

GUÍA BASADA EN LA EVIDENCIA. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EN DIEZ PASOS

**SONJA E. LEONHARD¹, MELISSA R. MANDARAKAS¹, FRANCISCO DE ASSIS AQUINO GONDIM²,
KATHLEEN BATEMAN³, MARIA L. BRITO FERREIRA⁴, DAVID R. CORNBATH⁵, PIETER A. VAN DOORN¹,
MARIO E. DOURADO⁶, RICHARD A.C. HUGHES⁷, BADRUL ISLAM⁸, SUSUMU KUSUNOKI⁹, CARLOS A. PARDO⁵,
RICARDO REISIN¹⁰, JAMES J. SEJVAR¹¹, NORTINA SHAHRIZAILA¹², CRISTIANE SOARES¹³,
THIRUGNANAM UMAPATHI¹⁴, YUZHONG WANG¹⁵, EPPIE M. YIU¹⁶, HUGH J. WILLISON¹⁷, BART C. JACOBS^{1, 18}**

¹Department of Neurology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, ²Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil, ³Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Cape Town, South Africa, ⁴Department of Neurology, Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brazil, ⁵Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, The United States of America, ⁶Department of Integrative Medicine, Hospital Universitário Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, ⁷UCL Queen Square Institute of Neurology, London, United Kingdom, ⁸International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (icddr), Dhaka, Bangladesh, ⁹Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan, ¹⁰Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina, ¹¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, The United States of America, ¹²Department of Neurology, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, ¹³Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ¹⁴National Neuroscience Institute, Singapore, ¹⁵Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong, China, ¹⁶Department of Neurology, The Royal Children's Hospital Melbourne, Melbourne, Australia Neurosciences Research, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia, Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Melbourne, Australia, ¹⁷College of Medicine, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom, ¹⁸Department of Immunology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Resumen El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad inmunológica del nervio periférico y las raíces nerviosas, poco frecuente, potencialmente mortal y que suele desencadenarse por infecciones. La incidencia del SGB puede aumentar durante el brote de enfermedades infecciosas, tal como se observó en las epidemias del virus Zika en la Polinesia Francesa en 2013 y en América Latina en 2015. El diagnóstico y el manejo clínico del SGB pueden ser complicados ya que su presentación y el curso de la enfermedad son heterogéneos, y actualmente no se cuenta con guías clínicas internacionales. Para respaldar a los médicos, especialmente en el contexto de un brote de una enfermedad infecciosa, hemos desarrollado una guía clínica aplicable en todo el mundo para el diagnóstico y el tratamiento del SGB. La guía se basa en literatura actualizada y el consenso de expertos, y tiene una estructura de diez pasos para facilitar su uso en la práctica clínica. Inicialmente, brindamos una introducción a los criterios de diagnóstico, variantes clínicas y diagnósticos diferenciales del SGB. Los diez pasos luego abordan el reconocimiento y el diagnóstico temprano del SGB, la admisión a la unidad de cuidados intensivos, indicación y selección de tratamiento, seguimiento y tratamiento de la progresión de la enfermedad, predicción del curso clínico, resultados y tratamiento de complicaciones y secuelas.

Palabras clave: síndrome de Guillain-Barré, diagnóstico, manejo clínico, guía, virus Zika, parálisis ascendente

Abstract *Evidence based guidelines. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps.* Guillain-Barré syndrome (GBS) is a rare, but potentially fatal, immune-mediated disease of the peripheral nerves and nerve roots that is usually triggered by infections. The incidence of GBS can therefore increase during outbreaks of infectious diseases, as was seen during the Zika virus epidemics in 2013 in French Polynesia and in 2015 in Latin America. Diagnosis and management of GBS can be complicated as its clinical presentation and disease course are heterogeneous, and no international clinical guidelines are currently available. To support clinicians, especially in the context of an outbreak, we have developed a globally applicable guideline for the diagnosis and management of GBS. The guideline is based on current literature and expert consensus, and has a ten-step structure to facilitate its use in clinical practice. We first provide an introduction to the diagnostic criteria, clinical variants and differential diagnoses of GBS. The ten steps then cover early recognition and diagnosis of GBS, admission to the intensive care unit, treatment indication and selection, monitoring and treatment of disease progression, prediction of clinical course and outcome, and management of complications and sequelae.

Key words: Guillain-Barré syndrome, diagnosis, management, guideline, Zika virus, ascending paralysis

PUNTOS CLAVE

- El síndrome de Guillain-Barré clásico (SGB) es una neuropatía sensitivo-motora ascendente de inicio agudo, que puede presentarse de forma atípica o como variante clínica.
- Los resultados anormales en estudios electrofisiológicos y una combinación de aumento del nivel de proteínas con recuento normal de células (disociación albúmino-citológica) en el líquido cefalorraquídeo son características clásicas del SGB, pero puede haber resultados normales en ambas pruebas, especialmente al comienzo de la enfermedad.
- Es necesario supervisar la función respiratoria en todos los pacientes, ya que puede producirse insuficiencia respiratoria sin síntomas de disnea.
- La inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis son igualmente eficaces en el tratamiento del SGB; ningún otro tratamiento ha demostrado ser eficaz.
- Si bien la eficacia del tratamiento repetido, en pacientes que mostraron respuesta clínica insuficiente, es incierta, es práctica común en los que muestren deterioro después de una respuesta inicial al tratamiento.
- La mejoría clínica suele ser más extensa a un año del inicio de la enfermedad y puede continuar durante más de cinco años.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso periférico y es la causa más común de parálisis flácida aguda, con una incidencia global anual de aproximadamente 1-2 casos por cada 100 000 personas por año¹. El SGB ocurre con más frecuencia en hombres que en mujeres y la incidencia aumenta con la edad, si bien todos los grupos etarios pueden verse afectados¹. Los pacientes con SGB se presentan típicamente con debilidad y síntomas sensitivos en las piernas que progresan hacia los brazos y los músculos cervicales y faciales, aunque la presentación clínica de la enfermedad es heterogénea y existen diversas variantes clínicas diferentes. El diagnóstico de SGB se basa en los antecedentes del paciente y en los exámenes neurológico, electrofisiológico y de líquido cefalorraquídeo (LCR)²⁻⁴. Deben descartarse otras enfermedades que producen un cuadro clínico similar al SGB⁴. Los estudios electrofisiológicos proporcionan evidencia de disfunción del sistema nervioso periférico y pueden distinguir entre los subtipos de SGB: polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP por sus siglas en inglés), neuropatía axonal motora aguda (AMAN por sus siglas en inglés) y neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN por sus siglas en inglés)⁵. La progresión de la enfermedad puede ser rápida y la mayoría de los pacientes alcanzan su máxima discapacidad en un plazo de dos semanas. Aproximadamente el 20% de los enfermos desarrollan falla respiratoria y requieren ventilación mecánica. Es posible que presenten arritmias cardíacas e inestabilidad de la presión arterial debido a la afectación del sistema nervioso autónomo⁶. Esta afectación del sistema nervioso

autónomo contribuye a la mortalidad, que se estima entre el 3 y el 10% de los casos, incluso con la mejor atención médica disponible⁷⁻⁹. Después de la fase progresiva inicial, se alcanza una fase de meseta que puede durar de días a semanas o meses, después de lo cual comienza la recuperación. Entre el 60 y el 80% de los pacientes pueden caminar de forma independiente 6 meses después del inicio de la enfermedad, con o sin tratamiento^{10, 11}. El SGB es una enfermedad monofásica, aunque algunos enfermos pueden presentar deterioro posterior a la mejoría o estabilización clínica con el tratamiento. Este fenómeno se conoce como fluctuación relacionada con el tratamiento. Las recaídas de SGB pueden ocurrir entre el 2 y el 5% de los casos^{10, 12-15}.

Se cree que el SGB es ocasionado por una respuesta inmune anormal a las infecciones, lo que provoca daños en los nervios periféricos, aunque la patogénesis aún no está completamente entendida. En un subgrupo de pacientes con SGB, se encuentran anticuerpos séricos contra los gangliósidos, que residen en altas densidades en el axolema y otros componentes de los nervios periféricos^{16, 17}. La activación del complemento, la infiltración por macrófagos y el edema son características típicas de los nervios periféricos y las raíces nerviosas afectados en pacientes con SGB¹⁶.

La incidencia de SGB puede aumentar durante los brotes de enfermedades infecciosas que desencadenan la enfermedad¹⁸. Recientemente, las epidemias del virus del Zika en la Polinesia Francesa en 2013 y en América Latina y el Caribe en 2015-2016 estuvieron relacionadas con un aumento de casos diagnosticados con SGB¹⁹⁻²¹.

La epidemia por virus del Zika sacó a la luz la falta de guías aplicables a nivel mundial para el diagnóstico y tratamiento del SGB. Estas guías resultan necesarias ya que el diagnóstico de SGB puede ser difícil debido a la heterogeneidad en la presentación clínica, un diagnóstico diferencial extenso y la falta de herramientas de diagnóstico o biomarcadores altamente sensibles y específicos. También se necesitan guías para el tratamiento y el cuidado de los pacientes con SGB, porque la progresión de la enfermedad puede variar mucho, lo que complica un abordaje totalmente prescriptivo del manejo clínico. Además, las opciones de tratamiento son limitadas y costosas, y muchos pacientes experimentan una discapacidad residual y quejas que pueden ser de difícil manejo.

La disponibilidad de guías clínicas para el SGB, aplicables a nivel mundial, es especialmente importante, ya que es probable que en el futuro ocurran nuevas epidemias de patógenos que lo desencadenen. Para generar esta guía aplicable a nivel mundial para el SGB, un grupo de expertos internacionales identificaron los diez pasos más importantes para su manejo, que abarcan el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento del paciente, el pronóstico y el control a largo plazo (Fig. 1). Para cada paso, se proporcionaron recomendaciones basadas en la eviden-

Fig. 1.— Enfoque de diez pasos para el diagnóstico y el manejo del síndrome de Guillain-Barré (SGB). Este resumen de viñetas proporciona una descripción general de cada uno de los diez pasos que se describen en la guía. La frecuencia del seguimiento depende del cuadro clínico y debe evaluarse en cada paciente

Diagnóstico	
<p>1. Cuándo sospechar de un caso de SGB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debilidad bilateral de las extremidades rápidamente progresiva y/o déficits sensitivos • Hipo/arreflexia • Parálisis facial o bulbar • Oftalmoplejía y ataxia 	<p>2. Cómo diagnosticar SGB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificar criterios de diagnóstico • Excluir otras causas • Considere: <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laboratorio de rutina • Exámenes de LCR • Estudios electrofisiológicos
Cuidados agudos	
<p>3. Cuándo ingresar a la UCI</p> <p>Uno o más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresión rápida de la debilidad • Disfunción autónoma o de deglución grave • Deterioro de la dificultad respiratoria • EGRIS >4 	<p>4. Cuándo iniciar el tratamiento</p> <p>Uno o más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incapacidad para caminar >10 m de manera independiente • Progresión rápida de la debilidad • Disfunción autónoma o deglución grave • Insuficiencia respiratoria
<p>5. Opciones de tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulina intravenosa (0.4g/kg, diariamente por 5d) • Plasmaféresis (200-250 ml/kg durante 5 sesiones) 	<p>6. Supervisión</p> <p>Evaluar regularmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fuerza muscular • Función respiratoria • Función deglutoria • Función autónoma • Presión arterial • Frecuencia/ritmo cardíaco • Control de vejiga/intestino
<p>7. Complicaciones tempranas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno deglutorio • Arritmias cardíacas • Infecciones • Trombosis venosa profunda • Dolor • Delirio • Depresión • Retención urinaria • Constipación • Ulceración de la córnea • Desnutrición • Hiponatremia • Úlceras por presión • Neuropatía por compresión • Contracturas de las extremidades 	<p>8. Progresión clínica</p> <p>Fluctuación relacionadas con el tratamiento (TRF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repetir mismo tratamiento: No hay respuesta inicial o recuperación incompleta: <ul style="list-style-type: none"> • No hay evidencia para la repetición de tratamiento
Cuidados a largo plazo	
<p>9. Predicción de los resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcular mEGOS en la admisión • La recuperación puede continuar >3 años después del inicio • La recurrencia es poco común (2-5 %) 	<p>10. Rehabilitación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comienzo del programa de rehabilitación temprano • Manejar quejas a largo plazo: fatiga, dolor, malestar psicosocial • Comunicarse con organizaciones de pacientes con SGB

LCR, líquido cefalorraquídeo; EGRIS, puntaje de insuficiencia respiratoria Erasmus del SGB (Anexo 3) GBS, síndrome de Guillain-Barré; UCI, Unidad de cuidados intensivos; UCIM, Unidad de cuidados intermedios; mEGOS, puntaje de resultado Erasmus de SGB modificado (*Tabla complementaria 3)

cia de la literatura y/o la opinión de expertos. Se buscó el consenso para cada recomendación a fin de finalizar la guía. Estas recomendaciones pretenden ayudar a los proveedores de atención médica en la toma de decisiones clínicas; sin embargo, el uso de la información de este artículo es voluntario. Los autores no asumen ninguna responsabilidad por cualquier lesión o daño a personas o propiedad que surja o esté relacionado con cualquier uso de esta información, o por cualquier error u omisión.

Métodos

Luego de la epidemia por el virus del Zika y su asociación con un aumento en la incidencia de SGB, se conformó la Red Latinoamericana de preparación para el Zika (ZikaPLAN), financiada por la Unión Europea²². Los participantes de la red ZikaPLAN, entre los que se incluyen expertos sobre SGB de los Países Bajos (SEL, MRM y BCJ), Brasil (FG y MED) y el Reino Unido (HJW) prepararon inicialmente la nueva guía a seguir. Estos miembros aportaron su experiencia específica en clínica y en investigación a partir de sus roles de liderazgo en grandes proyectos internacionales sobre SGB (como el *International GBS Outcome Study*, IGOS), así como su experiencia directa en el control de grandes aumentos en los casos de SGB en regiones afectadas por el virus Zika en América Latina²³. Para desarrollar los lineamientos preliminares, se llevó a cabo una serie de reuniones personales entre los autores principales del comité de redacción (SEL, MRM, BCJ y HJW), junto con reuniones individuales más pequeñas con colegas en América Latina (SEL, FG y MED) y correspondencia por correo electrónico continua para revisar borradores y recibir contribuciones. Sobre la base de la opinión de expertos y a través del consenso, este grupo identificó diez de los pasos más importantes en el diagnóstico y tratamiento del SGB.

Para cada paso, los miembros del comité de redacción (SEL y MRM) realizaron búsquedas estructuradas de literatura en octubre de 2018, utilizando PubMed y Embase, y los resultados de estas búsquedas proporcionaron la base para el primer borrador de esta guía. El principal criterio de inclusión para las búsquedas bibliográficas fue cualquier estudio, ensayo, revisión o reporte de caso publicado a partir de 2015 que proporcionara detalles sobre el diagnóstico, tratamiento, manejo o pronóstico de los pacientes con SGB. Se excluyeron de la revisión las publicaciones sobre la patogénesis del SGB, o aquellas centradas en enfermedades no relacionadas con el SGB, junto con las publicaciones escritas en un idioma que no fuera inglés u holandés. Las palabras clave utilizadas en la estrategia de búsqueda incluyeron los siguientes términos de *Medical Subject Headings* (MeSH): “Síndrome de Guillain-Barré”

y [“diagnóstico” O “terapéutica” O “resultado del tratamiento” O “pronóstico”]. Para obtener bibliografía sobre temas más específicos, se combinaron términos MeSH adicionales con palabras clave de búsqueda primarias, incluidas “inmunoglobulinas intravenosas”, “plasmaféresis”, “unidades de cuidados intensivos”, “embarazo”, “síndrome de Miller Fisher” y “VIH”. Después de esta revisión de la literatura más reciente, el comité de redacción (SEL, MRM, BCJ y HJW) identificó estudios destacados publicados antes de 2015 para su inclusión, junto con artículos adicionales seleccionados mediante la revisión de las referencias de los manuscritos ya incluidos y la consulta con los autores. Dentro de lo posible, nuestras recomendaciones con respecto al tratamiento se basaron en revisiones sistemáticas. Se buscó la opinión experta de los autores para obtener recomendaciones cuando se disponía de evidencia más limitada (por ejemplo, estudios de cohortes o estudios de control de casos), por ejemplo, sobre temas relacionados con el diagnóstico diferencial o la rehabilitación del SGB.

Teniendo en cuenta los diferentes modelos de atención en salud y las variantes clínicas del SGB, este primer borrador fue revisado posteriormente por un grupo internacional de expertos en SGB de Argentina (RR), Australia (EMY), Bangladesh (BI), Brasil (MLBF y CS), China (YW), Colombia (CAP), Japón (SK), Malasia (NS), Países Bajos (PA v D), Singapur (TU), Sudáfrica (KB), EE. UU. (DRC y JJS) y Reino Unido (RACH). En total, se realizaron siete rondas de revisión para llegar a un consenso. Para considerar la perspectiva de los pacientes con SGB sobre el manejo de la enfermedad, la GBS/CIDP, Fundación Internacional, <https://www.gbs-cidp.org/>, una organización sin fines de lucro que brinda apoyo, educación, financiamiento de investigación, y protección a pacientes con SGB o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP por sus siglas en inglés) y sus familias, revisó el manuscrito y proporcionó comentarios durante el desarrollo de la guía. Esta guía fue originalmente publicada en inglés en *Nature Reviews Neurology*²⁴. Para mejorar la utilidad global de estos lineamientos, y con el permiso de los editores de *Nature Reviews Neurology*, los hemos traducido al español. Con el fin de garantizar una traducción precisa, hemos reunido a un grupo de coautores para coordinar el proceso de traducción y revisar las traducciones. Este grupo estaba compuesto por los hablantes nativos RR, CAP, y DRC, RAH, HJW, BCJ y SEL. La traducción fue realizada por la agencia de traducción certificada *ISO Etymax*. El manuscrito se tradujo primero al español y luego se hizo una traducción inversa de esta traducción al inglés por un traductor independiente. El comité de revisión revisó la traducción al español y la traducción inversa al inglés y las editó si lo consideró necesario.

Paso 1: ¿Cuándo sospechar de un caso de síndrome de Guillain-Barré?

Características clínicas típicas

El SGB debe considerarse como diagnóstico en pacientes con debilidad bilateral rápidamente progresiva de piernas y/o brazos, en ausencia de afectación del sistema nervioso central u otras causas evidentes. Los pacientes con la forma sensitivo-motora clásica de SGB presentan parestesias distales o pérdida sensitiva, acompañadas o seguidas de debilidad que comienza en las piernas y progresa hacia los brazos y los músculos craneales. Los reflejos están disminuidos o ausentes en la mayoría de los pacientes al momento de la presentación y en casi todos los pacientes en el nadir^{10, 25}. La disautonomía es común y puede incluir inestabilidad de presión arterial o de la frecuencia cardíaca, disfunción pupilar y disfunción intestinal o vesical²⁶. El dolor es una queja frecuente y puede ser muscular, radicular o neuropático²⁷. El inicio de la enfermedad es agudo o subagudo y los pacientes suelen alcanzar la discapacidad máxima en un plazo de dos semanas¹¹. En enfermos que alcanzan la discapacidad máxima dentro de las 24 horas del inicio de la enfermedad o después de 4 semanas, deben considerarse diagnósticos alternativos²³. El SGB tiene un curso clínico monofásico, aunque las fluctuaciones relacionadas con el tratamiento y las recaídas ocurren en una minoría de casos^{12, 13}.

Presentación clínica atípica

El SGB también puede presentarse de una manera atípica. Los signos de debilidad y sensitivos, si bien siempre son bilaterales, pueden ser asimétricos o predominantemente proximales o distales, y pueden comenzar en las piernas, los brazos o simultáneamente en todas las extremidades^{6, 27}. Además, el dolor intenso y difuso o la disfunción aislada del nervio craneal pueden preceder al inicio de la debilidad²⁷. Los niños prescolares (< 6 años) especialmente pueden presentar características clínicas no específicas o atípicas, como dolor mal localizado, negativa a soportar peso, irritabilidad, meningismo o marcha inestable^{28, 29}. Si no se reconocen estos signos como una presentación temprana del SGB, es posible que el diagnóstico se retrase²⁹. En una minoría de pacientes con SGB atípico, particularmente en aquellos que solo presentan signos motores (variante motora pura) y un subtipo de neuropatía axonal motora aguda en el examen electrofisiológico, se pueden observar reflejos normales o incluso exagerados durante el curso de la enfermedad³⁰.

Variantes

Algunos pacientes tienen una variante clínica distinta y persistente de SGB que no se desarrolla de acuerdo con

el patrón clásico de pérdida sensitiva y debilidad. Estas variantes incluyen debilidad sin signos sensitivos (variante motora pura); debilidad limitada a los nervios craneales (parálisis facial bilateral con parestesias), debilidad en miembros superiores (debilidad faríngea-cérvico-braquial) o miembros inferiores (variante paraparética); y el síndrome de Miller Fisher (MFS por sus siglas en inglés), que en su manifestación completa consiste en oftalmoplejía, arreflexia y ataxia (Fig. 2 y Tabla 1)^{6, 31, 32}. En general, son escasas las veces en que las variantes de SGB son "puras" y a menudo se superponen en parte con el síndrome clásico o muestran características que son típicas de otras variantes³³.

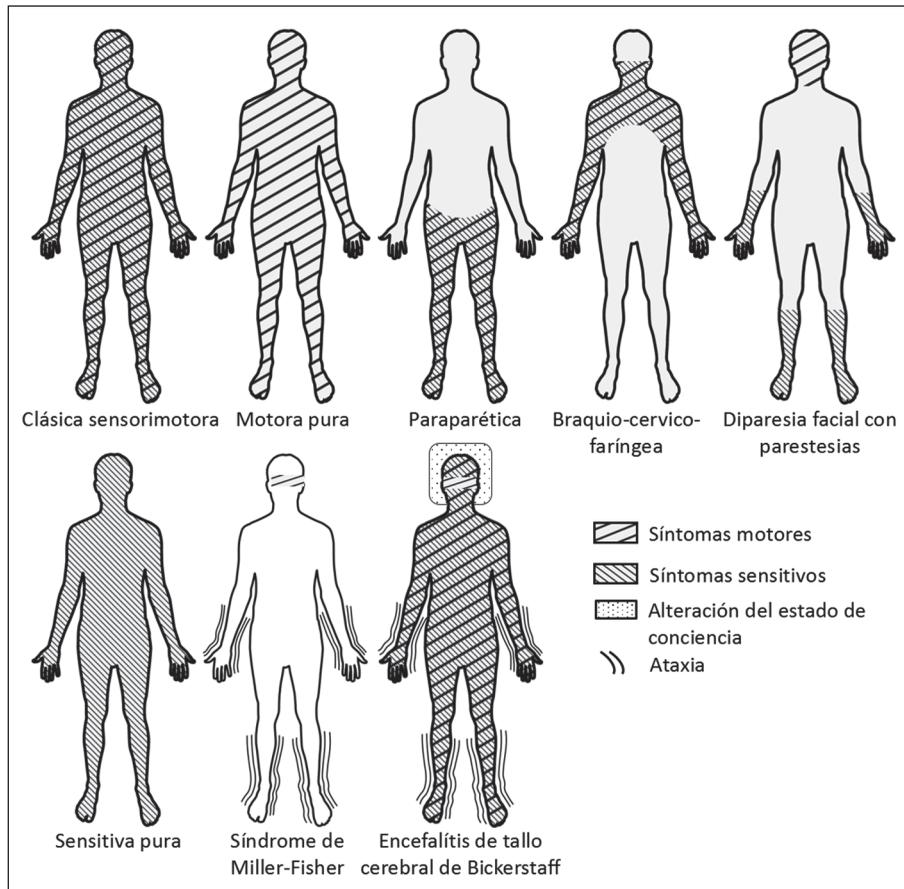
Además de las variantes enumeradas anteriormente, la ataxia sensitiva pura, la encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff (BBE por sus siglas en inglés) y una variante sensitiva pura, a menudo se incluyen en el espectro de SGB porque comparten características clínicas o fisiopatológicas con SGB. Sin embargo, la inclusión de estas variantes clínicas está sujeta a debate ya que no cumplen con los criterios diagnósticos para el SGB (Anexo 1)^{2, 3, 32}. La variante sensitiva pura comparte características clínicas con la forma sensitivo-motora clásica del SGB, con la excepción de la presencia de síntomas y signos motores^{32, 34}; la ataxia sensitiva pura y el MFS tienen perfiles clínicos superpuestos; y los pacientes con BBE suelen presentar síntomas que se asemejan a MFS y posteriormente desarrollan signos de disfunción del tallo cerebral, que incluyen deterioro de la conciencia y signos del tracto piramidal^{31-33, 35-37}. Al igual que los pacientes con MFS, los individuos con ataxia sensitiva o BBE pueden tener en su suero anticuerpos IgG contra GQ1b u otros gangliósidos^{31, 35}. Sin embargo, si el SGB sensitivo puro, la ataxia sensitiva pura y el BBE son variantes del SGB y/o una forma incompleta del MFS está sujeta a debate, y se requiere una evaluación diagnóstica detallada cuando se sospechan estas variantes (Anexos 1 y 2)^{32, 34, 36}.

Eventos desencadenantes

Aproximadamente dos tercios de los pacientes que desarrollan SGB informan síntomas de una infección dentro de las 6 semanas anteriores al inicio de la enfermedad¹¹. Se cree que estas infecciones desencadenan la respuesta inmunitaria que causa el SGB⁶. Seis patógenos se han asociado temporalmente con SGB en estudios de casos y controles: *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus de la hepatitis E, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr y virus del Zika^{18, 20, 38}. Se han sugerido otros patógenos relacionados con el SGB con base en pruebas microbiológicas de series de casos o estudios epidemiológicos, pero su papel en la patogénesis del SGB es incierto³⁹⁻⁴⁴. En general, la ausencia de una enfermedad anterior no excluye un diagnóstico de SGB, ya que las supuestas infecciones u otros estímulos inmunológicos pueden ser subclínicos.

Fig. 2.— Patrón de síntomas en variantes del síndrome de Guillain-Barré

Representación gráfica del patrón de síntomas típicamente observado en las diferentes variantes clínicas del síndrome de Guillain-Barré (SGB). Los síntomas pueden ser puramente motores, puramente sensitivos (poco frecuentes) o una combinación de motores y sensitivos. La ataxia puede estar presente en pacientes con síndrome de Miller Fisher y tanto disminución de la conciencia como ataxia pueden estar presentes en pacientes con encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff. Los síntomas se pueden localizar en regiones específicas del cuerpo y el patrón de síntomas difiere entre las variantes de SGB. Si bien la parálisis facial bilateral con parestesias, la variante sensitiva pura y la encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff se incluyen en el espectro de SGB, no cumplen los criterios diagnósticos de SGB. Adaptado con permiso de REF¹¹⁴, *BMJ Publishing Group Limite*.



Las vacunas se vincularon por primera vez al SGB en 1976 cuando se observó un aumento de 7.3 veces en el riesgo de SGB entre la población de los EE. UU. que habían recibido la vacuna contra la gripe "porcina"⁴⁵. Desde entonces, el vínculo epidemiológico entre otras vacunas y el SGB se ha examinado en múltiples oportunidades, pero solo dos estudios adicionales han demostrado una relación entre el SGB y las vacunas contra la influenza^{46, 47}. Estos estudios sugirieron un aumento de aproximadamente un caso adicional de SGB por cada millón de vacunaciones, que es mucho menor que el observado para la vacuna contra la influenza de 1976^{48, 49}. Ninguna

otra vacuna se ha relacionado de manera convincente con el SGB¹⁵.

Se ha informado que existe una relación entre la administración de medicamentos biológicos (por ejemplo, antagonistas del factor de necrosis tumoral, inhibidores de puntos de control inmunitarios o interferones de tipo I) y el SGB sobre la base de información de serie de casos y plausibilidad biológica⁵⁰. Otros eventos —entre los que se incluyen la cirugía y las neoplasias— han sido relacionados temporalmente con el SGB, pero estas relaciones carecen de una justificación biológica clara y la evidencia epidemiológica es limitada^{51, 52}.

TABLA 1.— Variantes del síndrome de Guillain-Barré

Variante	Frecuencia (% de casos de GBS) ^a	Características clínicas	Referencias
SGB sensitivo motor clásico ^b	30-85	Debilidad simétrica rápidamente progresiva y síntomas sensitivos con reflejos tendinosos ausentes o reducidos, que suelen alcanzar el nadir en 2 semanas	11, 25, 115, 116
Motora pura ^c	5-70	Debilidad motora sin signos sensitivos	5, 11, 25
Paraparética	5-10	Paresia restringida a las piernas	10, 25, 116
Faringo-cervico-braquial	< 5	Debilidad de los músculos faríngeos, cervicales y braquiales sin debilidad de las extremidades inferiores	10, 115, 116
Parálisis facial bilateral con parestias ^d	< 5	Debilidad facial bilateral, parestias y reflejos reducidos	115-117
Sensitiva pura ^d	< 1	Neuropatía sensitiva aguda o subaguda sin otros déficits	118, 119
Síndrome de Miller Fisher	5-25	Oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Pueden aparecer formas incompletas con ataxia aislada (neuropatía atáxica aguda) u oftalmoplejía (oftalmoplejía aguda) ³² . Se superpone con el SGB sensitivo-motor clásico en aproximadamente el 15% de los pacientes	11, 25, 115, 117-120
Encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff ^d	< 5	Oftalmoplejía, ataxia, arreflexia, signos de la vía piramidal y alteración de la conciencia, a menudo superpuestos con SGB sensitivo-motor	115, 116

SGB: síndrome de Guillain-Barré

^a Frecuencias estimadas, con porcentajes que se muestran al 5% más cercano, según diez estudios de cohortes (principalmente adultos) en varias regiones geográficas^{10, 11, 25, 115-120}. Las frecuencias difieren según la región y el estudio, lo que contribuye a la variabilidad. La mayoría de los estudios están sesgados debido a la exclusión de algunas de las variantes. ^bLa forma sensitivo-motora se observa en aproximadamente el 70% de los pacientes con SGB en Europa y las Américas, y en el 30-40% de los casos en Asia¹¹. ^cLa variante motora pura se informa entre el 5 y el 15% de los pacientes con SGB en la mayoría de los estudios, pero en el 70% de los casos en Bangladesh^{11, 121}. ^dNo cumple con los criterios de diagnóstico comúnmente utilizados para el SGB que requieren la presencia de debilidad bilateral de las extremidades o el cumplimiento de los criterios para el síndrome de Miller Fisher^{3, 4}. SGB, síndrome de Guillain-Barré

Paso 2: ¿Cómo diagnosticar síndrome de Guillain-Barré?

En ausencia de biomarcadores de enfermedad suficientemente sensibles y específicos, el diagnóstico de SGB se basa en la historia clínica y el examen neurológico, y está respaldado por investigaciones complementarias, como el examen del LCR y los estudios de electrodiagnóstico. Los dos grupos de criterios diagnósticos utilizados con mayor frecuencia para el SGB fueron desarrollados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Accidentes Cerebrovasculares de EE.UU. [*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*] (NINDS) en 1978 (revisado en 1990) (Anexo 1)^{2, 3} y por *Brighton Collaboration* en 2011 (*Tabla complementaria 1)²⁻⁴ Ambos grupos de criterios se diseñaron

para investigar la asociación epidemiológica entre el SGB y las vacunas, pero desde entonces se han utilizado en otros estudios y ensayos clínicos. Consideramos que los criterios de NINDS son los más adecuados para uso clínico, ya que presentan las características clínicas de las formas típicas y atípicas del SGB, aunque los criterios de *Brighton Collaboration* también son importantes, se utilizan ampliamente y pueden ayudar a los médicos a clasificar los casos con SGB (típico) o MFS según la certeza del diagnóstico. También deben tenerse en cuenta varios diagnósticos diferenciales cuando se sospecha SGB, y algunos síntomas deben suscitar la sospecha de diagnósticos alternativos (Anexos 1 y 2). En la siguiente sección se describe con más detalle el papel de las investigaciones complementarias para confirmar un diagnóstico de SGB.

Estudios de laboratorio

Las pruebas de laboratorio se guían por el diagnóstico diferencial en pacientes individuales, pero en general, todos los pacientes con sospecha de SGB deberán tener hemogramas completos y análisis de sangre para glucosa, electrolitos, función renal y enzimas hepáticas. Los resultados de estas pruebas pueden utilizarse para excluir otras causas de parálisis flácida aguda, como infecciones o disfunciones metabólicas o electrolíticas (Anexo 2). Se pueden realizar más pruebas específicas con el objetivo de descartar otras enfermedades que puedan simular al SGB (Anexo 2). Las pruebas para detectar infecciones previas no suelen contribuir al diagnóstico de SGB, pero pueden proporcionar información epidemiológica importante durante los brotes de enfermedades infecciosas, como se vio en brotes anteriores de infección por el virus del Zika y *C. jejuni*^{19, 53}. El valor diagnóstico de medir los niveles séricos de anticuerpos antigangliósidos es limitado y es ensayo dependiente. Un resultado positivo de la prueba puede ser útil, especialmente cuando el diagnóstico está en duda, pero un resultado negativo de la prueba no descarta el SGB⁵⁴. Los anticuerpos anti-GQ1b se encuentran en hasta en el 90% de los pacientes con MFS^{17, 55} y; por lo tanto, tienen mayor valor diagnóstico en pacientes con sospecha de MFS que en pacientes con SGB clásico u otras variantes. Cuando se sospecha de SGB, recomendamos no esperar los resultados de la prueba de anticuerpos antes de comenzar con el tratamiento.

Examen de líquido cefalorraquídeo

El examen de LCR se utiliza principalmente para descartar causas de debilidad distintas del SGB y debe realizarse durante la evaluación inicial del paciente. El hallazgo clásico en el SGB es la combinación en el LCR, de un nivel elevado de proteínas y un recuento de células normal (conocido como disociación albúmino-citológica)⁵⁶. Sin embargo, los niveles de proteínas son normales entre el 30 y el 50% de los pacientes en la primera semana posterior al inicio de la enfermedad y entre el 10 y el 30% de los pacientes en la segunda semana^{10, 11, 25, 57}. Por lo tanto, la concentración normal de proteína en el LCR no descarta el diagnóstico de SGB. La pleocitosis marcada (>50 células μl^{-1}) sugiere otras patologías, como neoplasia leptomeningea o enfermedades infecciosas o inflamatorias de la médula espinal o de las raíces nerviosas. Si bien la pleocitosis leve (10-50 células μl^{-1}) es compatible con el SGB, debería impulsar a los médicos a considerar diagnósticos alternativos, como las causas infecciosas de polirradiculitis (Anexo 2)^{10, 11}.

Estudios electrodiagnósticos

No se requieren estudios electrodiagnósticos para diagnosticar el SGB. Sin embargo, recomendamos que estos

estudios se realicen siempre que sea posible, ya que son útiles para respaldar el diagnóstico, especialmente en pacientes con una presentación atípica. En general, el examen electrofisiológico en pacientes con SGB revelará una polirradiculoneuropatía o polineuropatía sensitivo-motora, indicada por velocidades de conducción reducidas, reducción de las amplitudes motoras y sensitivas, dispersión temporal anormal y/o bloqueos parciales de conducción motora^{6, 58}. El SGB presenta típicamente un "patrón de preservación sural" en el que el potencial de acción del nervio sensitivo sural es normal, mientras que los potenciales de acción de los nervios sensitivos medianos y cubitales son anormales o incluso están ausentes^{6, 58}. Sin embargo, los estudios electrofisiológicos pueden ser normales cuando se realizan temprano en el curso de la enfermedad (dentro de la semana del inicio de los síntomas) o en pacientes con debilidad inicialmente proximal, enfermedad leve, progresión lenta o variantes clínicas^{5, 59, 60}. En estos pacientes, puede ser útil repetir el estudio electrodiagnóstico dos a tres semanas después. En pacientes con MFS, los resultados de los estudios electrodiagnósticos suelen ser normales o demostrar solo una amplitud reducida de los potenciales de acción de los nervios sensitivos^{4, 61}.

Los estudios electrodiagnósticos también pueden diferenciar entre los tres subtipos electrofisiológicos de SGB clásico: AIDP, AMAN, AMSAN. Existen varios grupos de criterios electrodiagnósticos que tienen como objetivo clasificar a los pacientes en estos diferentes subtipos electrofisiológicos sobre la base de la presencia de características específicas electrodiagnósticas en, al menos, dos nervios motores. Aún no se ha alcanzado un consenso internacional sobre qué grupo de criterios define mejor los subtipos electrofisiológicos^{5, 53, 62}. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes con SGB no cumplen con ninguno de estos criterios y son etiquetados como "equivocos" o "inexcitables". Algunos estudios han demostrado que la repetición de los estudios electrodiagnósticos entre 3 y 8 semanas posteriores al inicio de la enfermedad podría ayudar a la clasificación electrodiagnóstica, al permitir la clasificación de casos que inicialmente no eran clasificables, o la reclasificación de casos que inicialmente se clasificaron como AIDP, AMAN o AMSAN, aunque esta práctica es controvertida⁶³⁻⁶⁵.

Neuroimágenes

La resonancia magnética no forma parte de la evaluación diagnóstica de rutina del SGB, pero puede ser útil, especialmente para excluir diagnósticos diferenciales como infección del tallo cerebral, accidente cerebrovascular, inflamación de la médula espinal o de las células del asta anterior de la médula, compresión de la raíz nerviosa o neoplasia leptomeningea (Anexo 2). La presencia de realce de la raíz nerviosa en la resonancia magnética realizada

con gadolinio es una característica no específica pero sugestiva del SGB⁶⁶ y puede respaldar un diagnóstico de SGB, especialmente en niños pequeños, en quienes la evaluación clínica y electrofisiológica puede ser muy difícil⁶⁷. A la luz de los recientes brotes de mielitis flácida aguda en niños pequeños, cuya presentación clínica puede simular el SGB, se debe prestar especial atención al uso de la resonancia magnética para distinguir entre estos dos diagnósticos^{68, 69}. Sin embargo, los médicos deben tener en cuenta que el realce de la raíz nerviosa se puede encontrar en una minoría de personas con mielitis flácida aguda⁷⁰.

Una nueva herramienta de diagnóstico útil en el SGB son las imágenes por ultrasonido de los nervios periféricos, que ha revelado raíces nerviosas cervicales hipertróficas al principio del curso de la enfermedad, lo que indica la importancia de la inflamación de la raíz espinal como un mecanismo patológico temprano^{71, 72}. Por lo tanto, esta técnica podría ayudar a establecer un diagnóstico de GBS temprano en el curso de la enfermedad, aunque se requiere una mayor validación.

Paso 3: ¿Cuándo ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos?

Entre los criterios de admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) se incluyen las siguientes: dificultad respiratoria progresiva con insuficiencia respiratoria inminente, disfunción cardiovascular disautonómica grave (por ejemplo, arritmias o variación marcada en la presión arterial), trastorno grave de la deglución o disminución del reflejo de la tos, y progresión rápida de la debilidad^{73, 74}. Un estado de insuficiencia respiratoria inminente se define como signos clínicos de dificultad respiratoria, que incluyen disnea en reposo o al hablar, incapacidad para contar hasta 15 en una sola respiración, uso de los músculos respiratorios accesorios, aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca, capacidad vital de < 15-20 ml/kg o < 1 l, o mediciones anormales de gases en sangre arterial u oximetría de pulso.

Dado que hasta el 22% de los pacientes con GBS requieren ventilación mecánica dentro de la primera semana de ingreso, los enfermos con riesgo de falla respiratoria deben ser identificados lo antes posible⁷⁵. La herramienta de pronóstico de puntaje de insuficiencia respiratoria Erasmus del SGB [*Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score*] (EGRIS) <https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool>, se desarrolló para este propósito y calcula la probabilidad (1-90%) de que un paciente requiera ventilación dentro de una semana a partir de la evaluación (Anexo 3)⁷⁵.

Los factores de riesgo para la ventilación mecánica prolongada incluyen la incapacidad para levantar los brazos de la cama una semana después de la intubación y el subtipo axonal, o nervios no excitables en los

estudios electrofisiológicos⁷⁶. Se debe considerar la traqueostomía temprana en pacientes que tienen estos factores de riesgo.

Paso 4: ¿Cuándo iniciar el tratamiento?

Se debe iniciar la terapia inmunomoduladora si los pacientes no pueden caminar de forma independiente 10 metros^{77, 78}. La evidencia sobre la eficacia del tratamiento en pacientes que aún pueden caminar de forma independiente es limitada, pero se debe considerar el tratamiento especialmente si estos pacientes presentan debilidad rápidamente progresiva u otros síntomas graves como disfunción autonómica, insuficiencia bulbar o insuficiencia respiratoria⁷⁹⁻⁸¹. Los ensayos clínicos han demostrado un efecto de tratamiento para la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) cuando se inicia dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la debilidad y para la plasmaféresis cuando se inicia dentro de las 4 semanas^{77, 78}. No hay pruebas de eficacia más allá de estos períodos de tiempo.

Paso 5: Opciones de tratamiento

Estrategias de tratamiento

La IgIV (0.4 g por kg de peso corporal diariamente durante 5 días, equivalente a 2 gramos por kilo dosis total) y la plasmaféresis (200-250 ml de plasma por kg de peso corporal en cinco sesiones) son tratamientos igualmente eficaces para el SGB^{77, 81}. La IgIV y la plasmaféresis conllevan riesgos comparables de eventos adversos, aunque los primeros estudios mostraron que la plasmaféresis tenía más probabilidades de interrumpirse que la IgIV^{77, 82}. Dado que la IgIV también es más fácil de administrar y, en general, tiene una mayor disponibilidad que la plasmaféresis, suele ser el tratamiento de elección. Además de la IgIV y la plasmaféresis, ningún otro procedimiento o fármaco ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del SGB. Si bien podría esperarse que los corticosteroides fueran beneficiosos para reducir la inflamación y, por lo tanto, la progresión de la enfermedad en el SGB, ocho ensayos controlados aleatorizados sobre la eficacia de los corticosteroides para el SGB no mostraron un beneficio significativo, e incluso se demostró que el tratamiento con corticosteroides orales presenta resultados negativos⁸³. Además, la plasmaféresis seguida de IgIV no es más eficaz que cualquiera de los tratamientos independientes y no se dispone de pruebas suficientes de la eficacia del tratamiento complementario con metilprednisolona intravenosa en pacientes tratados con IgIV^{83, 84}. En entornos clínicos donde los recursos son limitados, la plasmaféresis en pequeño volumen podría ser una alternativa económica y relativamente segura ante la plasmaféresis convencional, pero este enfoque no puede

recomendarse para uso general hasta que se haya establecido su eficacia en ensayos adicionales⁸⁵.

Se puede considerar el tratamiento antimicrobiano o antiviral en pacientes con SGB que tengan una infección en curso; sin embargo, las infecciones anteriores suelen resolverse antes del inicio de la debilidad.

Grupos específicos de pacientes

Variantes del síndrome de Guillain-Barré

Los pacientes con MFS puro tienden a tener un curso de la enfermedad relativamente leve y la mayoría se recupera completamente sin tratamiento dentro de los 6 meses⁸⁶. Por lo tanto, el tratamiento generalmente no se recomienda en este grupo de pacientes, pero ellos deben ser cuidadosamente controlados porque un subgrupo puede desarrollar debilidad en las extremidades, parálisis bulbar o facial o insuficiencia respiratoria^{83, 81}. La gravedad de la evolución de la enfermedad de la BBE justifica el tratamiento con IgIV o plasmaféresis, aunque la evidencia de la eficacia del tratamiento en este contexto es limitada^{85, 86}. Para las otras variantes clínicas, actualmente no hay evidencia con respecto al tratamiento, aunque muchos expertos administrarán IgIV o plasmaféresis⁸⁷.

Embarazadas

Ni la IgIV ni la plasmaféresis están contraindicadas durante el embarazo. Sin embargo, como la plasmaféresis requiere consideraciones y seguimiento adicionales, se podría preferir la IgIV⁸⁸⁻⁹⁰.

Niños

No hay indicios de que sea necesario desviarse de la práctica estándar de los adultos al tratar a niños con SGB^{77, 79, 91}. La evidencia sobre la eficacia relativa de la plasmaféresis y la IgIV en niños es limitada⁸¹. Sin embargo, como la plasmaféresis solo está disponible en centros con experiencia en su uso y parece producir mayor malestar y mayores tasas de complicaciones que la IgIV en niños, la IgIV suele ser la terapia de primera línea para niños con SGB⁹². Aunque algunos centros pediátricos administran IgIV, 2 g/kg (peso corporal) durante 2 días, en lugar del régimen estándar para adultos de 2 g/kg (peso corporal) durante 5 días, un estudio indicó que la fluctuación relacionada con el tratamiento era más frecuente con un régimen de 2 días (5 de 23 niños) que con el régimen de 5 días (0 de 23 niños)⁷⁹.

Paso 6: Seguimiento de la progresión de la enfermedad

Se requiere una evaluación regular para monitorear la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones. En primer lugar, se recomienda la medición rutinaria de la función respiratoria, ya que no todos los pacientes con insuficiencia respiratoria tendrán disnea. La evaluación respiratorias incluye el uso de los músculos respiratorios accesorios, conteo durante la espiración de una respiración inspiratoria a plena capacidad (una sola respiración de ≤ 19 predice la necesidad de ventilación mecánica), la capacidad vital y la presión inspiratoria y espiratoria máxima^{74, 93}. Los médicos deben considerar el uso de la 'regla 20/30/40', según la cual se considera al paciente en riesgo de insuficiencia respiratoria si la capacidad vital es < 20 ml/kg, la presión inspiratoria máxima es < 30 cm H₂O o la presión espiratoria máxima es < 40 cm H₂O⁹⁴. En segundo lugar, la fuerza muscular en el cuello, los brazos y las piernas debe evaluarse mediante la escala de calificación del *Medical Research Council* <https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool>, o una escala similar, y la discapacidad funcional debe evaluarse en la escala de discapacidad SGB (*Tabla complementaria 2), una herramienta ampliamente utilizada para documentar el curso de la enfermedad del SGB⁹⁵. En tercer lugar, se debe controlar a los pacientes a fin de detectar dificultades para tragar y toser. Por último, la disfunción autonómica debe evaluarse mediante electrocardiografía y monitoreo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la función intestinal y vesical.

La naturaleza y la frecuencia del seguimiento dependen de la tasa de deterioro, la presencia o ausencia de disfunción autonómica, la fase de la enfermedad y el entorno sanitario, y deben evaluarse cuidadosamente en cada paciente individual. Hasta dos tercios de las muertes de pacientes con SGB ocurren durante la fase de recuperación y son causadas principalmente por disfunción cardiovascular y respiratoria^{6, 7, 11}. Por lo tanto, recomendamos a los médicos que se mantengan alerta durante esta fase y controlen al paciente para detectar posibles arritmias, cambios de presión arterial o dificultad respiratoria causada por tapones mucosos. Este monitoreo es especialmente importante en pacientes que han salido recientemente de la UCI y en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Paso 7: Tratamiento de complicaciones tempranas

Las complicaciones en los pacientes con SGB pueden ocasionar morbilidad grave y muerte⁹⁶. Algunas de es-

tas complicaciones, incluidas las úlceras por presión, las infecciones nosocomiales (por ejemplo, neumonía o infecciones del tracto urinario) y la trombosis venosa profunda, pueden ocurrir en cualquier paciente hospitalizado postrado en una cama, y se recomiendan las medidas preventivas y el tratamiento de práctica estándar. Existen otras complicaciones más específicas del SGB, por ejemplo, la incapacidad para tragar con seguridad en pacientes con parálisis bulbar; ulceración de la córnea en pacientes con parálisis facial; y contracturas de las extremidades, osificación y parálisis por presión en pacientes con debilidad en las extremidades (Tabla 2). El dolor, las alucinaciones, la ansiedad y la depresión también son frecuentes en el SGB, y los cuidadores deben preguntar específicamente a los pacientes si están experimentando estos síntomas, especialmente si los pacientes tienen capacidades limitadas de comunicación y/o están en la UCI. El reconocimiento y el tratamiento adecuado de los síntomas psicológicos y el dolor en una etapa temprana es importante porque estos síntomas pueden tener un efecto importante en el bienestar de los pacientes. Los cuidadores también deben ser conscientes de que los pacientes con SGB, incluso aquellos con parálisis completa, generalmente tienen la conciencia, la visión y la audición intactas. Por lo tanto, es importante tener en cuenta lo que se dice junto a la cama del paciente y explicarles la naturaleza de los procedimientos para reducir la ansiedad. El manejo adecuado de las complicaciones resulta más eficaz si lo lleva a cabo un equipo multidisciplinario, que puede incluir enfermeros/as, fisioterapeutas, especialistas

en rehabilitación, terapeutas ocupacionales, fonoaudiólogos y nutricionistas.

Paso 8: Tratamiento de la progresión clínica

Respuesta insuficiente al tratamiento

Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con dosis estándar de plasmaféresis o IgIV no mejoran en las primeras 4 semanas posteriores al tratamiento^{81, 83}. Tal progresión de la enfermedad no implica que el tratamiento sea ineficaz, ya que la progresión podría haber sido peor sin terapia⁶. Los médicos pueden considerar repetir el tratamiento o cambiar a un tratamiento alternativo, pero en la actualidad no existe evidencia de que este enfoque mejore el resultado^{97,98}. Existe un ensayo clínico en curso que investiga el efecto de administrar una segunda dosis de IgIV⁹⁹.

Fluctuaciones relacionadas con el tratamiento

Los fluctuaciones relacionada con el tratamiento se observan en el 6-10% de los pacientes con SGB y se definen como la progresión de la enfermedad que ocurre dentro de los 2 meses posteriores a una mejoría o estabilización clínica inicial inducida por el tratamiento^{12, 13}. Las fluctuaciones relacionadas con el tratamiento deben distinguirse de la progresión clínica sin ninguna respuesta inicial al tratamiento. La opinión general es que una

TABLA 2.– *Complicaciones importantes del síndrome de Guillain-Barré*

Complicación	Cuándo estar alerta
Trastorno deglutorio	Parálisis bulbar
Arritmias cardíacas	Todos los pacientes
Infecciones nosocomiales (por ejemplo, neumonía, sepsis o infección del tracto urinario)	Parálisis bulbar y facial, inmovilidad, disfunción vesical, ventilación mecánica
Dolor y alodinia táctil	Comunicación limitada
Delirio	Comunicación limitada
Depresión	Comunicación limitada
Retención urinaria	Todos los pacientes
Estreñimiento	Inmovilidad
Ulceración de la córnea	Parálisis facial
Desnutrición	Parálisis bulbar y facial
Hiponatremia	Todos los pacientes
Úlceras por presión	Inmovilidad
Neuropatía por compresión	Inmovilidad
Contracturas y osificaciones de las extremidades	Debilidad severa durante un período prolongado

Complicaciones importantes del síndrome de Guillain-Barré (SGB)73. La mayoría de estas complicaciones pueden ocurrir en cualquier paciente con SGB, en cualquier momento, pero la segunda columna muestra cuándo es más probable que ocurran y/o cuándo estar especialmente alerta.

fluctuación relacionada con el tratamiento indica que el efecto del tratamiento ha desaparecido mientras la fase inflamatoria de la enfermedad aún está en curso. Por lo tanto, los pacientes con SGB que muestran fluctuación relacionada con el tratamiento podrían beneficiarse con un tratamiento adicional, y repetir el ciclo completo de IgIV, o recambio plasmático, que en estos pacientes es una práctica común, aunque faltan pruebas que respalden este enfoque⁸¹.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

En ~ 5% de los pacientes con SGB, las recaídas clínicas repetidas sugieren un proceso de enfermedad más crónico y el diagnóstico se cambia a polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica de inicio agudo (CIDP)¹². La CIDP de inicio agudo suele presentarse con tres o más fluctuaciones relacionadas con el tratamiento y/o deterioro clínico \geq 8 semanas posteriores al inicio de la enfermedad¹².

Paso 9: Predicción de resultados

La mayoría de los pacientes con SGB, incluso aquellos que estaban tetrapléjicos en el nadir o que requirieron ventilación mecánica durante un período prolongado, muestran una recuperación extensa, especialmente en el primer año después del inicio de la enfermedad^{11,100}. Aproximadamente el 80% de los pacientes con SGB recuperan la capacidad para caminar de forma independiente a los 6 meses del inicio de la enfermedad¹¹. La probabilidad de recuperar la capacidad para caminar se puede calcular en cada paciente a través de la herramienta de pronóstico de puntaje de resultado Erasmus GBS modificado (mEGOS) <https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool/>, (*Tabla complementaria 3)¹⁰¹.

A pesar de las perspectivas generalmente positivas para los pacientes con SGB, la muerte ocurre entre el 3 y el 10% de los casos, con mayor frecuencia debido a complicaciones cardiovasculares y respiratorias, que pueden ocurrir tanto en la fase aguda como en la de recuperación⁷⁻⁹. Entre los factores de riesgo de mortalidad se incluyen la edad avanzada y enfermedad grave al inicio⁷. Las quejas residuales a largo plazo también son comunes y pueden incluir dolor neuropático, debilidad y fatiga¹⁰²⁻¹⁰⁴. Sin embargo, la recuperación de estas molestias aún puede ocurrir >5 años después del inicio de la enfermedad¹⁰⁴.

Los episodios recurrentes de SGB son poco comunes y afectan entre el 2 y el 5% de los pacientes, pero este porcentaje sigue siendo mayor que el riesgo de por vida de padecer SGB en la población general (0.1%)^{14,15}. Muchas vacunas tienen una advertencia sobre el SGB, aunque el SGB previo no es una contraindicación estricta para la

vacunación. La discusión con expertos podría resultar de gran ayuda para los pacientes que fueron diagnosticados con SGB < 1 año antes de una vacunación planificada o que desarrollaron previamente SGB poco después de recibir la misma vacuna. En estos casos, es necesario sopesar los beneficios de la vacunación para enfermedades específicas (por ejemplo, influenza en personas de edad avanzada) frente al riesgo pequeño y posiblemente solo teórico de un episodio recurrente de SGB¹⁴.

Paso 10: Planificación de la rehabilitación

Los pacientes con SGB pueden experimentar una variedad de problemas residuales a largo plazo, incluida la recuperación incompleta de la función motora y sensorial, así como fatiga, dolor y distrés psicológico¹⁰⁴. Antes de que el paciente sea dado de alta, se deben considerar y tratar estos posibles efectos a largo plazo del SGB^{105,106}.

Condición física

La organización de un programa de rehabilitación con un especialista en rehabilitación, fisioterapeuta y terapeuta ocupacional es un paso crucial hacia la recuperación. Los programas deben apuntar a reducir la discapacidad en las primeras etapas de la recuperación y luego a restaurar la función motora y sensorial y la condición física a los niveles previos a la enfermedad¹⁰⁷. Se ha demostrado que los programas de ejercicio para pacientes con SGB, que incluyen ejercicios de amplitud de movimiento, ciclismo estacionario, entrenamiento de fuerza y caminata, mejoran la condición física, la capacidad para caminar y la independencia en las actividades de la vida diaria¹⁰⁷. Sin embargo, la intensidad del ejercicio debe controlarse de cerca ya que el exceso de esfuerzo puede causar fatiga¹⁰⁷.

Fatiga

La fatiga que no está relacionada con los déficits motores residuales se encuentra en el 60 a 80% de los pacientes con SGB y suele ser una de las expresiones más incapacitantes^{108,109}. Se deben considerar otras causas antes de concluir que la fatiga en un paciente es un problema residual de SGB. Al igual que con la recuperación de la función física, se ha demostrado que un programa de ejercicio supervisado y escalonado resulta útil para reducir la fatiga¹¹⁰.

Dolor

Al menos un tercio de los pacientes con SGB informan de dolor intenso un año después del inicio de la enfermedad. Este dolor puede persistir durante > 10 años^{14,27}. El dolor crónico en el SGB se caracteriza por dolor muscular en la

zona lumbar y las extremidades, parestesias dolorosas, artralgia y dolor radicular. Aunque la patogénesis de este dolor no se comprende completamente, el dolor muscular y la artralgia pueden ser atribuibles a la inmovilidad, y el dolor neuropático puede ser causado por la regeneración o el daño persistente de las fibras nerviosas pequeñas²⁷. Entre las estrategias de tratamiento se incluyen fomentar la movilización y administrar fármacos para el dolor neuropático o nociceptivo¹⁰⁵.

Consecuencias psicológicas

A menudo en individuos previamente sanos, la pérdida rápida de la función física puede ser muy traumática, causar ansiedad y/o depresión. El reconocimiento y el tratamiento tempranos del distrés psicológico es importante en pacientes con SGB, especialmente porque el estado mental puede influir en la recuperación física y viceversa^{110, 111}; la derivación a un psicólogo o psiquiatra puede ser beneficiosa para algunos pacientes¹¹¹. Brindar información precisa a los pacientes sobre las posibilidades de recuperación relativamente buenas y el bajo riesgo de recurrencia (2-5%) puede ayudar a reducir su miedo¹¹⁴. Conectar a los pacientes con otras personas que han tenido GBS también puede ayudar a guiarlos a través del proceso de rehabilitación. *GBS/CIDP Foundation International* <https://www.gbs-cidp.org/> la asociación internacional de pacientes para GBS, y otras organizaciones nacionales pueden ayudar a establecer estas redes.

Discusión

El SGB puede ser una enfermedad de diagnóstico y manejo complejo, ya que la presentación clínica es heterogénea y el pronóstico varía ampliamente entre pacientes. El manejo del SGB puede resultar especialmente complicado durante los brotes provocados por enfermedades infecciosas, como se observó recientemente durante la epidemia por el virus Zika. En ausencia de una guía clínica internacional para el SGB, hemos preparado esta guía de consenso para el diagnóstico y el tratamiento del SGB, que fue desarrollada por un equipo de neurólogos clínicos de todo el mundo y está diseñada para aplicarse a nivel general en todos los entornos clínicos, independientemente de las capacidades de los especialistas o la disponibilidad de los recursos. El diseño paso a paso se utilizó para centrar la atención en los problemas más importantes del SGB y para facilitar el uso de la guía en la práctica clínica.

A medida que se desarrolle el campo de la investigación del GBS y los estudios en curso tengan como objetivo mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el modelado de pronóstico, esta guía deberá actualizarse periódicamente.

Por ejemplo, la ecografía de los nervios periféricos emerge como una herramienta de diagnóstico potencial y podría requerir más comentarios en versiones futuras de estos lineamientos. En relación con el tratamiento, se está investigando la eficacia de los inhibidores del complemento, las enzimas que segmentan IgG y un segundo ciclo de IgIV^{78, 112, 113}. Hay poca información sobre cómo medir y predecir el resultado a largo plazo en pacientes con SGB, y se necesitan estudios de validación de modelos de pronósticos conocidos (por ejemplo, mEGOS y EGRIS) e investigación de nuevas medidas de resultado. Tenemos la intención de buscar comentarios sobre esta guía y proporcionar actualizaciones basadas en los resultados de estudios en curso e investigaciones futuras.

Para mejorar aún más la gestión mundial del SGB, nuestro objetivo es utilizar este informe de consenso como base para el desarrollo de recursos de información en línea, material de capacitación y cursos de enseñanza. Estos recursos se dirigirán a los trabajadores de la salud, incluidos los neurólogos clínicos, así como a los pacientes con SGB y sus familiares.

Nota: Información suplementaria: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>.

Anexo 1

Criterios de diagnóstico para el síndrome de Guillain-Barré

Este cuadro enumera los criterios de diagnóstico para el síndrome de Guillain-Barré (SGB) desarrollados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Accidentes Cerebrovasculares de EE.UU. [*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*] (NINDS)³, y posteriormente modificados en un artículo de revisión⁶. Hemos añadido algunas características que ponen en duda el diagnóstico, que no se mencionaron en los criterios originales^{2, 3, 6}, y realizamos algunas adaptaciones para mejorar la legibilidad. Estos criterios no se aplican a algunas de las variantes específicas de SGB, como se describe en la Tabla 1.

Características necesarias para el diagnóstico

- Debilidad progresiva bilateral de brazos y piernas (inicialmente pueden estar afectadas solo las piernas)^a
- Reflejos tendinosos ausentes o disminuidos en las extremidades afectadas (en algún momento de la evolución clínica)^a

Características que respaldan firmemente el diagnóstico

- La fase progresiva dura desde algunos días hasta 4 semanas (generalmente < 2 semanas)
- Simetría relativa de síntomas y signos
- Síntomas y signos sensitivos relativamente leves (ausentes en la variante motora pura)^a
- Afectación de los pares craneales, especialmente parálisis facial bilateral^a
- Disfunción autonómica
- Dolor muscular o radicular en la espalda o en las extremidades
- Aumento del nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR); los niveles normales de proteínas no descartan el diagnóstico^b
- Características electrodiagnósticas de neuropatía motora o sensitivo-motora (la electrofisiología normal en las etapas iniciales no descarta el diagnóstico)^b

Características que ponen en duda el diagnóstico

- Elevado número de células mononucleares o polimorfonucleares en LCR (>50 × 10⁶/l)
- Asimetría de debilidad marcada y persistente
- Disfunción de la vejiga o del intestino al inicio o persistente durante el curso de la enfermedad^b
- Disfunción respiratoria grave con debilidad limitada de las extremidades al inicio^b
- Signos sensitivos con debilidad limitada al inicio^a
- Fiebre al inicio
- Nadir < 24 h^b
- Nivel sensitivo claro que indica lesión de la médula espinal
- Hiperreflexia o clonus^b
- Respuestas plantares extensoras^b
- Dolor abdominal^b
- Progresión lenta con debilidad limitada sin compromiso respiratorio
- Progresión continua durante > 4 semanas después del inicio de los síntomas^b
- Alteración de la conciencia (excepto en la encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff)^b

Los autores hicieron pequeñas adaptaciones a una versión simplificada de los criterios originales del NINDS, presentada por Willison y col.⁶ para mejorar la claridad y la integridad, incluyendo: ^a Enunciados en los criterios del NINDS que fueron adaptados por los autores para mejorar la legibilidad. ^b Características adicionales, que no se incluyeron en el NINDS, para proporcionar una lista más completa. Nota: Para mayor claridad, hemos omitido

“Características que descartan el diagnóstico” de los criterios originales del NINDS para esta versión adaptada.

Anexo 2. Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré

El diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré es amplio y depende en gran medida de las características clínicas de cada paciente. A continuación, presentamos una descripción general de los diagnósticos diferenciales más importantes, clasificados por ubicación en el sistema nervioso.

Sistema nervioso central

- Inflamación o infección del tallo cerebral (por ejemplo, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuromielitis óptica o trastorno asociado a anticuerpos de glucoproteína oligodendrocitaria de mielina)^a
- Inflamación o infección de la médula espinal (por ejemplo, sarcoidosis, síndrome de Sjögren o mielitis transversa aguda)
- Neoplasia (por ejemplo, metástasis leptomeníngeas o neurolinfomatosis)
- Compresión del tallo cerebral o médula espinal
- Accidente cerebrovascular del tallo cerebral
- Deficiencia de vitamina (por ejemplo, encefalopatía de Wernicke, causada por deficiencia de vitamina B1, o degeneración combinada subaguda de la médula espinal, causada por deficiencia de vitamina B12)

Médula espinal

- Mielitis flácida aguda (por ejemplo, como resultado de poliomielitis, enterovirus D68 o A71, virus del Nilo Occidental, virus de la encefalitis japonesa o virus de la rabia)

Raíces nerviosas

- Infección (por ejemplo, enfermedad de Lyme, citomegalovirus, HIV, virus de Epstein-Barr o virus causante del herpes zoster)
- Compresión
- Neoplasia leptomeníngea

^a Diagnóstico diferencial para la encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff

Nervios periféricos

- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- Trastornos metabólicos o electrolíticos (por ejemplo, hipoglucemia, hipotiroidismo, porfiria o deficiencia de cobre)
- Deficiencia de vitaminas (por ejemplo, deficiencia de vitamina B1, también conocida como beriberi, B12, o E)
- Toxinas (por ejemplo, drogas, alcohol, vitamina B6, plomo, talio, arsénico, organofosforado, etilenglicol, dietilenglicol, metanol o N-hexano)
 - Polineuropatía del paciente crítico
 - Amiotrofia neurálgica
 - Vasculitis
 - Infección (por ejemplo, difteria o HIV)

Unión neuromuscular

- Miastenia gravis
- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
- Neurotoxinas (por ejemplo, botulismo, tétanos, parálisis por picadura de garrapatas o envenenamiento por mordedura de serpiente)
 - Intoxicación por organofosforado

Músculo

- Trastornos metabólicos o electrolíticos (por ejemplo, hipopotasemia, parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica, hipomagnesemia o hipofosfatemia)
 - Miositis inflamatoria
 - Rabdomiólisis aguda
 - Miopatía tóxica inducida por fármacos (por ejemplo, inducida por colchicina, cloroquina, emetina o estatinas)

- Enfermedad mitocondrial

Otro

- Trastorno de conversión o funcional

Anexo 3. Puntaje de insuficiencia respiratoria Erasmus del GBS

El puntaje de insuficiencia respiratoria Erasmus (EGRIS) del síndrome de Guillain-Barré (SGB) calcula la probabilidad de que un paciente con SGB requiera ventilación mecánica dentro de la semana de la evaluación y se basa en tres medidas clave. Cada medida se categoriza y se le asigna un puntaje individual; la suma de estos puntajes da un EGRIS general para ese paciente (entre 0 y 7). Un EGRIS de 0 a 2 indica un riesgo bajo de intervención mecánica (4%), 3 a 4 indica un riesgo intermedio (24%) y ≥ 5 indica un riesgo alto (65%). Este modelo se basa en una población holandesa de pacientes con GBS (> 6 años) y aún no ha sido validado internacionalmente. Por lo tanto, puede que no sea aplicable en otros grupos de edad o poblaciones. El consorcio del *International GBS Outcome Study* (IGOS): <https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool>, ha puesto a disposición un recurso en línea que calcula automáticamente el EGRIS para un paciente en función de las respuestas a una serie de preguntas (consulte los enlaces relacionados). El puntaje total del *Medical Research Council* (MRC) es la suma del puntaje en la escala MRC para: debilidad muscular de la abducción bilateral del hombro, flexión del codo, extensión de la muñeca, flexión de la cadera, extensión de la rodilla y dorsiflexión del tobillo. El puntaje del MRC varía entre 0 y 60, donde 60 indica ausencia de debilidad y 0 parálisis completa.

Medida	Categorías	Puntaje
Días entre el comienzo de la debilidad y el ingreso al hospital	> 7 días	0
	4-7 días	1
	≤ 3 días	2
Debilidad facial y/o bulbar al ingreso hospitalario	Ausente	0
	Presente	1
Puntaje total del MRC al ingreso hospitalario	60-51	0
	50-41	1
	40-31	2
	30-21	3
	≤ 20	4
EGRIS	ND	0-7

ND: no disponible; EGRIS: puntaje de insuficiencia respiratoria Erasmus del SGB; MRC: puntaje del Medical Research Council
 Adaptado de la TABLA 2 en REF³¹

Agradecimientos: A Lisa Butler (Directora Ejecutiva, GBS / CIDP *Foundation International*) por su contribución en la revisión del manuscrito. C.A.P., C.S., M.L.B.F., M.R.M. y S.E.L. cuentan con una subvención de la Unión Europea (Horizonte 2020, Acuerdo de subvención ZikaPLAN No. 734584). H.J.W. cuenta con una subvención de la Unión Europea (Horizonte 2020, Acuerdo de subvención ZikaPLAN núm. 734584) y de la *Wellcome Trust Foundation*. B.C.J. cuenta con una subvención de la Unión Europea (Horizonte 2020, Acuerdo de subvención ZikaPLAN n.º 734584) y ha recibido financiación de *Prinses Beatrix Spierfonds* y GBS / CIDP *Foundation International*. F.d.A.A.G. cuenta una subvención del *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq). D.R.C. está en la Junta Directiva de la *Peripheral Nerve Society*. P.A.v.D. recibió una subvención de la *Prinses Beatrix Foundation* para el ensayo controlado aleatorio SID-GBS. S.K. cuenta con una subvención del Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología de Japón (subvenciones en ayuda para la investigación científica, 18H02745) y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (subvención de investigación en ciencias de la salud y el trabajo). C.A.P. cuenta con subvención de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU. (R01- NS110122). N.S. cuenta con subvenciones del Ministerio de Educación de Malasia (FP043-2018A) y ALS *Association*. T.U. cuenta con una subvención de GBS / CIDP *Foundation International*. E.Y. cuenta con una subvención de *National Health and Medical Research Council of Australia* (*Early Career Fellowship*).

Conflicto de intereses: Bart C. Jacobs ha recibido financiación de *Annexon Biosciences*, Baxter, CSL Behring y Grifols. David R. Cornblath ha recibido honorarios por consultoría de *Annexon Biosciences*, argenx, *Biotest Pharmaceuticals*, *Cigna Health Management*, CSL Behring, DP *Clinical*, Grifols, *Hansa Biopharma*, *New Enterprise Associates*, *Octapharma*, *Pharnext SAS*, *Polyneuron Pharmaceuticals*, *Seattle Genetics*, *Stealth BioTherapeutics* y *Syntimmune*. David R. Cornblath también está en una junta de monitoreo de seguridad de datos para Pfizer, Sanofi, *Alnylam Pharmaceuticals*, *PledPharma* y *Momenta Pharma*. La Universidad Johns Hopkins ha otorgado licencias de tecnología a *AstraZeneca Pharmaceuticals*, *Genentech*, *Levcept*, *Seattle Genetics*, *Merrimack Pharmaceuticals*, *Levcept* y *Disarm Therapeutics*, por las cuales David R. Cornblath recibe regalías. Pieter A. van Doorn. recibió una subvención de *Sanquin Blood Supply* para el ensayo controlado aleatorio SID-GBS, y una subvención de *Grifols* para realizar el estudio I-SID GBS. Richard A.C. Hughes ha recibido honorarios por consultoría del *Laboratoire Francais du Fractionnement et des Biotechnologies* (LFB S.A.). S.K. ha recibido honorarios como orador de *Teijin Pharma*, *Nihon Pharmaceutical* y *Japan Blood Products Organization*, y apoyo de investigación de *Nihon Pharmaceutical* y *Japan Blood Products Organization*. Ricardo Reisin cuenta con una subvención de *CSL Behring*. Nortina Shahrizaila. recibe apoyo para la investigación por parte de *Hovid Berhad*. Los otros autores ninguno para declarar

Bibliografía

1. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 123-33.
2. Asbury AK, Arnason BGW, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978; 3: 565-6.
3. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 Suppl: S21-4.
4. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; 29: 599-612.
5. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998; 44: 780-8.
6. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388(10045): 717-27.
7. Van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, et al. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2013; 80: 1650-4.
8. Dominguez-Moreno R, Tolosa-Tort P, Patino-Tamez A, et al. Mortalidad asociada al diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré en adultos ingresados en instituciones del sistema sanitario Mexicano. *Rev Neurol* 2014; 58: 4-10.
9. Dourado ME, Felix RH, da Silva WK, et al. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: a Brazilian experience. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 47-53.
10. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; 137(Pt 1): 33-43.
11. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; 141: 2866-77.
12. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010; 74: 1680-6.
13. Kleyweg RP, van der Meche FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 957-60.
14. Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 310-5.
15. Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Vaccine* 2019; 37: 5544-50.
16. Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 29-37.

17. Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, et al. Varied antibody reactivities and clinical relevance in anti-GQ1b antibody-related diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e501.
18. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51(4): 1110-5.
19. World Health Organization. Zika situation report 5 February 2016. *World Health Organization* 2016. En: <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/5-february-2016/en/>; consultado febrero 2021.
20. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016; 387: 1531-9.
21. Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango JA, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016; 375: 1513-23.
22. Wilder-Smith A, Preet R, Renhorn KE, et al. ZikaPLAN: Zika Preparedness Latin American Network. *Glob Health Action* 2017; 10: 1398485.
23. Jacobs BC, van den Berg B, Verboon C, et al. International Guillain-Barre Syndrome Outcome Study: protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 68-76.
24. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 2019; 15: 671-83.
25. Ropper Elco AH, Wijdicks FM, Truax BT. *Guillain-Barré Syndrome*. F.A. Davis Company, Philadelphia 1991, p 155-60.
26. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 469-82.
27. Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2010; 75: 1439-47.
28. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics* 2007; 38: 10-7.
29. Roodbol J, de Wit MC, Walgaard C, et al. Recognizing Guillain-Barré syndrome in preschool children. *Neurology* 2011; 76: 807-10.
30. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol* 2012; 259: 1181-90.
31. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; 255: 674-82.
32. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 537.
33. Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *Eur J Neurol* 2016; 23: 1058-63.
34. Uncini A, Yuki N. Sensory Guillain-Barré syndrome and related disorders: an attempt at systematization. *Muscle Nerve* 2012; 45: 464-70.
35. Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; 126(Pt 10): 2279-90.
36. Ito M, Matsuno K, Sakumoto Y, et al. Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 294-9.
37. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
38. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82: 491-7.
39. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barré syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1149-55.
40. Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barre syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991; 41: 812-5.
41. Islam B, Islam Z, GeurtsvanKessel CH, et al. Guillain-Barre syndrome following varicella-zoster virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 511-18.
42. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, et al. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013; 12: 906-19.
43. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, et al. Guillain-Barre syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology* 2007; 69: 2105-7.
44. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PG, et al. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987; 21: 32-40.
45. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105-23.
46. Burwen DR, Ball R, Bryan WW, et al. Evaluation of Guillain-Barré syndrome among recipients of influenza vaccine in 2000 and 2001. *Am J Prev Med* 2010; 39: 296-304.
47. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, et al. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981: lack of an association with influenza vaccination. *JAMA* 1982; 248: 698-700.
48. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-802.

49. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217-21.
50. Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 63.
51. Hiew FL, Rajabally YA. Malignancy in Guillain-Barré syndrome: A twelve-year single-center study. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 375: 275-78.
52. Rudant J, Dupont A, Mikaeloff Y, et al. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome. *A French nationwide epidemiologic study* 2018;91: e1220-e27.
53. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118 (Pt 3): 597-605.
54. Kuijff ML, van Doorn PA, Tio-Gillen AP, et al. Diagnostic value of anti-GM1 ganglioside serology and validation of the INCAT-ELISA. *J Neurol Sci* 2005; 239: 37-44.
55. Uchibori A, Gyohda A, Chiba A. Ca(2+)-dependent anti-GQ1b antibody in GQ1b-seronegative Fisher syndrome and related disorders. *J Neuroimmunol* 2016; 298: 172-7.
56. Guillain G. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bell Mem Soc Med Paris* 1916; 40: 1462-70.
57. Wong AH, Umaphathi T, Nishimoto Y, et al. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20: 47-51.
58. Vucic S, Cairns KD, Black KR, et al. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2329-35.
59. Meulstee J, van der Meche F, Dutch Guillain-Barré Study Group. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 482-6.
60. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol* 2017; 264: 221-36.
61. Kuwabara S, Sekiguchi Y, Misawa S. Electrophysiology in Fisher syndrome. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 215-19.
62. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, et al. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 115-9.
63. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 2586-93.
64. Van den Bergh PYK, Pieret F, Woodard JL, et al. Guillain-Barré syndrome subtype diagnosis: A prospective multicentric European study. *Muscle Nerve* 2018. doi: 10.1002/mus.26056.
65. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 1487-95.
66. Gorson KC, Ropper AH, Muriello MA, et al. Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 47: 813-7.
67. Yikilmaz A, Doganay S, Gumus H, et al. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barré syndrome. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1103-8.
68. Elrick MJ, Gordon-Lipkin E, Crawford TO, et al. Clinical subpopulations in a sample of North American children diagnosed with Acute Flaccid Myelitis, 2012-2016. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 134-9.
69. Hopkins SE, Elrick MJ, Messacar K. Acute Flaccid Myelitis - Keys to diagnosis, questions about treatment, and future directions. *JAMA Pediatr* 2018; 173: 117-8.
70. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, et al. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 ;36: 245-50.
71. Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 810-9.
72. Razali SNO, Arumugam T, Yuki N, et al. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1652-56.
73. Vereniging Spierziekten Nederland, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, [Dutch Association of Muscular Diseases, et al. *Multidisciplinaire richtlijn Guillain-Barré syndroom [Multidisciplinary guideline Guillain-Barré syndrome]*: Libertas, Bunnik, 2011.
74. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care* 2006; 51: 1016-21; discussion 21-3.
75. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2010; 67: 781-7.
76. Walgaard C, Lingsma HF, van Doorn PA, et al. Tracheostomy or not: Prediction of prolonged mechanical ventilation in Guillain-Barré Syndrome. *Neurocrit Care* 2017; 26: 6-13.
77. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD002063.
78. Chevret S. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD001798.
79. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, et al. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2005; 116: 8-14.
80. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;4 1: 298-306.

81. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 346-52.
82. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, et al. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD001798.
83. Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130(Pt 9): 2245-57.
84. Van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 192-6.
85. Islam MB, Islam Z, Rahman S, et al. Small volume plasma exchange for Guillain-Barré syndrome in resource poor settings: a safety and feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* 2017; 3: 40.
86. Overell JR, Hseih S-T, Odaka M, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1).
87. Verboon C, Doets AY, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2019; 93: e59-e76.
88. Tomimatsu T, Sugihara M, Nagai T, et al. Guillain-Barré syndrome after trivalent influenza vaccination during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 225-6.
89. Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, et al. Guillain-Barré Syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 1105-10.
90. Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, et al. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4 Suppl): S133-8.
91. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain-Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care* 2011; 15: R164.
92. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007; 47: 1837-42.
93. Kannan Kanikannan MA, Durga P, Venigalla NK, et al. Simple bedside predictors of mechanical ventilation in patients with Guillain-Barre syndrome. *J Crit Care* 2014; 29: 219-23.
94. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, et al. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 893-8.
95. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 312: 750-53.
96. Dhar R, Stitt L, Hahn AF. The morbidity and outcome of patients with Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *J Neurol Sci* 2008; 264: 121-8.
97. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, et al. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 12: 55-61.
98. Farcas P, Avnun L, Frisher S, et al. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1747.
99. Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): Protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Peripher Nerv Syst* 2018; 23: 210-15.
100. Van den Berg B, Storm EF, Garssen MJP, et al. Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome after prolonged mechanical ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 949-54.
101. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011; 76: 968-75.
102. Soysal A, Aysal F, Caliskan B, et al. Clinico-electrophysiological findings and prognosis of Guillain-Barré syndrome-10 years' experience. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 181-6.
103. Bersano A, Carpo M, Allaria S, et al. Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2006; 253: 214-8.
104. Forsberg A, Press R, Holmqvist LW. Residual disability 10 years after falling ill in Guillain-Barré syndrome: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2012; 317: 74-9.
105. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62: 1194-8.
106. Davidson I, Wilson C, Walton T, et al. Physiotherapy and Guillain-Barré syndrome: results of a national survey. *Physiotherapy* 2009; 95: 157-63.
107. Simatos Arsenault N, Vincent P-O, Yu BHS, et al. Influence of exercise on patients with Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Physiother Can* 2016; 68: 367-76.
108. Garssen MP, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Residual fatigue is independent of antecedent events and disease severity in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2006; 253: 1143-6.
109. Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology* 1999; 53: 1648-54.
110. Garssen MPJ, Busmann JBJ, Schmitz PIM, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. *Neurology* 2004; 63: 2393-95.
111. Bernsen RA, de Jager AE, Kuijter W, et al. Psychosocial dysfunction in the first year after Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2010; 41: 533-9.
112. Wang Y, Shi Q, Lv H, et al. IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) prevents disease progression and facilitates improvement in a rabbit model of Guillain-Barré syndrome. *Exp Neurol* 2017; 291: 134-40.

113. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 519-29.
114. Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Pract Neurol* 2015; 15: 90-9.
115. Wakerley BR, Kokubun N, Funakoshi K, et al. Clinical classification of 103 Japanese patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2016; 369: 43-47.
116. Hiew FL, Ramlan R, Viswanathan S, et al. Guillain-Barré Syndrome, variants & forms fruste: Reclassification with new criteria. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 158: 114-18.
117. Blum S, Reddel S, Spies J, et al. Clinical features of patients with Guillain-Barré syndrome at seven hospitals on the East Coast of Australia. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18: 316-20.
118. Peric S, Milosevic V, Berisavac I, et al. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in the Western Balkans. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19: 317-21.
119. Zhang G, Li Q, Zhang R, et al. Subtypes and Prognosis of Guillain-Barré Syndrome in Southwest China. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0133520.
120. Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, et al. A multicentre prospective study of Guillain-Barré Syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 110.
121. Ishaque T, Islam MB, Ara G, et al. High mortality from Guillain-Barre syndrome in Bangladesh. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 121-26.