



**MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

# **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**FALLO REVERSIBLE DE LA CONDUCCIÓN COMO PREDICTOR DE  
BUENA EVOLUCIÓN FUNCIONAL EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ.**

**Alumno: Moreno Arjona, Maria de la Paz**

**Tutor: Cortés Castell, Ernesto**

**Curso: 2023/2024**

## ÍNDICE

Resumen/palabras clave: 3

Abstract/key words

Introducción: 5

Estado de la cuestión y justificación del estudio: 15

Hipótesis 15

Objetivos 15

Material y métodos 16

- Diseño 17

- Lugar 17

- Sujetos:17

- Variables del estudio 18

- Recogida de variables 18

- Análisis de datos 20

- Dificultades y limitaciones 20

Plan de trabajo 21

Aspectos éticos 21

Aplicabilidad y utilidad de los resultados 22

Presupuesto 22

Bibliografía 23

Anexos 27

## RESUMEN/PALABRAS CLAVE:

**Introducción:** El síndrome de Guillain Barré es la neuropatía inflamatoria más frecuente. Se trata de una polineuropatía aguda que puede afectar a fibras motoras, sensitivas y autonómicas, con alto riesgo de morbimortalidad. Desde el punto de vista de la neurografía, se puede clasificar en dos tipos principales, desmielinizante y axonal. La utilidad de esta clasificación no radica tanto en que defina el manejo terapéutico sino en la relación con la fisiopatología y probablemente con el pronóstico. La presencia de fallos reversibles de la conducción en los estudios neurográficos se relaciona con una alteración transitoria de la excitabilidad del axón neuronal, que no llega a producir degeneración axonal secundaria y que por tanto presentan mejor pronóstico funcional que otros subtipos electrofisiológicos. Realizamos este estudio con la intención de identificar una relación entre la presencia de FRC y un mejor pronóstico funcional en pacientes diagnosticados de SGB.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional y analítico, de tipo cohorte prospectiva de pacientes diagnosticados de Síndrome de Guillain-Barré en los hospitales Morales Meseguer y Reina Sofía de Murcia entre el años 2024 y 2030. Se les realizará estudios EMG seriados, en los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas, y a las 4 semanas; y se evaluará su estado funcional según la escala de Hughes antes del tratamiento, a las 4 semanas y 6 meses.

**Aplicabilidad y utilidad de resultados:** Consideramos que los resultados de este estudio pueden justificar la realización de estudios EMG seriados para intentar conseguir la mejor clasificación de subtipos electrofisiológicos del síndrome de Guillain –Barré, (identificando correctamente fallos reversibles de la conducción), ya que estos se relacionan con el mecanismo fisiopatológico y pueden ayudar a predecir el pronóstico funcional a largo plazo.

**Palabras clave:** Síndrome de Guillain Barré, Fallo reversible de la conducción, escala de Hughes, neuropatía axonal motora aguda, poliradiculoneuropatía aguda infalatoria desmielinizante, pronóstico funcional.

## SUMMARY/KEY WORDS:

**Introduction:** Guillain Barré syndrome is the most frequent inflammatory neuropathy. It is an acute polyneuropathy that can affect motor, sensory and autonomic fibers, with a high risk of morbidity and mortality. It can be classified into demyelinating or axonal types depending on the electrophysiological findings. The usefulness of this classification lies not so much in defining the therapeutic management but in the relationship with the pathophysiology and probably with the prognosis. The presence of reversible conduction failures in neurographic studies is related to a transient alteration of neuronal axon excitability, which does not lead to secondary axonal degeneration and therefore has a better functional prognosis than other electrophysiological subtypes. We conducted this study with the intention of identifying a relationship between the presence of CRF and a better functional prognosis in patients diagnosed with GBS.

**Material and methods:** This is an observational and analytical prospective cohort study of patients diagnosed with Guillain-Barre Syndrome in Morales Meseguer Hospital and Reina Sofia Hospital in Murcia, between year 2024 and 2030. Serial ENG studies will be performed in the first 10 days from the onset of symptoms, and at 4 weeks; and their functional status will be evaluated according to the Hughes scale before treatment, at 4 weeks and 6 months.

**Applicability and usefulness of results:** We consider that the results of this study may justify the performance of serial EMG studies to try to achieve the best classification of electrophysiological subtypes of Guillain-Barré syndrome (correctly identifying reversible conduction failures), since these are related to the pathophysiological mechanism and may help to predict the long-term functional prognosis.

**Key words:** Guillain Barré syndrome, reversible conduction failure, Hughes scale, acute motor axonal neuropathy, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, functional prognosis.

## INTRODUCCIÓN

### PRESENTACIÓN CLÍNICA TÍPICA Y VARIANTES.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la neuropatía inflamatoria más frecuente. Se trata de grupo de neuropatías agudas con afectación principal de la raíz nerviosa por lo que también reciben se denominan polirradiculoneuropatías. Tiene una incidencia anual de 1 - 2 casos por 100000 habitantes, siendo más frecuente en hombres (1,5:1) (1). Se ha asociado principalmente a infecciones, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, Citomegalovirus, virus de la hepatitis E y virus del Zika. También se ha descrito tras vacunaciones, cirugías y tratamientos basados en inhibidores del punto de control inmunitario (2),(3),(4).

Clínicamente se caracteriza por una tetraparesia flácida arrefléxica generalizada (proximal y distal) de comienzo en miembros inferiores y síntomas sensitivos en forma de parestesias ascendentes de manos y pies (“en guante y calcentín”). El SGB clásico responde a la forma más frecuente de SGB en occidente, la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP). El cuadro evoluciona hasta el nadir en unas dos semanas y nunca progresa más allá de las 4 semanas. También se pueden afectar los nervios faciales, la musculatura bulbar y respiratoria, y puede haber disautonomía (taquibradicardias, arritmias, hipo/hipertensión, SIADH) (5).

Para valorar la afectación motora y discapacidad funcional está ampliamente extendido el uso de la escala de Hugues, que puntúa de 0 a 6 el grado de afectación funcional (tabla 1).

Escala de Hughes para valoración de discapacidad y gravedad en el Síndrome de Guillain – Barré	
GRADO	DISCAPACIDAD
0	Sin discapacidad
1	Signos y síntomas menores. Conserva capacidad de correr
2	Capaz de caminar 10 metros sin ayuda pero no puede correr
3	Capaz de caminar 10 metros con ayuda
4	Confinado a una cama o una silla sin poder caminar
5	Requiere asistencia respiratoria

6	Muerte
---	--------

Tabla 1. Escala de Hughes

Actualmente se reconocen otras formas clínicas aparte de la sensitivo-motora clásica, como son las formas axonal motora pura (AMAN), sensitiva pura, disautonómica pura, paraparéctica, faringocervicobraquial, síndrome de Miller-Fisher (oftalmoparesia, ataxia y arreflexia) y una rara variante de este, la encefalitis de Bickerstaff (6,7,8,9,10)

INMUNOPATOGENIA

Existe evidencia de la mímica molecular como factor patogénico que causa el síndrome de Guillain Barré. El modelo mejor estudiado es el del SGB motor (AMAN) secundario a una infección por Campylobacter jejuni aunque se ha sugerido también para otros agentes infecciosos (11). La respuesta inmune mediada por anticuerpos contra el lipooligasacárido de la pared bacteriana, con estructura muy similar al gangliósido GM1, produce reacción cruzada, activándose la respuesta inflamatoria provocando infiltrados inflamatorios y activación de complemento en membrana neural. En la variante AIDP del SGB se asume un mecanismo patogénico parecido al de las variantes AMAN, pero en el que la diana antigénica es la célula de Schwann (12).

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico del SGB es fundamentalmente clínico. El cuadro clínico característico, precedido de un antecedente infeccioso en las 4 semanas previas, es altamente sugestivo. Algunos hallazgos en pruebas complementarias pueden ayudar a orientar o a confirmar el diagnóstico y, especialmente, a descartar otras enfermedades similares pero de patogenia diferente o con implicaciones terapéuticas o pronósticas particulares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	
Alteraciones de la médula espinal:	Mielitis transversa Otras mielopatías agudas
Neurona motora:	Poliomielitis

<p>Nervio periférico y raíces nerviosas:</p>	<p>Neuropatía del enfermo crítico Porfiria aguda intermitente Polineuritis diftérica Enfermedad de Lyme Meningitis linfomatosa o carcinomatosa Intoxicación por metales pesados (arsénico, oro, talio, plomo) Intoxicación por hexacarbonos Vasculitis Parálisis por garrapata Hipofosfatemia aguda Intoxicación por marisco Fármacos (incristina, suramina, disulfiram, dapsona, litio...) Primoinfección por VIH Polirradiuloneuropatía por CMV</p>
<p>Unión neuromuscular</p>	<p>Miastenia Síndrome de Eaton-Lambert Botulismo Hipermagnesemia Mordedura de serpiente Intoxicación por organofosforados Intoxicación por anticolinesterásicos Parálisis relacionada con el uso de antibióticos</p>
<p>Músculo</p>	<p>Miopatía del enfermo crítico Miopatía inflamatoria Hipopotasemia Hiperpostasemia Parálisis periódicas hereditarias o adquiridas Miopatías metabólicas y rabdomiólisis</p>

Tabla 2. Diagnóstico diferencial

Se han propuesto distintos criterios diagnósticos, entre los que destacan los criterios diagnósticos de Brighton (tabla 3)

<b>Criterios diagnósticos de Brighton. Síndrome de Guillain Barré</b>				
<b>Criterios diagnósticos</b>	<b>Nivel de certeza diagnóstica</b>			
	1	2	3	4
Debilidad bilateral y flacidez de las extremidades	+	+	+	+/-
Reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes	+	+	+	+/-
Curso monofásico y el tiempo de aparición al nadir 12 horas a 28 días	+	+	+	+/-
Células en LCR <50	+	+	-	+/-
Proteínas el LCR aumentadas	+	+/-	-	+/-
Estudios de conducción nerviosa alterados y con un subtipo de SGB	+	+/-	-	+/-
Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad	+	+	+	+

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Brighton.

Es característico el aumento del contenido en proteínas del LCR sin aumento paralelo de células (disociación albúmino-citológica), presente en hasta un 90% a finales de la segunda semana de evolución (14). La detección de anticuerpos antigangliósido puede ser también muy útil, ya que están presentes hasta en la mitad de los pacientes. Cada especificidad antigénica de los anticuerpos antigangliósido se asocian a un fenotipo clínico y, por tanto, ayuda a su diagnóstico. La excepción a esta regla es la variante AIDP, en la que los éstos no suele ser positivos y en los que no se han relacionado con una especificidad concreta. En el Sd de Miller Fisher se encuentran anticuerpos anti-GQ1b (15); en las variantes motoras de SGB, anticuerpos anti- GM1 y GD1a (16) ;en la parálisis faringo-cérvico-braquial ; GT1a (17); la neuropatía atáxica aguda con anticuerpos contra el epítipo disialosil de los gangliósidos (18).

La resonancia magnética con contraste suele mostrar captación de raíces, más en las formas axonales (19). Últimamente también la ecografía neural está siendo utilizada con fines diagnósticos y pronósticos (20).



## ELECTRODIAGNÓSTICO

Los estudios electrofisiológicos son claves para confirmar el diagnóstico y, especialmente, para clasificar el SGB en una de sus variantes electrofisiológicas.

Durante los primeros días de enfermedad, todas las conducciones nerviosas pueden ser normales. Los primeros cambios en la AIDP suelen ser ondas F y respuestas H retrasadas, ausentes o impersistentes, reflejando desmielinización proximal. De hecho, la AIDP comienza con afectación a nivel radicular como una polirradiculopatía. Más tarde, las conducciones nerviosas muestran latencias distales prolongadas, con otros hallazgos de desmielinización segmentaria, velocidad de conducción bajas, y especialmente bloqueos de conducción y dispersión temporal. Estos cambios están presentes en el 50% de los pacientes a las 2 semanas y en el 85% a las 3 semanas. ES típico que la neurografía sensitiva sea normal al inicio. Más adelante éstos mostrarán la llamada “sural sparing” (la conducción sensitiva del nervio sural es normal mientras que los potenciales sensitivos de nervio mediano y cubital estarán disminuidos o ausentes). (21) Existen estudios que sugieren que el patrón de preservación sural, la disfunción del nervio facial, el reflejo de parpadeo anormal y la disfunción del nervio frénico son más frecuentes en la forma AIDP(22).

Por su parte, los subtipos axonales, AMAN y AMSAN, presentarán típicamente amplitudes bajas de los potenciales de acción muscular compuestos (PAMC) y potenciales sensitivos, con velocidades de conducción y latencia distales conservadas (o levemente reducidas, proporcionalmente a la pérdida de fibras más rápidas excitables). (Tabla 4)

Según sugieren algunos estudios recientes, la gravedad clínica (pacientes estudiados en el momento de máxima afectación clínica o nadir), pero no el momento de la NCS, influye en el cumplimiento de los criterios electrofisiológicos para el subtipo axonal o desmielinizante (23).

<b>Desmielinizante</b>	
Al menos unos de los siguientes en cada uno de dos nervios o al menos dos de los siguientes en un nervio si todos los demás son inexcitables y la amplitud del PAMC es mayor o igual al 10% del límite inferior de la normalidad (LIN)	Velocidad de conducción motora menor del 90% del LIN (85% si el PAMC es <50% LIN)
	Latencia distal motora >110% del límite superior de la normalidad (LSN) (120% si el PAMC es <100% del LIN).
	Amplitud del PAMC proximal/amplitud del PAMC distal <0,5 y PAMC distal >20% LIN.
	Latencia de respuesta F >120% del LSN.
<b>Axonal</b>	
	Ninguna de los criterios de desmielinización en ningún nervio, excepto un hallazgo desmielinizante permitido en un nervio si la amplitud del PAMC es menor del 10% de LIN
	Amplitud del PAMC <80% e al menos dos nervios
<b>Inexcitable</b>	
	Ausencia de PAM en todos los nervios ( o presente en solo un nervio con la amplitud del PAMC menor del 10% de LIN.
<b>Equívoco</b>	
	No cumple claramente criterios previamente descritos.

Tabla 4. Criterios de Hadden (1998).

El estudio de EMG con aguja mostrará los hallazgos típicos de denervación activa en los casos axonales (fibrilaciones y ondas positivas), que están ausentes en los desmielinizantes, si bien siempre puede haber un pequeño grado de degeneración axonal secundaria en estos últimos.

Clásicamente, los bloqueos de conducción se han considerado como diagnósticos de AIDP. En pacientes con AMAN y AMSAN se ha demostrado que puede identificarse una reducción en la amplitud del CMAP y enlentecimiento de la conducción que se recupera rápidamente en estudios seriados sin el desarrollo de dispersión temporal sugestiva de remielinización.

Este hallazgo electrofisiológico, llamado fallo reversible de la conducción (FRC), no se contemplaba en los criterios clásicos. En los últimos años una corriente de expertos ha defendido la necesidad de hacer estudios seriados para una correcta clasificación electrodiagnóstica de los pacientes con SGB, ya que los pacientes cambian de subtipo en el seguimiento. (24)

Se piensa que el FRC es producido por anticuerpos antigangliósidos y el ataque mediado por complemento en el nodo de Ranvier induciendo una disfunción de la excitabilidad que no progresa a la degeneración axonal. El FRC se puede demostrar en todos los segmentos de los nervios motores. En el FRC, la amplitud del CMAP rápidamente aumenta y el bloqueo de la conducción en segmentos intermedios de los nervios pronto se resuelve, sin el desarrollo de excesiva dispersión temporal ni polifasia de los CMAPs. Además, la resolución de los FRC en el segmento distal puede revelar una reducción de la amplitud en los segmentos intermedios. Algunos nervios muestran conducciones normales con Ondas F no evocables que se recuperan sin aumentar la latencia indicando un FRC en los segmentos proximales del nervio. El FRC se ha mostrado también presente en las fibras sensitivas en la AMSAN y variantes como síndrome de Miller Fisher y la neuropatía atáxica aguda. Se define FRC en segmentos distales de fibras motoras como al menos un aumento del 50% en la amplitud del CMAP sin aumento de la duración del CMAP en un segundo estudio. Para los otros segmentos se ha propuesto una relación  $<0,7$  entre la amplitud del CMAP proximal/distal en un primer estudio, que mejora en el seguimiento más de  $0,2$  sin dispersión temporal. Con respecto a los nervios sensitivos, se han propuesto como evidencia de FRC un aumento de la amplitud del potencial sensitivo mayor al 50% en los nervios mediano y cubital y  $>60\%$  en nervio sural. (24) (Tabla 5)

<b>Polineuropatía desmilitinante inflamatoria aguda (en inglés AIDP)</b>	
<i>En el primer o segundo estudio al menos uno de los siguientes en al menos dos nervios:</i>	Velocidad de conducción motora menor del 70% del LIN (85% si el PAMC es $<50\%$ LIN)
	Latencia distal motora $>130\%$ del límite superior de la normalidad (LSN) (120% si el PAMC es $<100\%$ del LIN).
	Duración del PAMC $>120\%$ del LSN

	Duración del PAMC proximal/distal >130%
	Latencia de respuesta F >120% del LSN.
<i>O uno de los arriba descritos en un nervio MÁS:</i>	Ausencia de ondas F en dos nervios con PAMC >20% LSN
	Amplitud del potencial sensitivo de n. cubital anormal con amplitud del potencial sensitivo de n. sural normal.
<b>Axonal</b>	
<b>Neuropatía motora axonal aguda (en inglés, AMAN)</b> <i>En el primer y segundo estudio ninguno de los criterios descritos para desmielinizante en ningún nervio ( solo aceptable un criterio si el PAMCes&lt;20 %).</i>	
<i>En el primer estudio al menos uno de los siguientes en dos nervios:</i>	Amplitud del PAMC <80% de al menos dos nervios
	Amplitud del PAMC proximal/PAMC distal < 0.7 (excluyendo el tibial posterior)
	Ondas F ausentes o menos del 20 % de persistencia.
<i>En un segundo estudio al menos uno de los siguientes en dos nervios es evidencia de degeneración axonal :</i>	Persistencia de la reducción o empeoramiento de la amplitud de los PAMC.
	Amplitud del potencial de PAMC proximal/distal < 0.7 en el primer test que se recupera a expensas de reducción de la amplitud del potencial distal, sin dispersión temporal
Al menos uno de los siguientes en dos nervios es evidencia de fallo reversible de la conducción:	Un incremento de >150% en la amplitud del PAMC sin incremento en su duración _120% LSN)
	Amplitud del PAMC proximal/distal <0.7 en el primer estudio que mejora más de 0.2 porque aumenta la amplitud sin dispersión temporal (duración PAMCP/PAMCd< 130%)
	Ondas F ausentes (o persistencia de menos del 20 %) que se recuperan sin incremento de la latencia mínima (120% LSN).
<b>Neuropatía sensitivo-motora axonal aguda (en inglés, AMSAN)</b> <i>En un primer estudio</i>	Los mismo criterios que AMAN MÁS
	Amplitudes de los potenciales sensitivos< 50% de LIN en al menos dos nervios.
<i>En un segundo estudio</i>	evidencia de degeneración axonal y fallos reversibles de la conducción como en AMAN
	Hay evidencia de degeneración axonal si se mantiene la reducción de la amplitud de los potenciales sensitivos o aún menores
	Hay evidencia de fallos reversibles de la conducción en nervios sensitivos si la

	amplitud de los potenciales sensitivos en dos nervios incrementa al menos 50% en dos nervios.
<b>Inexcitable</b>	
	En el primer o segundos estudio el PAMC distal está ausente en todos los nervios ( o presente en uno con amplitud <10% LIN)
<b>Equívoco</b>	
	Hallazgos anormales que no cumplen criterios claros

Tabla 5. Criterios de Uncini (2017)

Asimismo, varios informes de FCR en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) han sugerido que podría ser una manifestación de nodopatía. (25)

### TRATAMIENTO

El SGB es una enfermedad potencialmente grave y requiere de ingreso ante la sospecha clínica. La afectación respiratoria y la disautonomía pueden requerir ingreso en UCI. Además se debe prevenir el tromboembolismo y las infecciones (27). El tratamiento específico del SGB consiste principalmente en las inmunoglobulinas endovenosas (IGEV) o subcutáneas(28) y la plasmaféresis. El uso de corticosteroides es controvertido; aunque no hay pruebas formales al respecto, algunas series de casos sugieren que en pacientes con edema importante radicular, comprobado mediante RMN en la cola de caballo, o si aparece inexcitabilidad precoz de los nervios motores, podrían ser útiles (29)

### PRONÓSTICO:

El pronóstico, una vez pasada la fase aguda, es bueno, sin embargo, hasta el 25% de los pacientes no puede caminar de forma autónoma a los 6 meses (30). Es importante tener en cuenta la variante de SGB de la que se trate ya que, si bien el SMF tiene un pronóstico muy bueno, las variantes axonales con degeneración axonal determinan discapacidad a largo plazo en mayor proporción. Alrededor de un 5% de los pacientes fallece a causa del SGB,

muchos de ellos pasados 30 días de evolución, por lo que hay que mantener estrecha vigilancia en la fase de recuperación.

Aunque las conducciones nerviosas y el estudio EMG se emplean principalmente para el diagnóstico, también pueden ser útiles en determinar el pronóstico. El mejor predictor de pronóstico es la amplitud distal del potencial de acción muscular compuesto (CMAP). Amplitudes bajas del CMAP (<20% del límite inferior de la normalidad a las 3-5 semanas) son el mejor predictor de mal pronóstico a largo plazo.

Determinar el subtipo electrofisiológico del SGB por tanto, es importante para entender la fisiopatología y el pronóstico. De hecho, la fisiopatología del SGB axonal varía desde una afectación axonal funcional que se manifiesta como FRC a la degeneración axonal apareciendo una reducción del CMAP o un patrón de fallo de la conducción dependiente de longitud. Todos estos hallazgos pueden demostrarse solo en estudios seriados, y representan un continuum, y pueden explicar por qué unos pacientes con AMAN pueden recuperarse rápidamente (incluso más rápidamente que los ADIP) y de forma completa, y otros tienen una recuperación prolongada y pobre, en un patrón dicotómico dependiente de la relativa cantidad de FRC y la degeneración axonal en los nervios. La falta de diferenciación entre el FRC y los bloqueos de la conducción desmielinizantes pueden llevar a falsa clasificación de AMAN con FRC como AIDP. No considerar FRC puede llevar, en base a un solo test neurofisiológico que muestre reducción de la amplitud distal de los CMAP, a formular erróneamente un mal pronóstico mientras que diagnosticar como un fallo reversible de la conducción un bloqueo de la conducción desmielinizante puede inducir el error contrario.

Por tanto, un segundo estudio, 3-8 semanas tras el inicio de los síntomas se recomienda en pacientes con una primer estudio que no muestra con claridad hallazgos de desmielinización, que tienen CMAP de baja amplitud o bloqueos de conducción sin dispersión temporal.

## ESTADO DE LA CUESTIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los fallos reversibles de la conducción se suponen causados por anticuerpos antigangliósidos y ataques mediados por complemento al nodo de Ranvier induciendo una disfunción transitoria de la excitabilidad nerviosa que no progresa a degeneración axonal. Para su identificación es necesario realizar estudios neurofisiológicos seriados, es un diagnóstico a posteriori. Por su carácter transitorio se presuponen relacionados con una buena recuperación funcional. Realizamos este estudio para demostrar que el hallazgo neurofisiológico de fallos reversibles de la conducción se relaciona realmente con un mejor pronóstico funcional a medio plazo.

## HIPÓTESIS

La presencia de fallos reversibles de la conducción demostrados por estudio neurofisiológicos seriados, se relaciona con mejor pronóstico funcional en pacientes con Síndrome de Guillain Barré.

## OBJETIVOS

### Objetivo principal:

Analizar si la presencia fallos reversibles de la conducción demostrada en estudio EMG seriados se relaciona con mejor pronóstico a las 4 semanas y a los 6 meses según la escala de Hugues.

### Objetivos secundarios:

- Analizar si el subtipo AMAN sin fallos reversibles de la conducción se relaciona con peor pronóstico que AIDP.
- Analizar si la presencia de bloqueos de la conducción modifica el pronóstico de la AIDP.
- Analizar si la presencia de anticuerpos antigangliósidos demostrados en serología se relaciona con la presencia de fallos reversibles de la conducción.
- Analizar si la presencia de fallos reversibles de la conducción se relaciona con menor necesidad de ingreso en UCI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño :

Estudio de investigación no intervencionista, observacional de cohorte única prospectiva, descriptivo, analítico en dos centros en el que se estudiarán sujetos con diagnóstico SGB

### Lugar:

Servicio de Neurología y Neurofisiología de los Hospitales Morales Meseguer y H. Reina Sofía de Murcia.

### Sujetos:

- Población diana: pacientes diagnosticados de SGB por criterios clínicos.
- Población accesible: pacientes con diagnóstico de SGB durante el periodo de estudio.
- Población elegible: pacientes con diagnóstico de SGB por criterios clínicos atendidos en Hospital Reina Sofía y Hospital Morales Meseguer en el periodo de estudio (Septiembre de 2024- Septiembre de 2030).

### ***Criterios de Inclusión:***

- Pacientes con diagnóstico de SGB según criterios clínicos de menos de 20 días de evolución.
- Sin límite de edad
- Consentimiento informado firmado por los pacientes o sus representantes legales para participar en el estudio.
- 

### ***Criterios de Exclusión:***

- Pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes que puedan afectar los resultados de la EMG.
- Pacientes que no puedan completar el seguimiento de 6 meses



- Pacientes con incapacidad para comprender el consentimiento informado.

### **Variables de estudio:**

#### Variables epidemiológicas:

- Edad: años (cuantitativa discreta)
- Sexo: femenino/masculino (cualitativa nominal)
- Antecedente de infección en las semanas previas: NO/SI (cualitativa nominal)
- Agente infeccioso si se conoce: campo libre (cualitativa nominal)
- Antecedente de vacunación en las semanas previas: SI/NO (cualitativa nominal).
- Tipo de vacuna: campo libre (cualitativa nominal)
- Tratamiento con inhibidores del checkpoint en las semanas previas y tipo: NO/ SI PD1, PDL1 o CTLA4 (cualitativa nominal.)

#### Variables clínicas:

- Afectación respiratoria: SI/NO (cualitativa nominal)
- Necesidad de ventilación mecánica: SI/NO (cualitativa nominal)
- Presencia de disautonomía SI/NO (cualitativa nominal)
- Ingreso en UCI durante su estancia hospitalaria: SI/NO (cualitativa nominal)

#### Variables de estudio complementarios:

- Presencia de disociación albumino-citológica: SI/NO (cualitativa nominal)
- Detección y presencia de auto-anticuerpos: SI/NO (cualitativa nominal), en caso de ser positivo: tipo (cualitativa).

#### Variables electrofisiológicas: se realizará estudio EMG tan pronto como se realice al diagnóstico (10 primeros días a ser posible) y a las 4 semanas

- Subtipo electrofisiológico: desmielinizante , axonal, inexcitable o equívoco (cualitativa nominal)
- Presencia de fallos reversibles de la conducción: SI/NO (cualitativa nominal)

#### Variables terapéuticas:

- Tratamiento con inmunoglobulinas:SI/NO (cualitativa nominal)
- Numero de dosis de inmunoglobulinas(cuantitativa discreta)
- Tratamiento con plasmaféresis: SI/NO (cualitativa nominal)
- Numero de curso de plasmaféresis (cuantitativa discreta)

#### Variables pronósticas:

- Puntuación en escala de Hughes antes del tratamiento, a las 4 semanas y 6 meses: 0/1/2/3/4/5/6 (cuantitativa ordinal).

### ***Recogida de variables***

- La información utilizada para la realización del estudio se obtendrá directamente a partir de la valoración del facultativo responsable de los pacientes y de los datos ya existentes en la historia clínica electrónica así como de otros datos de la paciente, disponibles en los Servicios hospitalarios del centro (radiología, inmunología, análisis clínicos, etc) que pudieran estar implicado siempre con la práctica clínica habitual médica.
- Todos los datos necesarios para la realización del estudio serán registrados en un cuaderno de recogida de datos (CRD) por parte del investigador siguiendo las pautas descritas para la cumplimentación del CRD de manera que se rellenen de forma completa y legible y facilitar así el posterior procesamiento estadístico. Una vez finalizado el estudio, todos los datos serán evaluados para la redacción del informe final.
- Estos datos deberán documentarse de manera anónima de manera que el paciente sólo será identificado por el número de paciente.
- Toda la documentación referente al estudio permanecerá almacenada en el Archivo del Investigador, en el centro participante, bajo custodia del Investigador Principal hasta la finalización del mismo. Una vez finalizado el estudio, la documentación se indexará y pasará al archivo general del centro, cumpliéndose las recomendaciones establecidas con respecto a las Normas de Buena Práctica Clínica. El promotor conservará toda la documentación restante relativa al estudio durante el tiempo que exige la legislación.
- Los datos de todos los CRD serán introducidos en una base de datos que deberá cumplir con el Reglamento 679/2016, de 27 de abril, Reglamento General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Asimismo, la transmisión de dichos datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicho reglamento.

- La base de datos será diseñada conforme a la información contenida en el CRD y estará dotada de márgenes de seguridad y normas de coherencia interna. Estará equipada con un sistema de doble entrada y filtros que prevengan y detecten cualquier tipo de inconsistencia o error en la misma. La información será validada mediante controles internos de consistencia, estudiando los valores perdidos o “missing”. Los datos serán verificados y corregidos hasta que la base de datos esté completamente validada. Una vez que la base de datos sea depurada, las variables se recodificarán generando nuevas variables (reagrupamientos, sumatorios, etc.).

## ELECTROFISIOLOGÍA

Se realizará un primer estudio EMG en los 10 primeros días del inicio de los síntomas a ser posible y a las 4 semanas desde el inicio de los síntomas. Se realizarán conducciones sensitivas de n. mediano, cubital, radial superficial, peroneal superficial y sural, y conducciones motoras de n. mediano, cubital, tibial posterior y peroneal común; ondas F de todos los nervios motores explorados y electromiografía de aguja en un músculo distal de miembros inferiores, tibial anterior o gemelo y primer interóseo dorsal. Se definirá el subtipo electromiográfico según criterios de Uncini: axonal, desmielinizante, inexcitable o equívoco. Se especificará si hay fallos reversibles de la conducción o no. Se define fallo reversible de la conducción en segmentos distales de fibras motoras como al menos un aumento del 50% en la amplitud del CMAP sin aumento de la duración del CMAP en un estudio control. Para los otros segmentos se aceptará una relación  $<0,7$  entre la amplitud del CMAP proximal/distal en un primer estudio, que mejora en el seguimiento más de 0,2 sin dispersión temporal. Con respecto a los nervios sensitivos, se considera FRC un aumento de la amplitud del potencial sensitivo mayor al 50% en los nervios mediano y cubital y  $>60\%$  en nervio sural.

## ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cuantitativas se describirán mediante la media, mediana, la desviación típica, el intervalo de confianza al 95%, el rango intercuartílico y los valores mínimo y máximo. Esta descripción se realizará para la muestra total y estratificada por grupo del estudio.

Las variables cualitativas se presentarán en forma de tabla incluyendo las frecuencias relativas y absolutas, tanto para los grupos de tratamiento como para la población global.

Las condiciones de aplicación de los análisis estadísticos se verificarán previamente a los mismos. La normalidad será contrastada mediante el test de Kolmogorov – Smirnov . En caso de incumplimiento de alguna de las condiciones se procederá al análisis mediante pruebas no paramétricas.

La homogeneidad de la población con respecto a variables demográficas y otros parámetros clínicos será analizada básicamente. Para las variables cuantitativas se desarrollarán comparaciones de t-Student entre los brazos del estudio en caso de normalidad y pruebas no paramétricas de U-Mann-Whitney en caso contrario.

Las variables cualitativas serán analizadas mediante tests de homogeneidad basados en la distribución Chi cuadrado cuando los valores esperados lo hagan posible y mediante test exactos de Fisher en caso contrario. Para el caso de las variables cualitativas se realizará un estudio de riesgos relativos.

La evolución de estas variables se analizará mediante pruebas paramétricas (T-Student o ANOVA), no paramétricas (Wilcoxon o Friedman) o con el test de McNemmar según características propias de las variables en estudio.

En el conjunto de pruebas estadísticas el nivel de significación utilizado será  $\alpha = 0,05$ .

El análisis estadístico se realizará con el software informático SPSS

## LIMITACIONES POTENCIALES

Al tratarse de un estudio prospectivo de cohortes, existe la posibilidad de pérdida de seguimiento de los participantes. Asimismo, la necesidad de evaluar clínicamente en varios momentos de la evolución a los pacientes y la realización de estudios EMG seriados, implica mayor necesidad de visitas médicas, con el correspondiente desplazamiento de los pacientes, y requiere disponibilidad de citarlos en el centro, por lo que existe alta probabilidad de que se pierda alguna información en el seguimiento.

Los estudios electroneurográficos, como cualquier técnica, tienen un componente subjetivo y técnico-dependiente, por lo que existe el riesgo de que exista cierta variabilidad en la interpretación de los resultados.

## PLAN DE TRABAJO

Se prevé el siguiente calendario, aunque los tiempos descritos pueden verse modificados por los plazos del proceso administrativo de puesta en marcha del estudio:

- Presentación del estudio al CEIC: Julio de 2024
- Registro de pacientes en el estudio: Septiembre de 2024 a Diciembre de 2030
- Registro de información complementaria: Enero de 2031
- Cierre de la base de datos: Marzo de 2031
- Análisis estadístico, elaboración de informe final y redacción y publicación de resultados: Mayo de 2031

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
20 24					Presentación del proyecto al CEIC	Inicio registro de pacientes						
20 25- 20 29												
20 24												
20 30							Registro de información complementaria		Cierre de la base de datos		Análisis estadístico, elaboración de informe final y redacción y publicación de resultados	

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio será presentado al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Reina Sofía y Hospital Morales Meseguer de Murcia.

Los pacientes firmarán un consentimiento informado en la primera revisión de consulta.

La realización de este estudio respetará en todo momento las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la normativa y recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki y que están recogidas en la legislación vigente sobre la práctica de estudios clínicos.

### **APLICABILIDAD:**

Consideramos que los resultados de este estudio pueden justificar la realización de estudios EMG seriados para intentar conseguir la mejor clasificación de subtipos electrofisiológicos del síndrome de Guillain –Barré, (identificando correctamente fallos reversibles de la conducción), ya que estos se relacionan con el mecanismo fisiopatológico y pueden ayudar a predecir el pronóstico funcional a largo plazo.

### **PRESUPUESTO**

El presupuesto del estudio incluye gastos de personal, una parte de ofimática, así como otra parte de material e infraestructuras:

- Medios humanos:

- El equipo investigador estará formado por facultativos del servicio de Neurología y Neurofisiología de los hospitales Hospital Universitario Reina Sofía y H. Morales Meseguer de Murcia que realizarán su labor en horario laboral, y con un objetivo académico y profesional, como el de participar en una nueva publicación, por lo que no obtendrán remuneración monetaria.
- El profesional estadístico que realizará los análisis pertinentes, recibirá una compensación de 500€.

- Ofimática:

- Se utilizará para el análisis estadístico el paquete SPSS en su versión 26.0, que tiene una suscripción anual de 95€, con el plan suscripción base.
- Material:
- No se precisará presupuesto para material dado que se podrán utilizar los localizados en el Hospital Universitario Reina Sofía y H. Morales Meseguer.
- Infraestructura: Se empleará la sala médica de Neurología y Neurofisiología del hospital para la recolecta de datos y realización de pruebas neurofisiológicas por lo que no supondrá un coste sobreañadido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):150-63.
2. Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, et al. An International Perspective on Preceding Infections in Guillain-Barré Syndrome: The IGOS-1000 Cohort. *Neurology*. 2022;99(12):e1299-e1313. )
3. Aladawi M, Elfil M, Abu-Esheh B, et al. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2022;49(1):38-48. doi:10.1017/cjn.2021.102)
4. Möhn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripuletz T. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy-Review of the Literature and Future Outlook. *J Clin Med*. 2019;8(11):1777. )
5. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(Pt 1):33-43. doi:10.1093/brain/awt285).
6. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1996;39(1):17-28. doi:10.1002/ana.410390105
7. Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 1986;43(11):1150-1152. doi:10.1001/archneur.1986.00520110044012.
8. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-

- Barré syndrome. Arch Neurol. 2007;64(10):1519-1523. doi:10.1001/archneur.64.10.1519
9. Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. Brain. 2010;133(10):2881-2896. doi:10.1093/brain/awq214
  10. van den Berg B, Fokke C, Drenthen J, van Doorn PA, Jacobs BC. Paraparetic Guillain-Barré syndrome. Neurology. 2014;82(22):1984-1989. doi:10.1212/WNL.0000000000000481,
  11. Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and Campylobacter jejuni lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(31):11404-11409. doi:10.1073/pnas.0402391101).
  12. Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol. 1996;39(5):625-635. doi:10.1002/ana.410390512
  13. Prineas JW. Pathology of the Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1981;9 Suppl:6-19. doi:10.1002/ana.410090704)
  14. Wong AH, Umapathi T, Nishimoto Y, Wang YZ, Chan YC, Yuki N. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(1):47-51. doi:10.1111/jns.12104).
  15. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. Neurology. 1993;43(10):1911-1917. doi:10.1212/wnl.43.10.1911).
  16. Kaida K, Sonoo M, Ogawa G, et al. GM1/GalNAc-GD1a complex: a target for pure motor Guillain-Barre syndrome. Neurology. 2008;71(21):1683-1690. doi:10.1212/01.wnl.0000335160.72184.7d).
  17. Ilyas AA, Cook SD, Mithen FA, et al. Antibody to GT1a ganglioside in patients with Guillain-Barré syndrome. J Neuroimmunol. 1998;82(2):160-167. doi:10.1016/s0165-5728(97)00197-5
  18. Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. Muscle Nerve. 2014;49(5):629-635. doi:10.1002/mus.24192.
  19. Fontes CA, Dos Santos AA, Marchiori E. Magnetic resonance imaging findings in Guillain-Barré syndrome caused by Zika virus infection. Neuroradiology. 2016;58(8):837-838. doi:10.1007/s00234-016-1687-9



20. Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(3):234-241. doi:10.1111/jns.12091).
21. (Umapathi T, Koh JS, Cheng YJ, Goh EJH, Lim CSJ. The utility of sural sparing pattern in the electrodiagnosis of regional subtypes of Guillain-Barré Syndrome. *Clin Neurophysiol Pract.* 2020;5:43-45. Published 2020 Feb 7. doi:10.1016/j.cnp.2019.12.002)
22. Mani AM, Prabhakar AT, Alexander PT, Nair A, Vijayaraghavan A, Shaikh A, Benjamin R, Sivadasan A, Mathew V, Aaron S, Alexander M. Utility of Serial Nerve Conduction Studies in the Electrodiagnosis of Guillain-Barre Syndrome. *Neurol India.* 2021 Mar-Apr;69(2):369-375. doi: 10.4103/0028-3886.314529. PMID: 33904455.
23. Rath J, Schober B, Zulehner G, Grisold A, Krenn M, Cetin H, Zimprich F. Nerve conduction studies in Guillain-Barré syndrome: Influence of timing and value of repeated measurements. *J Neurol Sci.* 2021 Jan 15;420:117267. doi: 10.1016/j.jns.2020.117267. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33352506.
24. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol.* 2018 Dec;129(12):2586-2593. doi: 10.1016/j.clinph.2018.09.025. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30419502.
25. Kim S, Lee EK, Sohn E. Reversible conduction failure in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Sci Rep.* 2022 Nov 3;12(1):18562. doi: 10.1038/s41598-022-19547-0. PMID: 36329046; PMCID: PMC9633831
26. Luijten LWG, Doets AY, Arends S, et al. Modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score: a simplified clinical tool to predict the risk of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(4):300-308.
27. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):893-898
28. (Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD002063. Published 2014 Sep 19)
29. (Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD001446. Published 2016 Oct 24).

30. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1214-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647239
31. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):711-718.).



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 17/05/2024

Nombre del tutor/a	ERNESTO CORTES CASTELL
Nombre del alumno/a	MARIA DE LA PAZ MORENO ARJONA
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	El dolor en la distonía cervical
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240513090501
Código de autorización COIR	TFM.MMC.ECC.MDLPMA.240513
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: El dolor en la distonía cervical ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,