



**“Formato Único para la Integración y Presentación de una Propuesta de Investigación
en las Jurisdicciones Sanitarias de los Servicios de Salud de Veracruz”**

A) CARATULA DE IDENTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Fecha de Presentación de la Propuesta: 12 / 12 / 2012
Día Mes Año

[Título del Protocolo de Investigación]:

Infecciones gastrointestinales y síndrome de Guillain Barré en pacientes del Hospital Regional de Rio Blanco, Veracruz.

[Palabras Clave –máximo 5–]:

- 1) Poliradiculoneuropatía
- 2) Síndrome de Guillain Barre
- 3) Veracruz
- 4) México
- 5)

Fecha de Inicio: 01 / 01 / 2013
Día Mes Año

Fecha de Conclusión: 01 / 12 / 2013
Día Mes Año

Nombre del o de los Investigadores Responsables (*Institución*):

- 1) Gabriel Vargas Carrera
- 2) José Juan Gargallo Hernandez
- 3)
- 4)
- 5)

Nombre de los Colaboradores (institución/adscripción)

- 1) Lorena Balderas López.
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)



Fecha de Revisión y Evaluación por la Comisión de Investigación, Ética y Bioseguridad: / /

[PARA SER LLENADO EL DÍA DE DESARROLLO DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN]

Día

Mes

Año

B] INSTRUCCIONES

Con la intención de facilitar y homogeneizar el proceso de elaboración y presentación de una propuesta de investigación en los **Servicios de Salud de Veracruz**.

En cuanto usted escriba en cada uno de los cuadros, estos se abrirán tanto cuanto sea necesario para desarrollar el apartado específico, en caso de necesitar observaciones complementarias, anotar la observación en el cuadro correspondiente y anexar hojas al final de la misma.

C] COMPONENTES BASICOS DEL PROTOCÓLO DE INVESTIGACIÓN

1. Planteamiento del Problema (Justificación Científica)

Se constituye en la justificación científica del estudio, o sea, lo que fundamenta la necesidad de realizar una investigación para generar conocimientos que brinden un aporte al conocimiento existente. El planteamiento del problema debe brindar un argumento convincente de que los conocimientos disponibles son insuficientes para dar cuenta del problema y sus posibles alternativas de solución, o brindar un argumento convincente de la necesidad de someter a prueba si lo que se conoce y se da como un hecho verdadero, puede no ser tan cierto dados nuevos hallazgos o nuevas situaciones. [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA EL PLANTEAMIENTO DE SU PROBLEMA EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA]

La enfermedad de Guillian Barre, a nivel mundial tiene una incidencia 1 a 3 casos por cada 100 000 personas, considerándose como una enfermedad poco común. Se debe a la inflamación multifocal de las raíces espinales y de los nervios periféricos, especialmente sus vainas de mielina, clínicamente se caracteriza por la presencia de una parálisis flácida con arreflexia. Es una enfermedad de evolución y curso impredecible, con una mortalidad de hasta el 8%, con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio en un 20%, y requiriendo rehabilitación en un 40% de los casos. A nivel mundial la principal asociación se realiza con *Campylobacter jejuni* sin embargo en nuestro medio no existen registros que correlacionen las enfermedades digestivas con la enfermedad de Guillian Barre.

1.1. Pregunta de Investigación (En caso de que aplique)

[EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA LA PREGUNTA o PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA. EN CASO DE QUE NO APLIQUE MENCIONE EL ARGUMENTO QUE LO SUSTENTE]

¿Cuál es la relación que existe entre las enfermedades a nivel gastrointestinal con el síndrome de Guillian Barre en la población que acude al hospital Regional de Rio Blanco?

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

2. Fundamento Teórico (Background) / Antecedentes

Se deriva del planteamiento del problema y es la argumentación y demostración de que la investigación tiene fundamento, derivando en probable(s) respuesta(s) y/o hipótesis de trabajo. El fundamento teórico, es considerado el "piso" que sustenta la pregunta central del estudio, expone el razonamiento y argumentos del investigador hacia la búsqueda de la evidencia que le dé respuesta a la pregunta y/o hipótesis. Requiere igualmente, una exhaustiva revisión de la bibliografía. [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA EL FUNDAMENTO TEÓRICO DE SU PROPUESTA, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SEA NECESARIO]

SINDROME DE GUILLAIN-BARRÉ



Las Polineuropatías Agudas Autoinmunes están clasificadas bajo el epónimo de Síndrome de Guillain-Barré, aunque se trata de una condición heterogénea con distintas variedades. Lo más frecuente es que se presente como una parálisis aguda arreflexica monofásica, con una disociación albuminocitológica (altos niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo y un conteo celular normal) provocado por una infección precedente^{1,13}.

Se denomina Síndrome de Guillain-Barré (SGB) a una enfermedad desmielinizante aguda que causa el rápido desarrollo de debilidad de las extremidades y a menudo de los músculos faciales, respiratorios y de deglución. Habitualmente se debe a la inflamación multifocal de las raíces espinales y de los nervios periféricos, especialmente sus vainas de mielina, en los casos graves los axones también están dañados⁵; se observa predilección de raíces anteriores¹⁴. Constituye un conjunto de síndromes que se manifiestan como diferentes subtipos de trastornos, con rasgos electrofisiológicos y anatomopatológicos distintos cuyo máximo pico de afectación sucede las primeras 2 semanas desde el inicio de los síntomas; se caracteriza clínicamente por la presencia de una parálisis flácida con arreflexia⁵, ausencia de signos sensitivos objetivos sin compromiso esfinteriano¹⁴, trastorno sensorial variable y elevación de las proteínas en el LCR⁵. Se considera de evolución y curso impredecible, pero las formas desmielinizantes evolucionan en 4 semanas, llegando en un 50% de los casos a la máxima debilidad en la segunda semana y un 90% de los pacientes en la tercera semana; pasada la cuarta semana existen dos semanas de meseta o estabilización de los síntomas, reestableciéndose la función neurológica en lapso de 6 a 8 semanas. El nervio facial está comprometido de forma bilateral en aproximadamente el 50% de los pacientes, también son afectados el IX y X pares en aproximadamente 20 y 30% de los casos. En las formas axonales, en un 50% de los pacientes existe compromiso autonómico caracterizado por disfunción de los sistemas simpático y parasimpático^{14,17}.

Las primeras descripciones detalladas de este síndrome se encuentran reconocidas en una publicación del investigador francés en el siglo XVIII llamado Jean Baptiste Octave Landry de Thézilla, quien en 1859 comunicó por primera vez casos de parálisis difusa progresiva o parálisis aguda ascendente^{10,11,14}. En 1916, los neurólogos franceses George Charles Guillain y Jean Alexander Barré describieron en dos soldados una enfermedad aguda caracterizada por la aparición brusca de debilidad y parestesias que comenzaban por los miembros inferiores y ascendían hasta alcanzar los músculos inervados por los pares craneales a lo que se le denominó Síndrome de Guillain-Barré¹⁰, así como también añadieron el rasgo distintivo de la disociación albuminocitológica, de los casos descritos fue Strohl quien tuvo a su cargo los estudios neurofisiológicos^{11,14}. Desde que la poliomielitis fue erradicada, el síndrome de Guillain-Barré es actualmente la causa más frecuente de parálisis flácida en el mundo y constituye una emergencia en neurología^{1,5}. En casos severos, la debilidad compromete la función respiratoria, requiriéndose asistencia ventilatoria mecánica⁶. La variedad de Miller Fisher, la cual está caracterizada por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, fue reportada en 1956, como una variante del Síndrome de Guillain-Barré, esto por la disociación albuminocitológica que mostraba el líquido cefalorraquídeo¹.

Se piensa que existe una causa autoinmune y un perfil de autoanticuerpos que causan este síndrome, la electromiografía y los autoanticuerpos pueden ser útiles para confirmar el típico Síndrome de Guillain-Barré. Se considera que en la fisiopatogénesis de este síndrome participan factores humorales y celulares. Como hipótesis se ha planteado la existencia de un fenómeno de imitación o mimetismo molecular que desencadenaría una reacción cruzada entre los determinantes antigénicos del agente infeccioso y ciertos componentes normales del sistema nervioso periférico. Los anticuerpos se dirigen contra las estructuras glicolipídicas denominadas gangliósidos. Hasta ahora se ha informado solo la existencia de un anticuerpo específico contra gangliósidos en los casos de Miller Fisher, este anticuerpo, y quizá futuro marcador denominado anti GQ1b aparece en el 95% de los pacientes con esta variante de enfermedad, existiendo otros anticuerpos que no son de una variante determinada¹⁴.

La lesión básica está dirigida a la célula de Schwann o al axón en el espacio internodal, es producida por una disfunción del sistema inmune, que activa un mecanismo inflamatorio contra el blanco inmunológico. En general la agresión autoinmune resulta de una falla de los mecanismos que mantienen la autotolerancia, defecto resultante de una delección incompleta de ciertos cromosomas con la activación de clones habitualmente silentes que producirían una estimulación anormal o una falta de regulación de linfocitos normalmente anérgicos frente a autoantígenos¹⁴.



La incidencia del Síndrome de Guillain-Barré en los países occidentales oscila 0,89 a 1,89 casos (mediana, 1,11) por 100.000 años-persona¹, incluso hasta 3 por cada 100 000², discretamente menor 0.4 a 1.4 en menores 16 años⁶, se ha encontrado una mayor frecuencia en hombres², aunque se presenta en ambos sexos, suele afectar a cualquier persona de edad con dos tipos de presentación: uno en la etapa adulta joven y otra en ancianos, es rara en niños menores de un año de edad. El trastorno suele aparecer unos días o semanas después de que la persona presentó síntomas de infección viral respiratoria o intestinal, en algunas ocasiones el embarazo, las cirugías o las vacunas pueden desencadenar el síndrome⁵. Se le ha asociado con la vacuna para prevenir la influenza con 1 caso por cada millón de vacunados^{3,4,5}.

En el Instituto Nacional de Neurología se ha observado un incremento de los casos; para el año 2007 se atendieron 40 pacientes con este padecimiento. En México, las estadísticas nacionales contemplan como enfermedad de notificación obligatoria la parálisis flácida aguda, que se puede relacionar con la incidencia del síndrome de Guillain Barré, ya que no se reporta ningún caso de poliomielitis al menos desde el año 2000^{6,14}.

El tratamiento con inmunoglobulina administrada en las 2 primeras semanas del inicio de los síntomas ha demostrado eficacia para acortar el tiempo de recuperación de los pacientes; la Plasmaféresis ha probado beneficio en pacientes con enfermedad leve, moderada y severa, así como mayor utilidad cuando se realiza dentro de los 7 días posteriores al inicio de la enfermedad⁵.

La mortalidad de SGB es variable y, aun con el advenimiento de una terapia efectiva sigue siendo del 4 al 8%, se considera que más del 20% de los pacientes llega a requerir ventilación asistida y que alrededor del 40% de aquellos que ameritaron hospitalización requerirán rehabilitación. Aproximadamente el 80% de personas que presentan este síndrome se recuperan adecuadamente después del tratamiento, sin embargo la calidad de vida puede estar dañada en diferentes áreas muchos años después del inicio de la enfermedad, indicando recuperación incompleta a largo plazo; entre el 25 y 85% de los pacientes continúan con signos residuales de neuropatía, indicando daño funcional⁵.

Definición

Polirradiculoneuropatía Inflamatoria Aguda o Síndrome de Guillain-Barré es una enfermedad autoinmune asociada en la mayoría de los casos a una infección viral o bacteriana. La presentación clínica habitual se caracteriza por una debilidad simétrica de más de una enfermedad rápidamente progresiva, de comienzo distal y avance ascendente, a veces llegando a afectar la musculatura bulbar respiratoria así como los nervios craneales motores y que cursa con disminución o pérdida de los reflejos osteotendinosos y con signos sensitivos leves o ausentes⁵.

El Síndrome de Guillain Barré puede ocurrir de 7-14 días, después de una infección viral. Existen reportes de caso de que se relacionan a infecciones de vías respiratorias, ocurridas un mes antes de haber iniciado los síntomas y signos de la enfermedad. En los pacientes que se identificó un antecedente de proceso infeccioso estos se asociaron con los siguientes microorganismos: *Campylobacter jejuni* 20-50%, *Citomegalovirus* 5-22%, *Haemophylus influenzae* 2-13%, *Epstein Barr* 10%, *Mycoplasma pneumoniae* 5%, *Borreliosis de Lyme*, *Hepatitis A,B,C,D*, así como fiebre tifoidea menos del 5%⁵, *Brucelosis*⁷, *Dengue*⁸. En Cuba han ocurrido dos "brotes" de SGB el primero en la Habana después de una epidemia de dengue hemorrágico y el segundo en el municipio de Arroyo Naranjo en relación con una epidemia de gastroenteritis por enterobacteria^{11,21}.

Se han presentado muchos informes de patógenos de infección del SGB, incluyendo el virus de Epstein-Barr (EBV), neumonía por micoplasma, influenza H., virus varicela-zoster, el virus de la influenza, adenovirus, virus parainfluenza 1, virus del herpes simple, VIH, etc multivariado. Otro informe de Japón mostraron evidencia serológica de infección por H. influenza en 13% de 41 pacientes consecutivos con GBS. En los últimos años, se informó de que en ocasiones virus del Nilo Occidental, el virus Cocksackie o infección por H. pylori también puede estar asociada con el desarrollo de GBS.²¹

Casi dos tercios de los casos de GBS tiene antecedentes de infección dentro de 4-6 semanas antes del inicio de GBS



y las infecciones respiratorias y gastrointestinales son las más comunes las infecciones por dos antecedentes. Los patógenos comúnmente identificadas son CMV y C jejuni.²¹

El Citomegalovirus (CMV) es el desencadenante viral más común de GBS, con una prevalencia que van desde 10% a 22% en varios estudios en pacientes con SGB. CMV relacionada con GBS se caracteriza por una participación prominente de los nervios craneales y sensoriales. Algunos informes indican que los pacientes con CMV asociada a GBS tienen anticuerpos séricos contra el gangliósido GM2. Otro estudio realizado en Japón demostró que el anti-GM2 anticuerpos IgM se encontraron en pacientes con SGB 22% después de la infección por CMV. Los datos son más necesarios para comprobar la especificidad de este anticuerpo y su importancia en la patogénesis de la inducción de CMV GBS.²¹

Los casos de Guillain Barré con antecedente de enteritis por Campylobacter jejuni pueden deberse al mimetismo antigénico que ocurre entre los lipopolisacáridos y gangliósidos de la membrana de los nervios periféricos y oligosacáridos de la bacteria, 20% de los pacientes desarrollan discapacidad residual⁵. En los países en desarrollo, la mayoría de las infecciones por Campylobacter en humanos tiene lugar por el consumo o la exposición a animales infectados o sus productos. La transmisión persona a persona es poco frecuente^{6,13}.

Campylobacter jejuni es una de las causas importantes de diarrea en el mundo, son la principal causa de gastroenteritis bacteriana humana, y puede ser responsable de un máximo de 400-500 millones casos en todo el mundo cada año asociado con numerosas secuelas, incluyendo el SGB, síndrome de intestino irritable, artritis reactiva y enfermedad inflamatoria intestinal. C. jejuni tiene la capacidad de recubrir la superficie intestinal con una capsula de polisacárido que varía en su composición de azúcar y enlace, especialmente aquellos que implican de heptosas de configuración inusual y vínculos de O-metilfosforamida. Esta diversidad estructural es consistente con CPS sea el mayor serodeterminante del esquema de Penner, de los cuales hay 47 serotipos de C. jejuni. Es una de las causas mas comunes de diarrea alrededor del mundo. Es biológicamente distinto a otros patógenos entéricos como salmonella, Shigella y Vibrio. Un miembro de proteobacteria de épsilon. Es muy similar a patógenos de mucosa gram negativos como H. influenzae y N. meningitidis en que es microaerófilico, naturalmente transformable y encapsulado. La Cápsula de Polisacarido (CPS) es único para un agente patógeno entérico y los polisacáridos capsulares de C. jejuni son únicos comparados con los demás.^{18,20}

C. jejuni es un comensal de muchas aves y mamíferos domésticos, y han sido reconocidos como la causa más importante de bacterias de intoxicación alimentaria en todo el mundo. Resultados de la enfermedad varían de leves, no inflamatoria, autolimitada, diarrea o severa, diarrea inflamatoria y sangrienta que dura varias semanas. La publicación de genoma completo numerosos secuencias de diferente cepas C. jejuni ha revelado un organismo que muestra un alto grado de variación de cepa a cepa. Esta heterogeneidad natural ha hecho el estudio de la patogenicidad de este patógeno particularmente desafiante. Sin embargo, se ha avanzado considerablemente en los últimos años que han contribuido a nuestra comprensión de la función de varios factores incluyendo la toxina distensión citoletal así como los procesos de glicosilación y micromolecular. Una de las diferencias clave entre la infección de humanos y pollos por C. jejuni es el número aparentemente mayor de bacterias invasoras células epiteliales en el huésped humano. Esto sugiere que la adherencia bacteriana y la entrada en las células epiteliales pueden ser pasos críticos que son esenciales para el desarrollo de la enfermedad. Así, la identificación de factores implicados en estos procesos es la clave para el desarrollo de terapias para tratar infecciones, así como mejorar nuestra comprensión de la patogénesis.^{18,20}

Hay dos estrategias generales que la multitud de bacterias patógenas entéricas utilizar para entrar en las células huésped de destino. De acuerdo a las características específicas del proceso de invasión, podemos distinguir entre lo clásico los mecanismos en "zipper" y "trigger". El mecanismo de "zipper" se inicia por una o más proteínas de superficie bacterianas (adhesinas e invasinas comúnmente comprenden) que se unen a uno o más receptores específicos de la célula huésped seguido por la internalización, como se informó para Yersinia o especies de Listeria.



Por otra parte, el mecanismo " trigger" implica de tipo III y tipo IV de sistemas de secreción (T3SSs y T4SSs) inyección de proteínas bacterianas que a menudo imitan o secuestran factores específicos de las células huésped para desencadenar el proceso de absorción bacteriana, como se describe para Salmonella y Shigella. Un análisis del genoma reveló una notable ausencia de estos factores de patogenicidad clásicos en C. jejuni. Saber el mecanismo es muy difícil, puesto que un sistema de modelo animal adecuado imitando la infección humana no está disponible, una amplia variedad de cultivo celular con modelos in vitro se han aplicado para identificar los factores de C. jejuni que juegan un papel en la adherencia y la invasión. Desafortunadamente, el uso de diferentes C. jejuni cepas y diversos modelos celulares de infección ha causado confusión considerable y controversias en la literatura.²⁰

Tal vez el factor más caracterizado de C. jejuni al interactuar con la célula huésped es la proteína CADF. CADF se identificó por primera vez como una proteína de 37-kDa que se unía a la matriz extracelular (ECM) proteína fibronectina, ya sea en forma inmovilizada o soluble. La secuencia de la CADF producto del gen reveló una proteína con homología a una adhesina de Pseudomonas fluorescens. En el mismo año, otro grupo confirmó la observación de que CADF recombinante unida a la fibronectina, así como una notificación de que la proteína podría unirse a fracciones de membrana de INT-407 células in vitro. Un estudio posterior reveló la importancia de CADF para la colonización, como mutantes CADF fueron incapaces de infectar pollos. Uso de la línea celular T84 polarizada se informó de que C. jejuni cruzó la capa epitelial entre células vecinas (ruta paracelular) y la invasión puede ocurrir a través de la superficie basolateral pero no apical. Este estudio también reveló que la expresión era CADF requerida para la unión máxima de células T84. Un estudio posterior identificó el dominio de unión a fibronectina en CADF como cuatro expuestos en superficie aminoácidos en las posiciones 134 a 137. Las mutaciones en estos residuos reduce significativamente la unión a la fibronectina y células INT-407 mientras que los péptidos que contienen este sitio putativo de unión a fibronectina mostraron capacidad de bloqueo para la unión. La mayoría de las cepas de C. jejuni exhiben dos bandas en transferencias Western utilizando anticuerpos anti-CADF, lo que sugiere que las distintas formas de la proteína pueden existir. Recientemente, un segundo potencial de la proteína de unión a fibronectina se ha identificado en C. jejuni llamado FLPA. FLPA fue descrito primero como una proteína que juega un papel en la adherencia a las células epiteliales de pollo así como jugando un papel importante en la colonización de los pollos. La proteína se describe más adelante como siendo capaz de unión a fibronectina y que los mutantes FLPA mostró una disminución significativa en la unión a INT-407 células en comparación con la cepa de tipo salvaje. Sin embargo, ni CADF ni FLPA o cualquier otra proteína Cia fueron encontrados en una pantalla global para la invasión de los genes relacionados en la cepa 81-176 . Un estudio reciente ha propuesto que CADF y FLPA pueden actuar en conjunto para atacar la fibronectina para la invasión bacteriana y la posterior unión de C. jejuni. Esto indica que los efectos aditivos de ciertos genes implicados en la adhesión celular y la invasión puede jugar un papel. Sin embargo, los estudios que utilizan inhibidores de cloranfenicol mostraron que la síntesis de proteína bacteriana es necesaria para la máxima C. jejuni invasión. Cloranfenicol retarda la expresión de proteínas de la CIA, pero no CADF o FLPA, lo que sugiere que la expresión constitutiva de estas adhesinas por sí sola no es suficiente para el proceso de absorción bacteriana.²⁰

Es muy difícil en la actualidad para establecer de forma concluyente cómo C. jejuni facilita su absorción en las células huésped epiteliales. Existen evidencias en la literatura que dan cierto apoyo a los dos mecanismos de invasión: "zipper" y "trigger", lo que subraya la idea de que C. jejuni entra en las células epiteliales por un nuevo mecanismo único. Puede ser que C. jejuni ha desarrollado durante la evolución de una estrategia que comparte características de ambos de estos mecanismos, pero más trabajo es claramente necesaria para identificar las vías



exactas utilizadas por este agente patógeno importante para entrar y sobrevivir en las células epiteliales intestinales.²⁰

Durante 1990, Aspinall et al descubrieron las especies de Campylobacter (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*), los polisacáridos expuestos (PSs) fueron considerados para ser las regiones O-cadena de polisacáridos en la pared celular de lipopolisacáridos. Sin embargo los datos estructurales obtenidos a partir de algunas especies de Campylobacter muestran que esas mitpades no fueron asociadas con componentes de lipopolisacáridos, pero fueron del mismo tipo como PSs ácido teitoico. Como el serotipo HS1 de *C. jejuni* (HS de Heat Stable Serotype; Macdonald 1993) y capsula de PSs (CPSs) en *C. lari* (Aspinall, 1998), subsecuentemente un análisis genómico demostró que los PSs observados en *C. jejuni* fueron cápsulas (CPSs, Parkhill et al., 2000). Corcoran et al. (2006) demostró el ancla de fosfolípidos en tres tipos de CPS (HS3, HS6 y HS23/36) fue dipalmitoil-glicerofosfato con ácidos hexadecanoicos ligados. Las especies Campylobacter gustan de otros patógenos de mucosa gram negativas y a diferencia de otros patógenos entéricos expresan una CPS y Lipoolisacáridos (LOS, core --- Lípido A). En lugar de una longitud llena de LPS (O-cadena---- core ----Lípido A). El esquema serotípico de Penner es una hemaglutinación pasiva que es basada primordialmente en CPSs, otras estructuras como LOS pueden contribuir a la especificidad del serotipo. Un total de 23 serotipos fueron descritos inicialmente en la publicación original (Penner and Hennessy, 1980) y fue rápidamente extendida a 47 serotipos por *C. jejuni* aunque algunos fueron encontrados en complejos de reacciones cruzadas. La estructura de ocho tipos de CPS de *C. jejuni* han sido publicados (Aspinall et al., 1992, 1995c; Hannify et al., 1999; Muldoon et al., 2002; Karlyshev et al., 2005; McNally et al., 2005, 2007; Gilbert et al., 2007; Chen et al., 2008), y estos disienten en la composición de azúcar y enlaces. La expresión de heptosas de configuración inusual y O-metilfosforamida (MeOPN) Son marcadores estructurales cruciales de las cápsulas de especies Campylobacter especialmente *C. jejuni*. La complejidad estructural de las heptosas está realzado más allá de la introducción de la función de desoxi en la posición del C-6.

La infección por *C. jejuni* que ocurre a través de la exposición de comida y agua contaminada es un problema global principal de salud. En países en vías de desarrollo un estimado de 40-60% de niños menores de 5 años desarrollarán al menos una infección sintomática, usualmente ocurre en el primer año de vida. En un estudio realizado se logró estimar la incidencia anual en 29 por cada 1000 personas al año, con una incidencia culminante a los dos años de edad (Soofi et al., 2011). Adicionalmente, uno debe considerar a la asociación entre Campylobacter y la infección por VIH donde la incidencia va en incremento, y la morbilidad y mortalidad se encuentran en aumento en pacientes VIH positivos que se presentan con diarrea, fiebre y dolor abdominal principalmente, sin embargo 11% desarrolla bacteremia y 8% diarrea crónica (Molina et al., 1995). Debido al crecimiento de la pandemia de VIH se ha estimado que la sobrecarga de campylobacteriosis en países en desarrollo talvez esté entre los primeros 10 en el 2020.

En países industrializados las estimaciones generales de incidencia demográficas basadas en la vigilancia pasiva disienten a merced de la geografía y con el paso del tiempo con tasas en la premediación estadounidense alrededor de 15/100,000 con una disminución lenta sobre la década pasada, y las tasas en Europa alrededor de 50-90/100,000 con tendencias nacientes. La disminución de las tasas en algunos países se debe principalmente a la falta de reporte de la infección, debido a poco reportar de este tipo de enfermedad, las tasas verdaderas de campylobacteriosis se consideran son 10-100 veces superiores que los reportados históricamente. Con este fin, la población reciente basó estudios en un número de países desarrollados han utilizado diseños variados de estudio para estimar sobre todo lo que la incidencia de infecciones Campylobacter a través del uso del estudio de cohorte. El estado actual de la tecnología y los métodos estándar de la identificación, las encuestas, y las activas redes de vigilancia. Estos estudios confirman la poca información y biasociación de determinación de caso con estudios de vigilancia pasivos y se encuentran con que la incidencia de infección Campylobacter se extiende desde 3 - 15 casos por cada 1,000 personas al año.

Un creciente número de estudios han reportado la relación de esta enfermedad con secuelas crónicas de salud, más allá de la relación descrita con SGB la causa principal de parálisis flácida en el mundo en vías de desarrollo para la cual una tercera parte puede ser atribuida a Campylobacter, artritis reactiva, enfermedad inflamatoria del intestino y síndrome de colon irritable son también secuelas reconocidas post campylobacteriosis en poblaciones



industrializadas.

La estrategia de una vacuna basada en CPS puede ser exitosa al reducir la tasa de incidencia de enfermedad de varias bacterias encapsuladas incluyendo a *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (Lesinski and Westernick, 2001a; Knuf et al., 2011). Dado el éxito de esta vacuna basada en capsula, hay estudios empezados para determinar la viabilidad de una cápsula conjugada para impedir enfermedad causado por *C. jejuni*. Tanto la expresión de CPS y la expresión de las modificaciones están sujetas a variación de fase por desajuste de reparación de deslizamiento hebra. Aunque cápsulas son factores de virulencia para otros patógenos. El rol de la CPS en la enfermedad de *C. jejuni* no ha sido bien definida más allá de los estudios descriptivos demuestran un papel en la resistencia sérica y la diarrea en un modelo de hurón de enfermedad. Sin embargo, tal vez la evidencia más convincente para un papel en la patogénesis son datos que CPS vacunas conjugadas proteger contra las enfermedades diarreicas en los primates no humano.¹⁸

La mayoría de polisacáridos del capsular son independientes en timo, los antígenos celulares T helper son necesarios para generar gran cantidad, y prolongar la vida de la respuesta de anticuerpos. Aunque los adultos pueden generar algunas respuestas del anticuerpo para cápsulas purificadas administradas como una vacuna, los niños menores de dos años no desarrollan respuestas fuertes para antígenos independientes del timo, como la mayoría de antígenos de carbohidrato directamente no pueden activar células T, una proteína del transportador está a menudo incluida para optimizar respuestas inmunes, esta estrategia de vacuna eficazmente convierte un antígeno timo independiente en un antígeno dependiente del timo (TD) que consiente en fomentar de la respuesta inmune, de tipo IgG cambiando de decisión, y la generación de células de memoria poseyendo anticuerpo con avidéz superior para CPS. Este trabajo fue la primera comprobación que una cápsula conjugada a vacuna podría proteger en contra de enfermedad entérica y también sugiere que la cápsula juega un papel crítico en la virulencia. Esta prueba de estudios probó la viabilidad de usar una cápsula conjugada a vacuna e impedir enfermedad causada por *C. jejuni*. Sin embargo, antes de desarrollar una vacuna para el uso práctico, el número de tipos CPS necesitó cobertura amplia en contra de las tensiones más prevaletentes que *C. jejuni* necesita para estar resuelto.¹⁸

Un conjugado CPS enfoque de la vacuna contra este patógeno es intrigante, pero varias cuestiones deben abordarse, incluyendo la valencia de los tipos de CPS requeridos para una vacuna eficaz. Ha habido numerosos estudios de prevalencia de tipos de serotipos de CPS en el mundo desarrollado, pero pocos estudios en países en desarrollo donde la incidencia de la enfermedad es superior. La complejidad y el coste de serotipificación Penner ha limitado su utilidad. Recientemente se desarrolló un complejo por método PCR para la determinación del tipo de cápsula ofrece la posibilidad de un método más rápido y accesible. Estudios comparativos han mostrado una fuerte correlación de los dos métodos y los estudios están comenzando a comprobar cierta distribución de tipos CPS en todo el mundo, así como examen de correlación de severidad de enfermedad con tipos específicos CPS¹⁸.

Los Glucoconjugados, juegan un papel crucial en la infección de *Campylobacter jejuni*: las interacciones entre el Huesped. Las interacciones del glicano entre huésped y patógeno son críticas en muchas enfermedades bacterianas y virales. Las interacciones de glicano varían la adherencia del receptor basado inicialmente para proteger el agente infeccioso de la respuesta inmune del huésped a través de mimetismo molecular. *Campylobacter jejuni* es un modelo ideal para estudiar el papel de los glicanos en las interacciones huésped-patógeno, así como el papel de la superficie bacteriana glicoconjugados en infección. Utilizando un análisis del glicano en conjunto, *C. jejuni* se ha demostrado que interactúan con una amplia gama de glicoconjugados del huésped. Residuos de manosa y ácido siálico parecen jugar un papel en las interacciones iniciales entre huésped y patógeno siguiente exposición ambiental, mientras que las interacciones de fucosa y galactosa basadas es probable que se requiera para la colonización prolongada. Otros estudios han puesto de manifiesto posibles interacciones de tipo receptor señuelo entre las mucinas intestinales del huésped y *C. jejuni*, lo que demuestra la importancia de las glicoproteínas del huésped como defensa contra *C. jejuni* infección, así como el papel de glicoconjugados que se encuentran en la leche materna humana en la protección de los lactantes de la infección con *C. jejuni*. *C. jejuni* puede producir N- y O-enlazados de glicoproteínas, el polisacárido capsular (CPS) y / o lipooligosacárido (LOS) que se traduce en *C. jejuni* presentar sus propias pantallas recubiertas de azúcar diversas sobre la superficie celular. Glicanos bacterianas desempeñan un papel importante y versátil en la infección y la enfermedad. De éstos, el más entendido es el mimetismo molecular de los gangliósidos humanos presentado por *C. jejuni*, LOS y su relación con la aparición de



neuropatías autoinmunes como el síndrome de Guillain Barré (GBS). Sin embargo, el papel de los glicoconjugados presentado por *C. jejuni* se extiende más allá de la expresión de gangliósidos sialilados estructuras involucradas en la iniciación de GBS. Expresión de los glicanos de superficie por *C. jejuni* también puede referirse a la capacidad de este organismo para interactuar con las glicoproteínas iniciales para interacciones huésped-patógeno y la continuación de la infectividad.¹⁹

Para infectar a un hospedador, los patógenos bacterianos deben estar equipados con múltiples factores para ayudar en la colonización y dependiendo del sitio de infección, estos factores varían ampliamente. Algunas especies de bacterias deben ser muy móviles y sensibles a pequeños gradientes químicos a ubicar exitosamente su nicho de mercado, mientras que otras especies no requieren movilidad propia para infectar con éxito los tejidos del huésped que prefieren. El contacto inicial entre el huésped y el patógeno se presenta con mayor frecuencia a través de los componentes de la superficie bacteriana que median la adhesión en el que se conocen colectivamente como adhesinas. Como las superficies de las células huésped muestran multitud de glicoconjugados, no es sorprendente que un gran número de bacterias expresan adhesinas específicas de hidratos de carbono y que expresión de adhesinas específicas de estilo de lectina se cree que es responsable de la tropismo de tejido de patógenos.¹⁹

Las interacciones basadas en carbohidratos han sido completamente resueltas por *C. jejuni*, pero las especies relacionadas con *Helicobacter pylori* ha sido extensamente estudiado y las lectinas de hidratos de carbono que participan en las interacciones dependientes han sido bien caracterizados. *H. pylori* exhibe complejidad amplia en unión a carbohidratos especificidad, debido a la expresión de seis diferentes lectinas / adhesinas con especificidades para los oligosacáridos sialilados, antígeno Lewis B, glicolípidos lactosilceramida y ganglioseries, y Heparán sulfato. De estas seis lectinas, sólo cuatro (Saba, Baba, Hapa y HTA) están realmente involucrados en la adhesión de las bacterias a los tejidos del huésped, mientras que los otros dos (HP-PAN y HP0721) parecen estar implicados en la "limpieza" de ácido siálico libre en tejido crónicamente infectados. Se ha propuesto por *H. pylori* que las interacciones iniciales con los tejidos del huésped se puede lograr a través de la unión a no sialiladas glicoconjugados presentes en el epitelio gástrico normal (por ejemplo, el antígeno Lewis B y glicoesfingolípidos). Si bien, la capacidad de unión de ácido siálico *H. pylori* es adecuada para lograr persistencia de la *H. pylori* infección por mediación de la adhesión a través de la lectina de unión a ácido siálico, Saba, al epitelio ya enferma del estómago de anfitriones infectados crónicamente. Las interacciones glicano dependientes y la forma en que *C. jejuni* es capaz de modular su unión de glicoconjugados en condiciones diferentes, nos permite plantear la hipótesis de que la adhesión a base de manosa y ácido siálico se requiere para el contacto inicial con los tejidos del huésped después de la exposición al entorno exterior, con la infección a largo plazo que resulta de las interacciones con fucosa y el terminal glicoconjugados que contiene galactosa. Por lo tanto *H. pylori* reconoce lactoceramides y estructuras fucosiladas para el contacto inicial de intercambio de estructuras sialiladas durante la infección crónica. *C. jejuni* es lo opuesto a reconocer ácido siálico y manosa para el contacto inicial y el intercambio de fucosa y galactosa después de establecer la infección. Las proteínas implicadas en reconocimiento de *H. pylori* son glicoconjugados conocidos, pero en *C. jejuni* que aún no se han dilucidado.¹⁹

Los Lipooligosacárido glicolípidos son expresados por las bacterias Gram negativas como parte de su membrana externa. LOS se compone de una molécula de lípido A unido a una cadena de polisacárido con un núcleo interno conservado y un núcleo externo variable. El núcleo externo puede estar presente en una sola copia (LOS) como se ve por el patógeno *Neisseria meningitidis* o puede repetir múltiples veces para producir lipopolysaccharide (LPS) como se ve en una gama de bacterias incluyendo *E. coli*. La LOS de los *C. jejuni* tiene sido ampliamente estudiado y



se ha planteado la hipótesis de que juegan un papel importante en la supervivencia celular, la evasión de acogida, y la adhesión a tejidos. Una cepa a otra variación observada para las estructuras de LOS presentado por *C. jejuni* se ha vinculado a la diversidad de los genes presentes en la biosíntesis de grupos de LOS. Más de 20 diferentes grupos de biosíntesis de LOS se han identificado en *C. jejuni* cepas, incluyendo cinco capacidades de sialilación y mimetismo gangliósido.

Hasta la fecha, los cinco grupos con los mecanismos de gangliósido mol-ecular mimetismo (A, B, C, M y R), han sido el foco principal de la investigación en el *C. jejuni* LOS (Karlyshev et al., 2005 b; Yuki , 200 7; Gilbert et al., 200 8).Las más utilizadas cepas modelo para el análisis de *C. jejuni* NCTC11168 y 81-176 ambos tienen clusters capaces de gangliósido mimetismo molecular, la caída en los tipos de racimo C y B, respectivamente.Parece que hay un sesgo en la investigación hacia sialiladas estructuras de LOS de *C. jejuni*.Esto se debe principalmente a la apuesta por las cepas productoras LOS mimetismo con gangliósido debido a su importancia clínica en la inducción del síndrome de Guillain-Barré (GBS; Yuki, 199 7).Por ejemplo, estudios recientes han demostrado que *C. jejuni* con sialilada LOS une un sialoadhesina, que a su vez conduce a una cascada de eventos que resultan en la producción de anticuerpos de reacción.

La infección por *Campylobacter jejuni* es generalmente autolimitada, pero en raros casos como ya se ha mencionado, la infección se opone a trastornos debilitantes, polineuropatía SGB, o la variante de motor ocular común el síndrome de Fisher. *C. jejuni* es el antecedente más común infección en estas neuropatías y la expresión de imitación de los gangliósidos de acogida se considera necesario para el desarrollo de neuropatía desde mimetismo tal puede inducir la producción de anticuerpos que reaccionan espontáneamente. Los gangliósidos son glicoesfingolípidos que ocurren en alta concentración en el sistema nervioso periférico, en particular en el axón nervioso pero también están presentes en las células epiteliales del intestino, el estómago a través de todo el colon. La producción de autoanticuerpos reactivos contra estos glicolípidos juega un papel central en GBS y el desarrollo FS. *C. jejuni* se ha demostrado que producen imitaciones de gangliósidos, incluyendo aquellos implicados en el SGB (GM1,GM1b,GD1a,GalNAc-GD1a y FS GQ1b,GT1a). apoyando el papel patogénico de *C. jejuni* en el SGB, *C. jejuni* LOS-inducidos por gangliósido anti-GM1 anticuerpos reaccionan en los nodos de Ranvier, donde se expone el axón en la fibra nerviosa, se asemeja a la patología observada en los pacientes con SGB y inoculados de *C. jejuni* GM1 imitando LOS se ha informado de inducir síntomas similares a GBS en un modelo de conejo. Aunque la imitación de gangliósidos por *C. LOS jejuni* ha sido extensamente estudiada estructuralmente en los dos últimos decenios, es importante señalar que estos estudios de caracterización se realizaron en cepas cultivadas casi exclusivamente en 37 ° C. La investigación se centra en el crecimiento de la temperatura de 37 ° C es totalmente en desacuerdo con el estilo de vida de *C. jejuni* que coloniza una variedad de nichos cuya temperaturas intervalo de 25 a 42 ° C , y con estudios previos que han puesto de relieve el papel de la temperatura de crecimiento desempeña en la regulación de genes, expresión, función enzimática, proteínas plegadas, y el metabolismo bacteriano general. Todo ello en conjunto, indica que hay una necesidad para investigar la diversidad genética y LOS estructural a temperaturas que representan diferentes huéspedes.¹⁹

La glicosilación, tanto de la superficie bacteriana de acogida y la superficie es fundamental para las interacciones huésped-patógeno observadas para *C. jejuni*. Una mejor comprensión de los factores que intervienen en la expresión de glicano y reconocimiento por ambas las bacterias y el huésped puede ofrecer nuevos conocimientos sobre los mecanismos implicados en la colonización e infección patógena de *C. jejuni*, y la inducción de trastornos como SGB y SF.¹⁹

Los primeros casos de SGB asociados a la vacuna contra influenza fueron reportados en 1976, tras una campaña de



vacunación contra el virus de la influenza porcina. Durante la investigación se encontró que las personas vacunadas contra la influenza porcina, tenían mayor riesgo de desarrollar SGB que los no vacunados: alrededor de un nuevo caso por cada 100 mil personas vacunadas. Se desconoce aun la causa que provocó el desarrollo del síndrome en las personas vacunadas, existen diversas teorías, una de ellas señala que las vacunas pueden desarrollar una respuesta inflamatoria, capaz de ocasionar daño celular a nivel del sistema nervioso central. Varios estudios se han realizado desde 1976 para evaluar si las vacunas contra la influenza se asocian con el SGB; en la mayoría no se ha encontrado tal asociación, sin embargo otros estudios sugieren que puede ocurrir un caso adicional de SGB por cada millón de personas vacunadas contra la influenza. En personas mayores de 18 años se observó de uno a dos casos después de 6 a 8 semanas de la vacunación contra el virus de la influenza⁵.

Se han reportado casos de en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) durante el periodo de infección asintomática o en la seroconversión⁵.

En el caso de Brucelosis, enfermedad infecciosa producida por cocobacilos gram negativos del género *Brucella* conociéndose 3 especies patógenas (*mellitensis*, *abortus* y *suis*) de las siete que se conocen a la fecha. La incidencia de compromiso neurológico por Brucelosis en SGB varía de 1.7 a 10%. Dicho compromiso puede ser de tres formas: Polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, patrón axonal y la forma motor-sensitivo axonal. Existen pocos casos publicados de SGB asociados a Brucelosis, en la india se llegaron a reportar 12 casos, seis de los cuales presentaron la forma de polirradiculoneuropatía proximal. Se han argumentado que las complicaciones de esta enfermedad en el sistema nervioso pueden ser debido a efectos directos de citoquinas o endotoxinas presentes en los nervios periféricos, medula espinal, meninges y cerebro. En el trabajo realizado por Watanabe et al, demostró que los gangliósidos GM1 son moléculas expresadas por *Brucella melitensis*. También señaló que la inmunización con *B. melitensis* induce la producción de anticuerpos anti-gangliósidos GM1 en ratones. El desarrollo de este síndrome se cree que resulta del mimetismo molecular entre los gangliósidos humanos y la superficie externa bacteriana compuesto por lipopolisacáridos. En este sentido, los antígenos de las diferentes cepas de *C. jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella melitensis*, Epstein-Barr y citomegalovirus han demostrado que imitan al GM1, GM2, GD3, GD1a, GT1a y GQ1 sugiriendo así su fuerte relación con el Síndrome de Guillain-Barré⁷.

El dengue es una enfermedad infecciosa en humanos causada por un arbovirus de la familia flaviviridae, siendo endémica en países tropicales y subtropicales, los mosquitos *Aedes aegypti* y *albopictus* son los de mayor prevalencia. En el mundo se infectan entre 50 a 100 millones de individuos cada año y 2,500 personas se encuentran en riesgo de contraer la infección. A la fecha 4 serotipos han sido bien identificados (DEN 1-4) siendo los serotipos 2 y 3 los que principalmente se asocian a manifestaciones neurológicas. Dentro de la afectación del sistema nervioso central y periférico (SNC y SNP) se incluyen la encefalitis, encefalomielitis aguda diseminada, mielitis transversa, neuropatía craneal, hemorragia meníngeo cortical y el Síndrome de Guillain-Barré. Con respecto al estudio de LCR suele estar asociado con ausencia de células y los hallazgos electrofisiológicos son compatibles con las variedades ya reconocidas del SGB⁸.

En estudios de pacientes con síndrome de Guillain-Barré, los síntomas pueden clasificarse en^{5,6}:

- Típicos:
 - Debilidad o pérdida de la función muscular (parálisis)
 - Cambios o disminución de la sensibilidad, entumecimiento, dolor muscular (puede ser similar al dolor por calambres).
 - Falta de coordinación

- Adicionales (que pueden aparecer durante la enfermedad, no necesariamente específicos)^{5,6}:
 - Visión borrosa o doble (diplopía)
 - Dificultad para mover los músculos de la cara
 - Marcha tórpidas y caídas
 - Palpitaciones (sensación táctil de los latidos del corazón)



- Contracciones musculares
 - Cefalea, mareos
 - Síntomas gástricos
 - Cambios en la sudoración
 - Incontinencia vesical o retención urinaria
 - Constipación
 - Cambios locales de color o temperatura de la piel
- De alarma o gravedad^{5,6}:
 - Disfagia, sialorrea
 - Disnea, apnea o incapacidad para respirar profundamente
 - Lipotimias

Este síndrome se presenta clásicamente con cuadriparesia flácida, con arreflexia o hiporreflexia osteotendinosa, acompañada o no de parálisis facial unilateral o bilateral, ptosis palpebral, disartria y disfagia. Los nervios craneales pueden estar afectados; la diplejía facial es la afección motora más característica, pero la afección puede ser unilateral o asimétrica, con o sin ptosis palpebral, diplopía y disfunción faríngea^{5,6}. Algunos pacientes pueden presentar datos de disfunción autonómica⁵, como:

- Taquicardia o bradicardia sinusal, otras arritmias cardiacas
- Hipertensión o hipotensión arterial postural
- Amplias fluctuaciones del pulso y de la presión sanguínea
- Pupila tónica
- Hipersalivación, anhidrosis o hiperhidrosis
- Alteraciones del esfínter urinario, estreñimiento, alteración de la motilidad gástrica
- Tono vasomotor anormal, causando estasis venosa o enrojecimiento facial

En series de pacientes con síndrome de Guillain Barré se describen otras variantes regionales menos comunes que son⁵:

- Síndrome de Miller Fisher (5% de los casos)
- Debilidad sin parestesia (3% de los casos)
- Debilidad cervical, braquial y faríngea (3%)
- Paraparesia (3%)
- Paresia facial con parestesia(1%)
- Ataxia pura (1%)

Las condiciones clínicas que hacen dudar del diagnóstico de Guillain Barré son⁵:

- En la fase inicial de la enfermedad:
 - Fiebre
 - Disfunción pulmonar severa con poca debilidad de las extremidades
 - Alteraciones sensitivas severas con poca debilidad de las extremidades
 - Disfunción vesical o intestinal
- En la fase de meseta:
 - Nivel sensitivo marcado, progresión lenta con poca debilidad sin compromiso respiratorio (considerar una polineuropatía inflamatoria desmielinizante subaguda o crónica)
 - Asimetría persistente de la debilidad
 - Disfunción vesical o intestinal persistente
 - Cuenta de células altas de LCR (>50x10⁶ células/L)



Las características clínicas comunes del síndrome de Guillain-Barré que pueden encontrarse a la exploración física son⁶:

- Debilidad simétrica de extremidades: proximal, distal o global
- Debilidad de músculos del cuello
- Debilidad de músculos de la respiración
- Parálisis de nervios craneales III-VII, IX-XII
- Arreflexia
- Fatiga de músculos de extremidades

Disfunción sensitiva⁶:

- Pérdida distal del sentido de posición, de vibración, de tacto y de dolor
- Ataxia

Disfunción autonómica⁶:

- Taquicardia o bradicardia sinusales
- Otras taqui- o bradiarritmias
- Hipertensión o hipotensión postural
- Grandes fluctuaciones del pulso y la presión arterial
- Pupilas tónicas
- Hipersalivación
- Anhidrosis o diaforesis
- Tono vasomotor anormal; ingurgitación venosa y rubor facial

Otros⁶:

- Papiledema

Las enfermedades autoinmunes son procesos en los que se pierde la tolerancia inmune contra los antígenos propios, muchas de estas enfermedades pueden verse asociadas en un mismo paciente debido a que comparten bases fisiológicas comunes. El SGB y la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica (PTI) son enfermedades mediadas por anticuerpos, la asociación de ambas entidades no es común pero ha sido observada en diferentes casos clínicos que han tenido una evolución favorable cuando la terapia ha comenzado precozmente. Se han presentado pocos casos de esta asociación de enfermedades donde primero se desarrolla la PTI y después el SGB donde la conjunción de posibles mecanismos ambientales, genéticos o ambos puedan influir en sus manifestaciones clínicas y en su evolución¹⁰.

El daño nervioso periférico del SGB se puede histopatológicamente clasificar en dos tipos principales: desmielinización y degeneración axonal. Fibras nerviosas motoras son más susceptibles a la enfermedad que las sensoriales. En 1995, el EGB se subdividen en cuatro formas principales distintos basados en las propiedades histopatológicas y neurofisiológicas.²¹

Existen al menos cuatro subtipos del SGB^{5,21}:

- Polirradiculoneuropatía Inflamatoria Desmielinizante Aguda (PIDA)
- Neuropatía Axonal Motora Aguda (NAMA)
- Polineuropatía Axonal Sensitivo Motora Aguda (PASMA)
- Síndrome de Miller Fisher (SMF)

Algunos otros estudios manejan 6 subtipos, los cuatro anteriores y los dos siguientes¹³:

- Pandisautonomía aguda



- SGB sensitivo

POLIRRADICULONEUROPATÍA INFLAMATORIA DESMIELINIZANTE AGUDA (PIDA)

Se considera la forma clásica del SGB, presente en un 85-90% de los casos en Europa y América del Norte, y es la que predomina en el occidente. Clínicamente presenta los signos y síntomas descritos anteriormente e incluidos en los criterios de Asbury y Cornblath que son aplicables para esta forma clínica, el curso es rápido, autolimitado, con recuperación funcional generalmente completa, pocas secuelas y en la mayoría de los casos no tienen complicaciones ventilatorias¹⁴.

Se caracteriza por un ataque inmunomediado en la mielina con diversos grados de linfocitos y macrófagos de infiltración, y segmentaria extracción de la mielina. Fibras motoras y sensoriales se ven afectadas de forma simultánea y producir correspondientes déficits neurológicos. Los estudios electrofisiológicos muestran lentos velocidades de conducción nerviosa y la onda F prolongado.²¹

NEUROPATÍA AXONAL MOTORA AGUDA (NAMA)

Enteramente es una forma de neuropatía motora, es más prevalente en China y Japón (50% -60%), pero se encuentra en los países occidentales con una frecuencia mucho más baja (10% -20% de los casos). Predomina en especial en el norte de China, de característica epidémica y estacional –generalmente verano y fuertemente ligada a infecciones por C. jejuni. En este caso, el blanco es el axolema de los nódulos de Ranvier, se caracteriza por la degeneración axonal en el que los axones parece ser el objetivo principal del ataque inmune y comúnmente ocurre dentro de 1-2 semanas después de las infecciones antecedentes. La unión específica de anticuerpos a la membrana axonal de las fibras motoras (predominantemente en los nódulos), activación del complemento, y la intrusión de macrófagos en el espacio periaxonal resultado en la destrucción de los axones motores, mientras que la infiltración linfocítica es rara. Los gangliósidos se han considerado como los objetivos candidatos más prometedores. El curso por lo general es rápidamente progresivo, agudo, severo, muy invalidante con recuperación funcional pobre, generalmente requieren asistencia ventilatoria y tienen severa disautonomía¹⁴.

C. jejuni es el agente infeccioso más común anterior, y el aumento del nivel de anticuerpos anti-gangliósido se encuentra normalmente en este tipo de GBS. Las características electrofisiológicas principales son la reducción de potenciales de acción muscular, relativamente conservadas velocidades de conducción del nervio motor, y sensoriales normales de los potenciales de acción del nervio y la onda F.^{14,21}

POLINEUROPATÍA AXONAL SENSITIVO MOTORA AGUDA (PASMA)

El 5% del total, de características clínicas, evolutivas y pronóstico similares al anterior, la diferencia radica en que existe compromiso axonal tanto motor como sensitivo y mínima o nula desmielinización¹⁴.

SÍNDROME DE MILLER FISHER (SMF)

Es una variante poco frecuente del SGB (alrededor del 5%). La participación de los nervios craneales es muy distinta en este síndrome, los nervios motor ocular (oculomotor, troclear y motor ocular externo) se ven afectados y producir tríada clínica típica de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Los estudios histopatológicos son generalmente raros y puede diagnosticarse clínicamente por la tríada ya mencionada, serológicamente la presencia de IgG ant GQ1b elevado en el 90% de los pacientes. Estos anticuerpos provocan el inicio de una desmielinización paranodal de los pares craneales III,IV y VI, raíces y nervios motores y sensitivos raquídeos. El curso es rápido pero la recuperación es variable.^{14,21}

Los estudios histopatológicos son generalmente raros debido a la falta de datos de biopsia del nervio. Las velocidades de conducción nerviosa son normales. Otra característica importante de MFS es una cerca de 100% de incidencia de característicos autoanticuerpos séricos contra gangliósidos GQ1b y GT1a. Por tanto, parece que los anticuerpos contra GQ1b más probablemente juegan un papel clave en la patogénesis de la MFS.²¹



En la mayoría de los pacientes con Síndrome de Guillain-Barré el estudio de LCR puede no mostrar alteraciones las primeras 48 hrs de la enfermedad, estudios han demostrado que en la segunda semana de la enfermedad 90% de los casos muestran niveles de proteínas altos en el líquido, siendo la elevación evidente desde la primera semana de los síntomas (25% de los pacientes). El diagnóstico se basa principalmente en los datos clínicos y en el resultado del estudio del LCR: proteínas elevadas por arriba del límite de referencia sin pleocitos (Leucocitos $<10/\text{mm}^3$), a lo que se le llama disociación proteinocitologica dependiendo de mayor proteinorraquia y menor celularidad^{16,17}. Cuando los síntomas son compatibles con el síndrome y el estudio del líquido resulta sin alteraciones, se debe realizar nuevamente en las siguientes 72 horas⁵. Este método no sirve ni como indicador de pronóstico ni evolutivo¹⁴.

El estudio electrofisiológico constituyen hasta ahora el test de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SGB, preceden con bastante frecuencia a las alteraciones del LCR¹⁴, puede mostrar dos patrones: Desmielinización (74%), Neuropatía Motora (26% de los cuales el 11% presenta cambios axonales), se ha demostrado que los estudios de este tipo tienen una sensibilidad del 50 al 68% para el diagnóstico de Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda cuando se realizan entre la segunda y cuarta semana después de haber iniciado la sintomatología. Los estudios de conducción nerviosa utilizan procedimientos convencionales; los estudios de conducción motora evalúan los nervios mediano, cubital, tibial posterior y peroneo común, los estudios de conducción sensorial evalúan los nervios medianos, cubital y sural⁵. Pueden permanecer normales las primeras semanas del proceso por lo cual se deben realizar estudios que evalúen porciones proximales como son la Ondas F y el Reflejo H¹⁴.

Hallazgos patológicos en el SGB, incluyen infiltración linfocítica en las raíces espinales y de los nervios periféricos, seguido por macrófagos mediados, extracción multifocal de mielina. La Interleucina (IL) 17 es principalmente producido por las células T Helper (Th), 17 células han sido identificadas en el linaje de CD4+ células Th. Tanto la IL-17 y células Th17 juegan un papel crítico en las respuestas de defensa del huésped y enfermedades inflamatorias. Además de IL-17, IL-22 es otra citoquina Th17 efector. En modelos experimentales de enfermedades infecciosas la IL-22 juega un papel crucial en la defensa de la mucosa del huésped a nivel pulmonar e intestinal por medio de aumento en la proliferación de células epiteliales y la inducción de péptidos antimicrobianos. Estudios han mostrado que ambas IL-17 e IL-22 son citosinas funcionales en múltiples enfermedades antiinflamatorias y autoinmunes. Se tiene la idea que estas IL participan en la respuesta inmune sistémica y focal. Pero aunque han sido estudiadas en diferentes enfermedades inflamatorias y autoinmunes su correlación con SGB no ha sido reportada aun, por lo que se realiza un estudio en donde se concluye relación de IL-17 e IL-22 su asociación con la patogénesis del SGB, los niveles elevados en plasma reflejan la activación de las células Th17 y Th22 en las respuestas sistémicas autoinmunes de pacientes GBS y que la elevación de los niveles en LCR se correlacionan con la gravedad de ésta enfermedad, aunque se necesitan mas estudios para lograr mayor especificidad¹⁷.

Los criterios electrodiagnósticos de desmielinización del nervio periférico para el Dx de SGB, en los cuales tres de cuatro deben cumplirse, aplicable solo a la forma clásica (PDIA) y no así a las otras^{13,14}:

- Reducción de las velocidades de conducción en dos o más nervios motores.
- Bloqueo de la conducción o dispersión temporal anormal en uno o mas nervios motores.
- Prolongación de las latencias distales en dos o mas nervios
- Ausencias de ondas F o mínima prolongación de las latencias de ondas F en dos o mas nervios motores.

La biopsia del nervio sural se realiza solo en casos excepcionales. La RMN estudios con gadolinio destacan el incremento en la captación del contraste como consecuencia del proceso inflamatorio por ruptura de la barrera hemato-neural. Sin embargo aunque sensible no es específico encontrándose hallazgos semejantes en otras patologías¹⁴.

El uso de Inmunoglobulina Intravenosa (Ig IV) y Plasmaféresis en el tratamiento de SGB han tenido como resultado una eficacia similar para acelerar la recuperación. En un estudio se observó que el uso de la Inmunoglobulina intravenosa tuvo menos efectos adversos a diferencia de los pacientes tratados con Plasmaféresis. Las dosis altas de inmunoglobulina (2g/Kg/dosis total) favorecen a una respuesta mayor que las dosis bajas (1g/kg/dosis total),



también ha demostrado beneficio administrándola hasta 4 semanas después de iniciados los síntomas neuropáticos⁵.

La Ig IV ha tenido un profundo impacto en el tratamiento de los trastornos neuromusculares autoinmunes debido a su gran eficacia y excelente seguridad. Los efectos adversos secundarios a su administración son típicamente benignos y autolimitados. La tasa de reacciones graves es inferior al 5% e incluye anafilaxia en pacientes con deficiencia de Inmunoglobulina A y anticuerpos anti-Ig A, meningitis aséptica y falla renal. En menor frecuencia y de manera aislada, se han reportado eventos cerebrovasculares isquémicos asociados con su uso. Existe un reporte de caso en donde una paciente de la tercera edad cursando con SGB desarrolló múltiples infartos cerebrales precipitados por dosis bajas de Ig IV. La ECV isquémica es una complicación poco frecuente, los posibles factores de riesgo que pueden contribuir con su presentación incluyen; una elevación rápida de la viscosidad sanguínea, presencia de vasoespasmo arterial e introducción de citoquinas vasoactivas y factores de coagulación, aunque en la mayoría de series el 50% de los eventos cerebrovasculares se han reportado en las primeras 24 horas de su administración, es posible su ocurrencia en cualquier momento del tratamiento, Caress et al reportaron casos de EVC trombótico⁹.

La Plasmaféresis se utiliza en dosis de 50 mg×kg de peso corporal en 5 sesiones durante 7 a 14 días¹⁴.

Ensayos clínicos controlados han demostrado que el uso de corticoesteroides orales retrasa la recuperación del paciente⁵. En algunos estudios se ha demostrado que aumenta el porcentaje de recaídas¹⁴. En cuanto a la incidencia y la intensidad del dolor leve a moderado puede utilizarse Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como primera línea, se debe considerar que con frecuencia no son muy efectivos y deberán requerirse medidas de analgesia adicionales. Con respecto al dolor moderado a grave se ha demostrado que el uso de analgésicos opioides (dextropropoxifeno, buprenorfina, fentanilo) asociados a anticonvulsivantes (gabapentina o carbamazepina) disminuye significativamente la dosis total de los primeros y favorece el control del dolor. Los antidepresivos tricíclicos pueden ser de utilidad para el manejo adyuvante a corto o largo plazo para el tratamiento del dolor neuropático⁵.

Se han descrito casos en que el tratamiento con Adalimumad (anticuerpo monoclonal recombinante humano específico para factor de necrosis tumoral alfa) desencadena enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y síndromes neuropáticos periféricos. En este caso el FNT alfa desempeña un papel importante en muchos aspectos de la regulación de la respuesta inmune y el daño tisular mediado por células T. El tratamiento con antagonistas de FNT alfa para artritis inflamatorias y enfermedad de Crohn se ha asociado con una variedad de enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico, vasculitis cutánea parecida a lupus, enfermedad pulmonar intersticial), enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y síndromes neuropáticos periféricos. Entre las alteraciones neurológicas asociadas con este tratamiento se encuentra el SGB. Se ha postulado que es posible que los antagonistas del FNT alfa desencadenen una infección latente o incrementen la susceptibilidad de los pacientes a la infección y, por lo tanto inciten un proceso desmielinizante autoinmune por mimetismo molecular. La susceptibilidad de desarrollar este síndrome depende del estado inmunogenético del huésped. Se ha postulado que la sinergia entre las respuestas inmunes celulares y humorales en contra de los antígenos del nervio periférico como responsable de la inmunopatogénesis del SGB implicando al FNT alfa y otras citosinas en la patogénesis. Cuando se bloquea el FNT alfa endógeno por inyecciones repetidas de antagonistas aumenta la respuesta de las células T proliferativas y la producción de citocinas. Sucede al aumenta o prolongar la respuesta de células T específicas para mielina, e incrementar el riesgo de desarrollar una neuropatía mediada al alterar el equilibrio de FNT alfa y a sus receptores en el sistema nervioso periférico local¹².

La toxicidad por drogas es otra causa mayor de anormalidades neurológicas, pues las altas dosis de Citarabina pueden causar disfunción cerebelosa; los vinca alcaloides frecuentemente inducen polineuropatía sensoriomotora Johnson y cols describieron el síndrome de Gillain Barrè temporal relacionado con la administración de altas dosis de citarabina y con irradiación total del cuerpo para trasplante de medula ósea autólogo y alogénico. La quimioterapia intratecal con metotrexato y citarabina pueden ser responsables de mielopatía. El SGB se presenta como una complicación adicional en el desorden proliferativo, que aparece en ppor lo menos 3% en los linfomas no Hodgkin como síndrome paraneoplásico por una reacción cruzada entre las células linfomatosas y la mielina del



sistema nervioso periférico; el SGB por linfoma de Hodgkin es más frecuente y también se ha presentado después del trasplante de médula ósea pero es raro en linfoma de no Hodgkin. La polirradiculoneuropatía paraneoplásica es idéntica al Síndrome de Guillain Barré y se ha asociado al linfoma de Hodgkin, la evolución del síndrome neurológico se ha reportado independiente al linfoma y los síntomas pueden aparecer durante la enfermedad activa, o la remisión, este trastorno tiene el mismo tratamiento que en pacientes sin cáncer con inmunoglobulina y plasmaferesis; el diagnóstico se realiza por historia clínica, antecedente de pérdida de peso, el tipo de síndrome, y la necesidad de encontrar la neoplasia¹³.

Escala de discapacidad funcional para SGB (Winer y Hughes)¹⁵:

- 0 normal
- 1 signos o síntomas menores, capaz de correr
- 2 puede caminar 5 metros sin ayuda, independientemente
- 3 puede caminar 5 metros con un andador o soporte similar
- 4 no puede caminar permanece en cama o en silla de ruedas
- 5 requiere asistencia mecánica ventilatoria
- 6 muerte

En un estudio realizado se observó una mayor proporción de variantes axonales, en comparación con lo informado para otras poblaciones occidentales y semejantes a lo reportado en poblaciones orientales, además se observó que estas variantes presentaron una mayor estancia hospitalaria y tendencias consistentes hacia una mayor severidad en su presentación clínica comparadas con las formas PDIA y SFM. Por otro lado aunque no de forma significativa se observó un patrón diferencial de la presentación de variantes clínicas del SGB según la estación del año, de tal forma que las variantes axonales tendieron a presentarse más en meses relativamente fríos (otoño e invierno), mientras que las variantes PDIA y SFM presentaron un pico de frecuencia en primavera. Algunos estudios no han identificado una relación entre la incidencia y la predilección estacional a pesar de la asociación clara entre un factor desencadenante infeccioso de las vías respiratorias en los meses de invierno o del tracto intestinal en los meses calurosos. En la población Mexicana se observan algunas diferencias con respecto a lo informado en países occidentales¹⁵.

El diagnóstico diferencial se tiene que hacer con Intoxicación Aguda por Metales Pesados, Deficiencia de Vitamina B12, Enfermedad de Motoneuronas, Infección por VIH, Accidente cerebrovascular, Botulismo, Borreliosis de Lyme, Miositis, Miastenia Gravis, Parálisis Periódica, Lesiones de la Médula Espinal, Difteria, Parálisis de Bell, Sarcoidosis, Hipocalcemia Severa, Poliomiелitis, Consumo de drogas, Compresión de Médula Espinal, Mielitis transversa, Meningitis neoplásica, Neuropatía por vasculitis, Neuropatía paraneoplásica, Parálisis por *Karwinskia humboldtiana* (capulín tullidor [tullidura, coyotito])⁵.

El SGB y la Polirradiculoneuropatía Desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) comparten muchas similitudes clínicas y de laboratorio. La diferencia radica en su curso clínico, así como la respuesta al tratamiento. La PDIC se caracteriza por lo siguiente¹⁶:

- Evolución mayor de 8 semanas
- Sin antecedentes
- Con recaídas
- Curso progresivo
- Con respuesta a los esteroides
- Anticuerpos IgG e IgM
- Formas axonales no bien descritas
- Menos frecuente la afección a pares craneales
- Rara la toma autónoma
- Menos frecuente la presencia de dolor
- Rara la necesidad de ventilación mecánica
- Raramente remite espontáneamente



- Puede provocar invalidez permanente en los pacientes

Tradicionalmente las alteraciones electrofisiológicas entre SGB y PDIC son las mismas o muy similares, incluso cuando el cuadro se instala de forma aguda o en estadios iniciales de ambas entidades pudieran existir dudas en cuanto al diagnóstico en algunos pacientes. A través de los estudios neurofisiológicos se puede realizar el diagnóstico diferencial. Existe diferente comportamiento electrofisiológico entre SGB y PDIC, con mayor afectación sensitiva en esta última, el patrón de afección es diferente en ambas enfermedades: en el SGB es predominantemente mielínico en el estudio sensitivo, y axono-mielínico en el motor, mientras que en la PDIC es axono-mielínico en el estudio sensitivo, y mielínico en el motor¹⁵.

2.1. BIBLIOGRAFÍA [EMPLEADA PARA DESARROLLAR EL FUNDAMENTO TEÓRICO (PREFERENTEMENTE EMPLEE Modelo Vancouver, AÚN CUANDO NO ES EXCLUYENTE UTILIZAR OTRO CRITERIO DE REFERENCIACIÓN)]:

1. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:2294.
2. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011; 36:123.
3. Tom Jefferson et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review). *The Cochrane Library* 2010 (7): 1-104
4. Takao Hoshino, et al. Simultaneous Development of Acute Disseminated Encephalomyelitis and Guillain-Barré Syndrome Associated with H1N1 09 Influenza Vaccination. *Intern Med* 2012(51): 1595-1598.
5. GPC E y R. Diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Guillain Barré en el Segundo y Tercer nivel de Atención.
6. GPC E y R. Diagnóstico y manejo del Síndrome de Guillain-Barré en la etapa aguda, en el Primer Nivel de Atención.
7. Montalvo R, García Y, Ñavincopa M, Ticona E, Chávez G, Moore D.A. Síndrome de Guillain Barré asociado a Brucellosis. Reporte de caso. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 2010; 27 (2):292-95.
8. Medina G.R, Chavez G.R, Chiquete E, Paredes C.P, Navarro B.J, Ruiz S.S. Síndrome de Guillain-Barré Asociado a Denge. Reporte de Caso. *Revista Mexicana de Neurociencia*. Mayo-Junio 2011; 12(3):159-161.
9. Novarro E.N, Araúz G.A, Merlos B.M. Infartos cerebrales Múltiples precipitados por dosis bajas de inmunoglobulinas en una paciente con Guillain-Barré. Reporte de caso. *Arch Neurocién (Mex)*. Vol 13, no. 4:255-257; 2008.
10. Castillo G.D, Lambert G.M, Almagro V.D, Salinas G.J. Asociación de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica y el Síndrome de Guillain-Barré. Presentación de caso. *Ins Hem e Inm., Hosp Gral Docente y Fac de Cien Med "Enrique Cabrera" Ciudad Habana Cuba*.
11. Torriente C.M, Aldami F.B.A, Valdivieso R.J. Caracterización del Síndrome de Guillain Barré en el Hospital Julio Trigo López Durante el periodo del 2000-2009. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 2012;2(1):3-8.
12. Soto C.E, Hernández M.A, Yañez H., Carrera R. Síndrome de Guillain Barré Asociación con antagonistas INF alfa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (5):565-567.
13. Gutierrez L.C, Plascencia A.N, Quiñones A.S, Veneras T.A, Unjuez O.L. Síndrome de Gillain Barré como manifestación paraneoplásica de Linfoma No Hodking: Reporte de un caso. *Revista Mexicana de Neurociencia* Mayo-Junio 2008;9(3):239-241.
14. Castellón J.H, Apala Z.J.V, Carreño R.P.J, Delgadillo A.C. Polirradiculoneuropatía Autoinmune Aguda: Síndrome de Guillain-Barré. *Ciencia Medica. Artículos de Revisión. SCEN UMSS. México* 2008.
15. Carrillo-Perez et al. Guillain-Barré en un Hospital de Referencia en México. *Rev Mex Neuroci* Enero-Febrero 2012; 13(1):15-21.
16. Hernandez H.A. Contribucion de la Electrofisiología al Diagnóstico diferencial entre Síndrome de Guillain-Barré y la Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica. Dept. de Neurofisiología Clínica. La Habana Cuba. Artículo Original.
17. Shujuan Li, Ming Yu, Haifeng Li, Hongliang Zhang, Yanfang Jiang. IL-17 and IL-22 in Cerebrospinal Fluid and Plasma Are Elevated in Guillain-Barré Syndrome. *Research Article. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* Volume 2012.
18. Guerry P., Poly F., Riddle M., Maue A.C., Chen Y., Monteiro M. *Campylobacter* polysaccharide capsules: virulence and vaccines. Review Article published: 15 February 2012. Volume 2 . Article 7
19. Day C.J., Semchenko E.A., Korolik V. Glycoconjugates play a key role in *Campylobacter jejuni* infection: interactions between host and pathogen. REVIEW ARTICLE, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Institute*



for Glycomics, Griffith University, Gold Coast, QLD, Australia. February 2012, Volume 2, Article 9.

20. Cróinín T., Backert S. Host epithelial cell invasión by *Campylobacter jejuni*: trigger or zipper mechanism?. REVIEW ARTICLE. FRONTIERS IN CELLULAR AND INFECTION MICROBIOLOGY. March 2012 . Volume 2. Article 25

21.- Min Zhong, Fang-Cheng Cai. Current perspectives on Guillain-Barré syndrome. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University. World J Pediatr, Vol 3 No 3 . August 15, 2007

2.2. Hipótesis. Constituye un puente o un enlace entre la teoría y la investigación. Sirve de directriz a la investigación, y luego de su comprobación, genera nuevos conocimientos. Su construcción se apoya en un sistema de conocimientos organizados, formando un contexto teórico, comprobando mediante la verificación empírica, para explicar y predecir en lo posible los hechos o fenómenos si se comprueba la relación enunciada. [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA LA HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA. EN CASO DE QUE NO APLIQUE MENCIONE EL ARGUMENTO QUE LO SUSTENTE]

H1. No se descarta una mayor relación entre las infecciones gastrointestinales, comparado con otras infecciones previas y el síndrome de Guillain Barré.

H0. Se descarta una mayor relación entre las infecciones gastrointestinales, comparado con otras infecciones previas y el síndrome de Guillain Barré.

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

3. Objetivos de la Investigación (General y específicos)

Es conveniente definir los objetivos después que se haya planteado el fundamento teórico y se tengan clara la secuencia entre el problema y las posibles respuestas al mismo y/o las hipótesis de trabajo. Dicha recomendación se basa en el hecho de que la definición de los objetivos no es más que una operacionalización de las respuestas y/o hipótesis que sugiere el investigador. Se constituyen en las actividades intelectuales que el investigador ejecutará en todo el proceso de la investigación.

Objetivo general: Debe explicitar lo que se espera lograr con el estudio en términos de conocimiento. Debe dar una noción clara de lo que se pretende describir, determinar, identificar, comparar y verificar (en los casos de estudios con hipótesis de trabajo). [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA EL OBJETIVO GENERAL Ó LOS OBJETIVOS GENERALES EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA]

3.1. Objetivo General

Encontrar una relación entre las enfermedades gastrointestinales y el inicio del síndrome de Guillain Barré, con respecto a otras infecciones y el inicio del síndrome de Guillain Barré.

Objetivos específicos: Son la descomposición y secuencia lógica del objetivo general. Son un anticipo del diseño de la investigación. En este apartado se hace una solicitud de concordancia con aquellas metas que se pretenderá lograr para cada objetivo específico planteado.

[EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y METAS ASOCIADAS, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA. EN CASO DE SER NECESARIO ABRA NUEVOS RENGLONES YA QUE EL FORMATO CONSIDERA SOLAMENTE DIEZ]

3.2. Objetivos Específicos

I.	Establecer la incidencia de síndrome de Guillain Barré en nuestro medio
II.	Establecer la prevalencia de síndrome de Guillain Barré en nuestro medio
III.	Establecer una edad media
IV.	Tiempo desde la infección gastrointestinal y el inicio del síndrome de Guillain Barré.
V.	
VI.	
VII.	
VIII.	
IX.	
X.	

3.3. Metas asociadas

i.	Lograr una estadística a nivel regional de la incidencia del síndrome de Guillain Barré.
ii.	Lograr una estadística a nivel regional de la prevalencia del síndrome de Guillain Barré.
iii.	Relacionar la edad media con las estadísticas a nivel mundial
iv.	Relacionar el periodo de tiempo desde el inicio de la infección gastrointestinal y el inicio del síndrome de Guillain Barré con la estadística mundial.
v.	
vi.	
vii.	
viii.	
ix.	
x.	

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

4. Metodología

Es la explicación de los procedimientos que se aplicarán para alcanzar los objetivos. En este momento se debe describir con detalle la definición



operacional de las variables, el tipo y las formas de medirla. Asimismo, debe contemplar el diseño del estudio, las técnicas y procedimientos que va a utilizar para alcanzar los objetivos propuestos. [EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]

4.1. Tipo de Estudio

Casos y controles, analítico, descriptivo, retrospectivo

4.2. Definición de la Población Objetivo

Pacientes que hayan acudido al hospital regional de Rio Blanco del año 2009-2012, mayores de edad y con sintomatología sugestiva no con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré.

4.3. Criterios de Inclusión

4.3.1 INCLUSIÓN	4.3.2 EXCLUSIÓN	4.3.2. ELIMINACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 18 años de edad • Que cuenten con expediente clínico • Pacientes con características clínicas según criterios de Asbury y Cornblath para el diagnóstico de síndrome de Guillain Barré o alguna de sus variantes 	<ul style="list-style-type: none"> • No se identifica proceso infeccioso previo al inicio del síndrome de Guillain Barré. • Pacientes que hayan recibido tratamiento con anti inflamatorios esteroideos y hayan tenido recuperación total de la sintomatología. 	Expediente clínico incompleto

4.4. Ubicación Espacio – Temporal

Hospital Regional de Rio Blanco, Veracruz. Del año 2009 al año 2012

4.5. Definición Operacional de la Entidad Nosológica

El síndrome de Guillain Barre se define como una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, comúnmente caracterizada por la rápida y progresiva debilidad esencialmente simétrica, de comienzo distal y avance ascendente, a veces llegando a afectar la musculatura bulbar respiratoria así como nervios craneales motores y que cursa con disminución o pérdida de los reflejos osteotendinosos y con signos sensitivos leves o ausentes.

El diagnóstico se realiza en base a los criterios diagnósticos de Ausbury y Cornblath y modificados por Ropper, los cuales se citan a continuación:

I. Criterios requeridos para el diagnóstico

I. A. Debilidad motora progresiva de más de un miembro

B. Arreflexia o hiporreflexia osteotendinosa

II. Hallazgos que sugieren fuertemente el diagnóstico

A. Hallazgos clínicos (en orden de importancia)

1. Progresión (90% de los pacientes alcanzan su máximo a las 4 semanas)

2. Relativamente simétricos

3. Signos y síntomas sensoriales leves

4. Afección del facial (50%)

5. Recuperación (usualmente inicia 2 a 4 semanas después de que se detiene la progresión)

6. Disfunción autonómica

7. Ausencia de fiebre al inicio de los síntomas neuríticos

B. Hallazgos del LCR que apoyan fuertemente el diagnóstico

1. Proteínas en el LCR (después de la primera semana)

2. Células en el LCR (menos de 10 células)

C. Hallazgos electrodiagnósticos que apoyan fuertemente el diagnóstico.

1. Aproximadamente el 80% puede tener evidencia de bloqueo o lentificación de las velocidades de conducción nerviosa en algún punto durante la enfermedad.

2. Los estudios de conducción nerviosa pueden no llegar a ser anormales hasta varias semanas dentro de la enfermedad.

III. Hallazgos que crean duda en el diagnóstico.

A. Marcada y persistente asimetría de la debilidad

B. Disfunción vesical o intestinal persistente



- C. Disfunción intestinal o vesical al inicio
 - D. Más de 50 células mononucleares/ por microlitro en el LCR (excluyendo HIV)
 - E. Presencia de leucocitos polimorfonucleares en el LCR
 - F. Nivel sensorial preciso
- IV. Hallazgos que descartan el diagnóstico
- A. Historia actual de abuso de hexacarbono
 - B. Metabolismo porfirínico anormal
 - C. Infección difteria reciente
 - D. Intoxicación por plomo
 - E. Diagnóstico definitivo de poliomielitis, botulismo, parálisis histérica o neuropatía tóxica.

4.6. Definición de la Unidad o Sujeto de Estudio

Expedientes clínicos de pacientes con síndrome de Guillian Barre: conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en los cuales el personal de salud, deberá hacer los registros, anotaciones y certificaciones correspondientes a su intervención, con arreglo a las disposiciones sanitarias.

Controles: Pacientes que no hayan presentado síndrome de Guillian Barre, que tengan la misma edad, sexo y que hayan presentado una enfermedad gastrointestinal, respiratoria o compatible con Dengue en el mismo periodo de tiempo que los “casos”.

Casos: Pacientes que cumplan con los criterios de Asbury y Cornblath, y que cuenten con antecedente de haber sufrido una enfermedad infecciosa, gastrointestinal, respiratoria o compatible con diagnóstico de dengue en las 6 semanas previas al inicio de la sintomatología.

4.7. Procedimiento de la forma de obtención de las unidades

Revisión del archivo clínico, de los registros del piso y del sistema de información del hospital.

4.8. Factores de Confusión

Paciente que respondan parcialmente al tratamiento con anti inflamatorios esteroideos.

Pacientes con cuadro clínico compatible con la enfermedad de Guillian Barre, y sin pruebas de laboratorio complementarias.

4.9. Definición Operacional y Escalas de Medición de las Variables

4.9.1. Variable	4.9.2. Definición Operacional	4.9.3. Unidad de Medida	4.9.4. Instrumento	4.9.5. Valores	4.9.6. Escalas
Edad	años	Años	Cronológico	-	Cuantitativa discreta
Infección gastrointestinal aguda	La diarrea consiste en evacuaciones líquidas o acuosas, con un incremento del peso de la materia fecal por encima de los 200grs al día, y aumento en la frecuencia de las mismas.	--	--	--	Cualitativa Ordinal Las diarreas se pueden clasificar de diferentes maneras. Para este estudio las clasificaremos en: Función del tiempo: <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea aguda (corta duración) • Diarrea crónica (evolución prolongada). Cualitativa Nominal De acuerdo con su manera de presentación de etiología: -Bacteriana -viral



EN LA SECCION PRECEDENTE PUEDE ADICIONAR TANTOS RENGLONES COMO SEA NECESARIO O SI LO CONSIDERA CONVENIENTE, INCLUIR EL CUADRO EN EXTENSO O MODIFICADO, AL FINAL DEL DOCUMENTO.

4.10. Procedimiento de la forma de medición de las variables y la aplicación de las maniobras a las unidades de estudio.

Se recabara por medio de la revisión de expedientes clínicos.

4.10. Tamaño de la Muestra

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{c+1} \sqrt{p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_1 - p_2)^2}$$

N= 76

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

5. Análisis Estadístico

Si bien este punto se considera dentro de la metodología, se sugiere que el investigador lo desarrolle como una sección aparte. De acuerdo a los objetivos propuestos y con base al tipo de variables, el investigador deberá detallar las medidas de resumen de sus variables y como serán presentadas (cuantitativas y/o cualitativas), indicando los modelos y técnicas de análisis (estadísticas, no estadísticas o técnicas de análisis de información no numérica, etc.). [EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]

5.1. Criterios del Análisis

Variable cualitativa.

Tasa de incidencia en la población del hospital Regional de Rio Blanco

Razón de tasa de incidencia en pacientes con síndrome de Guillain Barré la población del hospital Regional de Rio Blanco.

Estudio estadístico.

Análisis de casos y controles con Razón de momios.

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

6. Recursos /Costos

6.1. Descripción de Recursos y Costos empleados en la presente propuesta (Especificar si cuenta con financiamiento externo)

No tiene costo. Los que surjan serán realizados por los investigadores.

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –



7. Ética

7.1. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación.

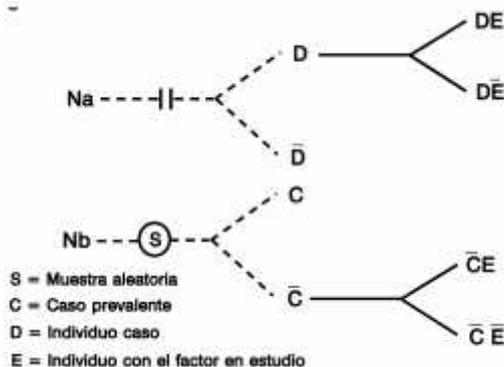
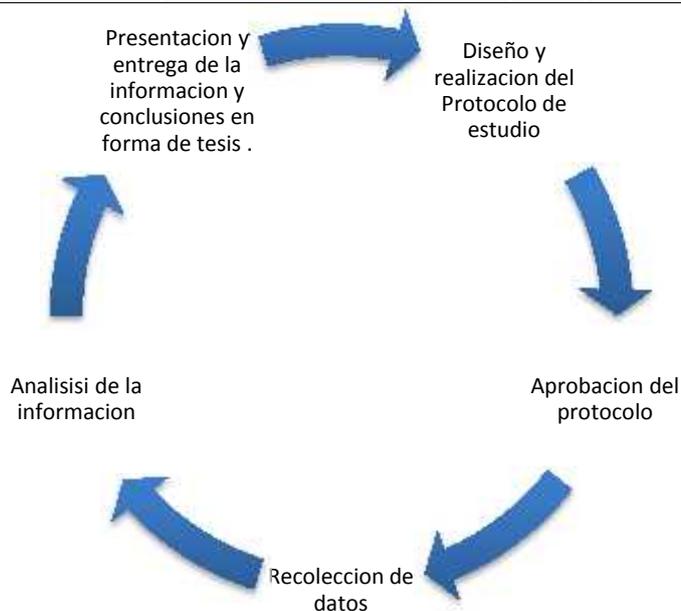
El presente proyecto de investigación será realizado de acuerdo a la Carta de Derechos de los Pacientes de la Organización Mundial de la Salud y la declaración de Helsinki (1964). Se solicitó al paciente o en dado caso a familiares directos identificados consentimiento informado para realizar el estudio. El protocolo será sometido a revisión por parte del comité de ética del Hospital Regional de Rio Blanco Veracruz.

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

8. Logística

[EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]

8.1. Descripción breve de los procedimientos logísticos presupuestos para la investigación



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Elaboración y aprobación del protocolo							
Recolección de datos							
Elaboración de la parte metodológica							
Presentación del trabajo finalizado							
Defensa del mismo							

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

Nombre del Investigador Responsable

C.

Posterior a la revisión y validación de su propuesta de investigación, la **Comisión de Investigación, Ética y Bioseguridad establece el siguiente Dictamen:**

- Aprobado
- No Aprobado con observaciones para una segunda evaluación (tiempo para la próxima revisión)
- No Aprobado

Observaciones:

Nombre / Firmas:

Nota Final

Programa Estatal de Investigación de los Servicios de Salud de Veracruz / 2011-2016.
 El presente documento forma parte de los mismos documentos del Programa Estatal de Investigación 2011-2016.
 Plan General de Calidad para la Investigación en el ISSPV-RE-2011-2016

Dr. Mauricio Fidel Mendoza González –Jefe de Departamento de Posgrado e Investigación– (mfmendoza@ssaver.gob.mx)

Dra. Evangelina Montes Villaseñor –(vange0972@hotmail.com)

Dr. Gilberto Tapia Jaime (gtapiajaime@yahoo.com.mx)

