 (72.2)	1		
Si	8 (40)	12 (60)	0.83	0.55-1.25	0.34
Compromiso autonómico					
No	16 (36.4)	28 (63.6)	1		
Si	2 (16.7)	10 (83.3)	1.30	0.93-1.83	0.19
Compromiso pares craneales					
No	15 (36.6)	26 (63.4)	1		
Si	3 (20)	12 (80)	1.26	0.89-1.77	0.23

Cuando se analiza la evolución neurológica comparando el Rankin inicial de cada caso con respecto al Rankin al final del seguimiento, el empeoramiento o estacionario se observó en 31 casos que corresponde a una incidencia de 55.4%. El empeoramiento o patrón estacionario en el Rankin fue más frecuente en los casos que presentaron artralgias 66.7% RR=1,23 IC95% 0,66-2,29 (p=0.55), infección por arbovirus 66.7% RR=1,23 IC95% 0.66-2.29 (p=0.55) y en aquellos que presentaron diarrea 61.1% RR=1.16 IC95% 0.72-1.86 (p=0.55) sin alcanzar significancia estadística.

En compromiso neurológico grave inicial fue de 67.6% RR=1.86 IC95% 1.02-3.38 (p=0.021) y en aquellos que requirieron ventilación mecánica al ingreso fue de 86,4% RR=2.44 IC95%1.50-3.97 (p=0.0002) con significancia estadística. (Tabla 6)

Tabla 6. Analisis bivariado de factores asociados con patrón de evolución neurológico estacionario o de empeoramiento

Variable independiente	Evolución neurológica		RR	IC (95%)	p
	Mejoría n=25 (%)	estacionaria o deterioro n=31 (%)			
Edad					
Menor de 60 años	11 (35.5)	20 (64.5)	1		
60 años o más	14 (56)	11 (44)	0.68	0.40-1.13	0.12
Sexo					
Femenino	8 (57.1)	6 (42.9)	1		
Masculino	17 (40.5)	25 (50.5)	1.38	0.72-2.67	0.27
Año de presentación					
Entre 2016 a 2017	13 (38.2)	21 (61.8)	1		
Entre 2018 a 2019	12 (54.5)	10 (45.5)	0.73	0.43-1.24	0.23
Astenia					
No	14 (40)	21 (60)	1		
Si	11 (52.4)	10 (47.6)	0.79	0.47-1.34	0.36
Diarrea					
No	18 (47.4)	20 (52.6)	1		
Si	7 (38.9)	11 (61.1)	1.16	0.72-1.86	0.55
Fiebre					
No	18 (46.1)	21 (53.9)	1		
Si	7 (41.2)	10 (58.8)	1.09	0.66-1.78	0.73
Mialgias					
No	21 (43.7)	27 (56.3)	1		
Si	4 (50)	4 (50)	0.88	0.42-1.85	0.74
Artralgias					
No	23 (46)	27 (54)	1		
Si	2 (33.3)	4 (66.7)	1.23	0.66-2.29	0.55
Exantema					
No	23 (46)	27 (54)	1		
Si	2 (33.3)	4 (33.3)	1.23	0.66-2.29	0.55
Sin síntomas					
Presencia síntomas	18 (45)	22 (55)	1		
Sin síntomas	7 (43.7)	9 (56.3)	1.02	0.61-1.71	0.93
Síntomas respiratorios 4 semanas previas					
No	19 (41.3)	27 (58.7)	1		
Si	6 (60)	4 (40)	0.68	0.30-1.51	0.28
Síntomas gastrointestinales 4 semanas previas					
No	19 (46.3)	22 (53.6)	1		
Si	6 (40)	9 (60)	1.11	0.67-1.84	0.67
Sin eventos previos 4					

semanas previas Presencia eventos Sin presencia	12 (50) 13 (40.6)	12 (50) 19 (59.4)	1 1.18	0.72-1.94	0.48
Antecedente hipertensión No Si	14 (40) 11 (52.4)	21 (60) 10 (47.6)	1 0.79	0.47-1.34	0.36
Antecedente diabetes No Si	20 (41.7) 5 (62.5)	28 (58.3) 3 (37.5)	1 0.64	0.25-1.62	0.27
Sin antecedentes Presencia Sin antecedentes	15 (45.5) 10 (43.5)	18 (54.5) 13 (56.5)	1 1.03	0.64-1.66	0.88
Tiempo de inicio de síntomas e ingreso Menos de 10 días 10 días o más	13 (38.2) 12 (54.4)	21 (61.8) 10 (45.5)	1 0.73	0.43-1.24	0.23
Hiponatremia No Si	21 (43.7) 3 (50)	27 (56.3) 3 (50)	1 0.88	0.38-2.05	0.77
Infección arbovirus No documentada Si	23 (46) 2 (33.3)	27 (54) 4 (66.7)	1 1.23	0.66-2.29	0.55
Requerimiento de ventilación mecánica No Si	22 (64.7) 3 (13.6)	12 (35.3) 19 (86.4)	1 2.44	1.50-3.97	0.0002
Compromiso neurológico grave inicial No Si	14 (63.6) 11 (32.4)	8 (36.4) 23 (67.6)	1 1.86	1.02-3.38	0.021
Compromiso sensitivo No Si	13 (36.1) 12 (60)	23 (63.9) 8 (40)	1 0.62	0.34-1.12	0.08
Compromiso autonómico No Si	20 (45.5) 5 (41.7)	24 (54.5) 7 (58.3)	1 1.06	0.61-1.85	0.81
Compromiso pares craneales No Si	19 (46.3) 6 (40)	22 (53.7) 9 (60)	1 1.11	0.67-1.84	0.67

En el modelo multivariado se incluyeron las variables independientes que en el análisis bivariado obtuvieron una $p < 0.2$, como edad ($p = 0.08$), requerimiento de ventilación mecánica ($p = 0.0004$), compromiso neurológico inicial grave ($p < 0.0001$) y compromiso autonómico ($p = 0.19$). En el modelo final, las únicas

dos variables que fueron incluidas fueron el requerimiento de ventilación mecánica con un OR=8.84 IC95% 0.82-94.5 (p=0.07) y compromiso neurológico grave inicial con un OR= 13.29 IC95% 2.69-65.51 (p=0.001). Se incluyeron además las variables edad y compromiso autonómico por ser variables de relevancia clínica. (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis multivariado de factores asociados con compromiso neurológico grave.

Variable	OR ajustado	IC 95%	P
Edad			
13-39 años	1		
40-60 años	0,88	0,08-8,82	0,91
> 60 años	0,58	0,73-4,62	0,61
Ventilación mecánica	8,84	0,82-94,5	0,07
Compromiso autonómico	1,99	0,22-17,68	0,53
Compromiso neurológico grave inicial	13,29	2,69-65,51	0,001

El Pseudo R² del modelo fue = 0,41, la bondad de ajuste fue p=0,83, por lo cual se considera que el modelo ajusta bien. Este modelo tuvo una sensibilidad del 89,47%, especificidad de 83,33% y una correcta clasificación de 87,5%.

En cuanto a la evolución de los patrones neurológicos se incluyeron en el modelo edad (p=0.12), requerimiento de ventilación mecánica (p=0.0002), compromiso neurológico inicial grave (p=0.021) y compromiso sensitivo (p=0.08). La única variable incluida en el modelo final fue requerimiento de ventilación mecánica con un OR= 10.41 IC95% 2.10-51.65 (p=0.004). Se incluyeron además las variables edad, compromiso neurológico inicial grave y compromiso sensitivo por ser variables de relevancia clínica. (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis multivariado de factores asociados con evolución neurológica de empeoramiento o estacionario en Rankin.

Variable	OR ajustado	IC 95%	P
Edad			
13-39 años	1,00		
40-60 años	0,46	0,07-2,99	0,42
> 60 años	0,54	0,10-2,94	0,48
Ventilación mecánica	10,41	2,10-51,65	0,004
Compromiso sensitivo	0,39	0,10-1,53	0,18
Compromiso neurológico grave inicial	1,62	0,43-6,06	0,47

El Pseudo R^2 del modelo fue =0.24. El modelo ajustó bien ($p=0.58$) y tuvo una sensibilidad del 70.97%, especificidad de 84% y una correcta clasificación de 76.79%.

8. DISCUSION

8.1. Hallazgos principales

El SGB se presenta en la mayoría de los casos como una debilidad rapidamente progresiva causada por el daño del sistema inmunológico sobre el sistema nervioso periférico. Es usualmente autolimitado y la mayoría de los pacientes se recupera completamente o con secuelas neurológicas leves. Sin embargo, hay una proporción de pacientes que persisten con compromiso neurologico con discapacidad o incluso mueren. En este trabajo se encontró que el compromiso neurologico grave definido como clasificacion Rankin 4 a 6 a la semana 4 de seguimiento fue del 67,9% y una mortalidad de 10,7% correspondiente a 6 casos. Esto es comparable con los hallazgos de Walgaard⁴⁹ en donde evidenció compromiso neurológico grave, definido como incapacidad para caminar por si mismo, en el 55% de los casos a la cuarta semana de seguimiento. El mismo Walgaard encontró que la edad, la presencia de diarrea previa y el deficit

neurológico inicial fueron factores de riesgo independientes para pronóstico grave a la 4 semana. Otros autores han descrito como factores de mal pronóstico neurológico el requerimiento de ventilación mecánica, el compromiso de pares craneales y el patrón de neuropatía axonal a la electromiografía⁶. Los resultados son similares ya que en este trabajo se encontró que el compromiso neurológico grave al ingreso es un factor pronóstico de compromiso neurológico grave y que el requerimiento de ventilación mecánica invasiva al ingreso se asoció a evolución neurológica no favorable a la cuarta semana.

Múltiples trabajos han demostrado el predominio de SGB en los pacientes masculinos y en los ancianos⁵¹⁻⁵². Este hallazgo fue consistente con nuestro estudio, en donde el 75% de los casos fueron hombres y el 44.6% fueron mayores de 60 años. Sin embargo a diferencia de Walgaard⁴⁹ en nuestro estudio la edad avanzada no se asocio a mal pronóstico neurológico.

Los eventos infecciosos previos se han descrito que pueden aparecer entre un 40-70% de los pacientes con SGB²⁵. En nuestro trabajo encontramos que el 26.8% presentó un cuadro de infección gastrointestinal y el 18% un cuadro de infección respiratoria 4 semanas previas al inicio de cuadro neurológico. Ninguno de estos eventos se asociaron a compromiso neurológico grave a la 4 semana.

El trabajo de Zhang⁵³ reportó un 11.7% de pacientes con hipertensión arterial y un 4.5% con diabetes mellitus, antecedentes que se asociaron con mal pronóstico neurológico. En nuestro trabajo se reportó un 37.5% de casos con antecedente de hipertensión arterial y un 14.3% con antecedentes de diabetes mellitus, sin embargo a diferencia de los hallazgos de Zhang⁵³, no se asoció con pronóstico neurológico. Verma⁵¹ reportó un compromiso de pares craneales del 30% en pacientes con SGB lo cual se asoció a requerimiento de ventilación mecánica, pero no fue significativo en el análisis multivariado. En nuestro trabajo se reportó un compromiso de pares craneales de 26.8%, de los cuales 11 casos de compromiso de nervio facial (VII par) y 9 casos de compromiso de pares bajos; sin embargo, esto no se asoció a compromiso neurológico grave a la 4 semana.

8.2. Otros hallazgos

Uno de los factores que se intentaron explorar en búsqueda de asociaciones con pronóstico neurológico fueron los antecedentes de infecciones, especialmente infecciones por arbovirus, ya que el periodo de estudio comprende los años correspondientes a la pandemia de Zika, además de que las ciudades donde se reclutaron los casos son zonas endémicas de dengue y chikungunya. Sin embargo se limitó esta posibilidad por el registro incompleto de las pruebas de laboratorio diagnósticas en la base de datos utilizada. Se consideró explorar la posibilidad de la presencia de exantema, fiebre o artralgias en los pacientes pudieran interpretarse como un marcador indirecto de la infección por arbovirus; sin embargo, en el presente estudio ninguno de estos síntomas presentó asociación con compromiso neurológico o evolución neurológica a la 4 semana.

El otro factor que se intentó explorar fue el tratamiento de SGB y su posible asociación con pronóstico neurológico, específicamente del uso de inmunoglobulina humana y plasmaféresis, sin embargo para explorar adecuadamente esta asociación se debe considerar otra variable que es determinante para considerar éxito terapéutico: El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas neurológicos y cuando se inicia el tratamiento, esto debido a que el éxito de cada una de estas medidas terapéuticas sea vinculado a un inicio temprano de la misma²⁷. Se encontró de esta manera una limitante para evaluar este factor, debido a que los registros de este tiempo entre inicio de síntomas e inicio de la terapia no eran completos en la base de datos.

El otro hallazgo interesante de este estudio es el compromiso neurológico grave al momento de la consulta de un 60.7% correspondiente a Rankin 5, lo cual es una proporción alta. Aunque deben considerarse elementos clínicos y biológicos propios de cada individuo, sería interesante explorar componentes sociales y culturales que pudieran asociarse con retrasos por parte del paciente en consultar, en procesos de remisión y en retrasos en diagnóstico esperando ayudas diagnósticas cuando el diagnóstico es predominantemente clínico.

8.3. Fortalezas y limitaciones

Dentro de las fortalezas del presente estudio es su carácter multicéntrico que permite una caracterización de los pacientes con SGB en Colombia. Los estudios de seguimiento en SGB tienen la limitación de herramientas válidas que permitan evaluar la evolución del compromiso neurológico. El haber realizado seguimiento a los participantes permitió estimar la incidencia de compromiso neurológico grave a la 4 semana y de la exploración de factores asociados a este compromiso neurológico mediante un diseño analítico, ya que la mayoría de trabajos locales de SGB son de carácter exclusivamente descriptivo. La clasificación del SGB y la evaluación neurológica mediante el Rankin se realizó por personal entrenado utilizando los criterios de Brighton y los criterios del Rankin lo cual trae la ventaja de establecer elementos objetivos claros en una entidad donde el diagnóstico y seguimiento es principalmente por criterios clínicos.

El presente estudio tiene también múltiples limitaciones. Al tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo se deben tener en cuenta los sesgos de información en los datos registrados, esto fue especialmente determinante en la ausencia de información como la relacionada con las infecciones por arbovirus u otras infecciones, ya que se perdió la posibilidad de explorar estas variables como factores pronósticos. Adicionalmente la ausencia de registros de evaluación neurológica a la semana 3 y 4 conllevó a la exclusión de 235 casos de SGB que podrían haber aumentado el poder estadístico. También existe la posibilidad de sesgo de selección si aquellos individuos que no completaron el seguimiento fue precisamente porque no se encontraban hospitalizados por haber presentado mejoría antes de la semana 3 o 4 de seguimiento.

Otra limitación del estudio es que utilizó para determinar compromiso neurológico exclusivamente la escala de Rankin, a pesar de que es una escala ampliamente utilizada en trabajos similares, puede que no represente todos los componentes necesarios para describir una condición neurológica y en casos de

compromiso neurológico focal o no motor sea un instrumento poco sensible. Por ultimo recordar que de acuerdo a la historia natural del SGB, existen casos que pueden persistir con deficit por varios meses, esto hace pensar que un seguimiento de cuatro semanas pueda ser insuficiente para evaluar el efecto de algunos factores en el compromiso neurológico a mediano plazo. A pesar de esto, el interés estaba centrado en el corto plazo.

8.4. Implicaciones en clínica y salud pública

Los resultados obtenidos a través de este estudio brindan elementos a tener en cuenta para el entendimiento y la planeación de intervenciones dirigidas a disminuir el compromiso neurológico grave a las 4 semanas, especialmente en quienes se encontró tienen un peor pronóstico (ventilación mecánica y compromiso neurológico grave). En el ámbito la salud pública, este estudio proporciona información para entender mejor el comportamiento del SGB en Colombia, permitiendo orientar la planificación de recursos tanto humano como tecnológico y de esta manera garantizar una respuesta adecuada a la atención de casos de SGB en el país y la región. Este trabajo de investigación es parte del estudio de manifestaciones neurológicas de arbovirus dengue, chikunguya y zika en el que trabajan múltiples grupos de investigación nacionales e internacionales que tienen como propósito contribuir a comprender mejor la relación entre los arbovirus y ciertas patologías neuroinflamatorias como el SGB y de esta manera poder formular estrategias de salud pública efectivas.

9. CONCLUSIONES

- Las características de los pacientes con SGB reclutados entre el año 2016 y 2019 son similares a lo reportado en la literatura con predominio de hombres (3 hombres con SGB por cada mujer), mayores de 60 años. El síntoma más frecuente concomitante al compromiso neurológico fue astenia en un 37,5% seguido por diarrea en un 32,1% y fiebre en un 30,4%. El 26,8% refirieron síntomas digestivos previos y el 17,9%

síntomas respiratorios previos. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (37,5%) y diabetes (14,3%). El compromiso sensitivo se evidencio en un 35.7% y el compromiso de sistema autonómico en un 21,4%. El compromiso neurológico al ingreso grave predominó con un 60,7% y el 39,3% presentaron insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica.

- La incidencia de compromiso neurológico grave a las 4 semanas se observó en 38 pacientes que corresponde a 67,9%. la incidencia de compromiso neurológico grave en quienes requirieron ventilación mecánica al ingreso fue de 95,5% y de compromiso neurologico grave inicial fue de 91,2% ambas estadísticamente significativas. La evolución neurológica, comparando el Rankin inicial de cada caso con respecto al Rankin al final del seguimiento, fue de empeoramiento o estacionario en 31 casos que corresponde a una incidencia de 55,4%. En compromiso neurológico grave inicial fue de 67,6% y en aquellos que requirieron ventilacion mecanica al ingreso fue de 86,4%
- En los pacientes con SGB el compromiso neurológico grave al ingreso se asoció con un compromiso neurológico grave a las 4 semanas y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva al ingreso se asoció con una evolucion neurológica estacionaria o de empeoramiento a las 4 semanas.
- Los resultados obtenidos potencialmente pueden proveer elementos a tener en cuenta para la construcción de una escala pronóstica en futuros estudios así como la investigación de intervenciones dirigidas a disminuir el compromiso neurológico grave a las 4 semanas.

10. REFERENCIAS

1. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. **Guillain-Barré syndrome**. The Lancet. 2016 Aug;388(10045):717–27.
2. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, et al. **The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study**. Neurology. 1998;51(4):1110-1115.
3. McCarthy N, Andersson Y, Jormanainen V, Gustavsson O, Giesecke J. **The risk of Guillain-Barré syndrome following infection with Campylobacter jejuni** Epidemiol Infect. 1999;122(1): 15-17.
4. Broutet N, Krauer F, Riesen M, et al. **Zika virus as a cause of neurologic disorders**. N Engl J Med. 2016;374(16):1506-1509.
5. Rajabally Yusuf, Uncini Antonio. **Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome**. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:711e718.
6. González-Suárez I, Sanz-Gallego I, Rodríguez de Rivera FJ, Arpa J. **Guillain-Barré Syndrome: Natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases**. BMC Neurol. 2013 Jul 22;13:95.
7. Xiujuan Wu, Bing Zhang, Chunrong Li. **Short-Term Prognosis of Mechanically Ventilated Patients With Guillain–Barré Syndrome Is Worsened by Corticosteroids as an Add-On Therapy**. Medicine Volume 94, Number 43, e 1898. October 2015.
8. Xiujuan Wu, Chunrong Li, Bing Zhang. **Predictors for mechanical ventilation and short-term prognosis in patients with Guillain-Barré syndrome**. Critical Care (2015) 19:310
9. Willison HJ, Goodfellow JA. **GBS100: Celebrating a century of progress in Guillain-Barré syndrome**. La Jolla, CA: Peripheral Nerve Society; 2016.
10. Wiederholt WC, Mulder DW, Lambert EH. **The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome or polyradiculoneuropathy: historical review, report on 97 patients, and present concepts**. Mayo Clin Proc. 1964;39:427-451.
11. Kurland LT, Wiederholt WC, Kirkpatrick JW, Potter HG, Armstrong P. **Swine influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: epidemic or**

- artifact?** Arch Neurol. 1985;42(11):1089-1090.
12. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. **An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy.** Brain. 1986;109(pt 6):1115-1126.
 13. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. **Guillain-Barré syndrome in northern China: relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies.** Brain. 1995;118(pt 3):597-605.
 14. Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. **Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following Campylobacter enteritis.** Neurology. 1990;40(12):1900-1902.
 15. Guillain-Barré Syndrome Study Group. **Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome.** Neurology. 1985;35(8):1096-1104.
 16. Van der Meché FG, Schmitz PI; Dutch Guillain-Barré Study Group. **A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome.** N Engl J Med. 1992;326(17):1123-1129.
 17. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. **Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome.** Lancet. 1997;349(9047):225-230.
 18. Ropper AH. **Miller Fisher syndrome and other acute variants of Guillain-Barré syndrome.** Baillieres Clin Neurol. 1994;3(1):95-106.
 19. Tarek Sharshar, Sylvie Chevret, Frederic Bourdain; **Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré Syndrome.** Crit Care Med 2003 Vol. 31, No. (1) 278-283.
 20. Anandan C, Khuder SA, Koffman BM. **Prevalence of autonomic dysfunction in hospitalized patients with Guillain-Barré syndrome.** Muscle Nerve 2017; 56:331.
 21. Flachenecker P, Hartung HP, Reiners K. **Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barré syndrome: a longitudinal study.** Brain. 1997;120(pt 10):1885-1894.
 22. Yuki N, Hartung HP. **Guillain-Barré syndrome.** N Engl J Med 2012; 366:2294.

23. Cornblath DR. **Electrophysiology in Guillain-Barré syndrome.** Ann Neurol. 1990;27(suppl):S17-S20.
24. Gordon PH, Wilbourn AJ. **Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.** Arch Neurol. 2001;58(6):913-917.
25. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. **Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome.** Lancet Neurol. 2008;7(10):939-950.
26. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. **Plasma Exchange for Guillain-Barré syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7):CD001798.
27. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. **Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2014;(9):CD002063.
28. Xiujuan Wu , Wei Wu , Zhengzheng Wang. **More Severe Manifestations and Poorer Short-Term Prognosis of Ganglioside-Associated Guillain-Barré Syndrome in Northeast China.** Plos one. August 2014 Volume 9 Issue 8 e104074.
29. Tam CC, Rodrigues LC, Petersen I, Islam A, Hayward A, O'Brien SJ. **Incidence of Guillain-Barré syndrome among patients with campylobacter infection: a general practice Research Database Study.** J Infect Dis 2006; 194: 95–97.
30. Islam Z, Jacobs BC, van Belkum A, Mohammad QD, Islam MB, et al. **Axonal variant of Guillain-Barré syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh.** Neurology. 2010 Feb 16;74(7):581–7.
31. Watrin L, Ghawch. F, Larre P, Neau JP, Mathis S, Fournier E. **Guillain-Barré Syndrome (42 Cases) occurring during a Zika virus outbreak in French Polynesia.** Medicine (Baltimore) 2016; 95:e3257.
32. PAHO/WHO. **Epidemiological update: neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection.** 17 January 2016.

33. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al. **Zika virus and the Guillain-Barré syndrome - case series from seven countries.** N Engl J Med 2016; 375:1598–601.
34. Muñoz L, Parra B, Pardo C. **Neurological Implications of Zika Virus Infection in Adults.** The Journal of Infectious Diseases. 2017;216(S10):S897–905.
35. Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango JA, et al. **Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia.** N Engl J Med 2016; 375:1513–23.
36. Da Silva IRF, Frontera JA, Bispo de Filippis AM, Nascimento O; Group R-G-ZR. **Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian Adults.** JAMA Neurol 2017; doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1703.
37. Anaya JM, Rodriguez Y, Monsalve DM, et al. **A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cucuta, Colombia.** J Autoimmun 2017; 77:123–38.
38. Yhojan Rodríguez, Manuel Rojas, Yovana Pacheco. **Guillain–Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases.** Cellular and Molecular Immunology (2017) 14, 1–16.
39. Phongsisay V. **The immunobiology of Campylobacter jejuni: Innate immunity and autoimmune diseases.** Immunobiology 2016; 221: 535–543.
40. Yuki N. **Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease.** Muscle Nerve 2007; 35: 691–711.
41. Godschalk PCR, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, Wim Ang C, Glerum J et al. **The crucial role of Campylobacter jejuni genes in antiganglioside antibody induction in Guillain-Barré syndrome.** J Clin Invest 2004; 114: 1659–1665.
42. Moran AP, Prendergast MM. **Molecular mimicry in Campylobacter jejuni and Helicobacter pylori lipopolysaccharides: contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity.** J Autoimmun 2001; 16:

- 241–256.
43. Susuki K, Odaka M, Mori M, Hirata K, Yuki N. **Acute motor axonal neuropathy after Mycoplasma infection: Evidence of molecular mimicry.** *Neurology* 2004; 62: 949–956.
 44. Metsky HC, Matranga CB, Wohl S, Schaffner SF, Freije CA, Winnicki SM et al. **Zika virus evolution and spread in the Americas.** *Nature* 2017; 546: 411–415.
 45. Grant A, Ponia SS, Tripathi S, Balasubramaniam V, Miorin L, Sourisseau M et al. **Zika Virus targets human STAT2 to inhibit type I interferon signaling.** *Cell Host Microbe* 2016; 19: 882–890.
 46. Monel B, Compton AA, Bruel T, Amraoui S, Burlaud-Gaillard J, Roy N et al. **Zika virus induces massive cytoplasmic vacuolization and paraptosis-like death in infected cells.** *EMBO J* 2017; 36:1653–1668.
 47. Lucchese G, Kanduc D. **Zika virus and autoimmunity: from microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond.** *Autoimmun. Rev.* 2016; 15: 801–808.
 48. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. **Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data.** *Vaccine* 2011.
 49. Walgaard C, Lingsma H.F, Ruts L. **Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome.** *Neurology* 76 March 15, 2011:968-975.
 50. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. **Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy.** *Lancet.* 1978;2:750–753.
 51. Verma R, Chaudhari TS, Raut TP et al. **Clinico-electro physiological profile and predictors of functional outcome in Guillain–Barré syndrome (GBS).** *J Neurol Sci* 335(1–2):105–111 (2013)
 52. Van Koningsveld R, van Doorn PA, Schmitz PI et al. **Mild forms of Guillain–Barré syndrome in an epidemiologic survey in The Netherlands.** *Neurology* 54:620–625 (2000).
 53. Zhang, Y., Zhao, Y., & Wang, Y. **Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome: a 111-case retrospective review.** *Chinese Neurosurgical Journal*, 4(1). (2018).

