



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

"Índice neutrófilo-linfocitario e Índice gluceleucocitario como factores de riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes con Síndrome de Guillain Barré"

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

Dra. Miriam Marcela Hernández Sánchez

TUTOR DE TESIS

Dr. Edwin Steven Vargas Cañas

Dr. Juan Carlos López Hernández



Ciudad de México, Septiembre 2021

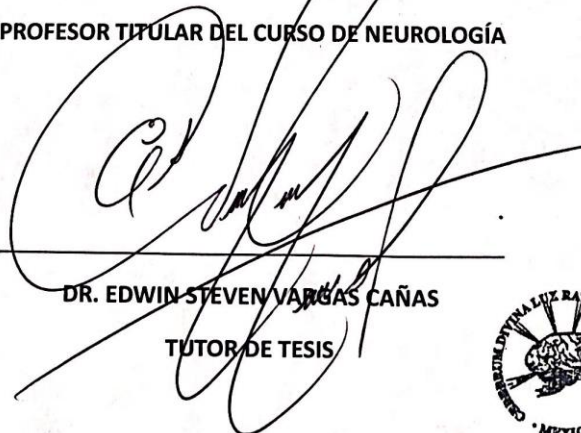



DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA


DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS

TUTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Por siempre para mi mamá y abuelita, que sin su fortaleza e impulso no habría alcanzado mis metas. Gracias por todo su amor y cariño, llevo sus enseñanzas conmigo cada día.

A mi hermano que ha sido el mejor compañero de vida y a mi papá que herede de él la valentía.

A mis amigos que se han vuelto familia, por su confianza y por contribuir a cada uno de mis logros.

Al Instituto de Neurología, por aceptarme y formarme como una mejor persona y profesionalista, a sus pacientes y maestros, que me hicieron andar en hombros de gigantes. A mis compañeros que se volvieron amigos, los cuales tienen mi admiración y cariño. A Sergio, por su amor, que hizo más grato el camino.

A mi querida UNAM, por abrirme sus puertas para realizar mis sueños.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	8
Pregunta de investigación.....	8
Justificación.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Material y métodos.....	11
Diseño del estudio	11
Definición de variables.....	11
Tipo de muestreo.....	15
Cálculo del tamaño de muestra.....	15
Procedimientos.....	16
Análisis estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	20
Conclusiones.....	24
Referencias bibliográficas.....	25
Anexos	29

RESUMEN

Objetivo: Determinar los índices neutrófilo-linfocitario y glucoleucocitario en pacientes con SGB como marcadores de riesgo temprano de requerimiento de ventilación mecánica.

Material y métodos: Se trata de estudio estudio transversal y analítico anidado en una cohorte prospectiva de enero 2018 a junio 2021 de pacientes subsecuentes con SGB por criterios de Asbury. De los pacientes ingresados se obtuvieron las siguientes variables: Edad, género, tiempo de inicio de los síntomas, antecedente de infección gastrointestinal o vías aéreas respiratorias, diabetes mellitus, afección de nervios del cráneo, disfunción autonómica, score MRC al ingreso, variante electrofisiológica y días de estancia hospitalaria.

Resultados: Se incluyeron 123 pacientes con SGB, con edad promedio de 45.5 ± 16.5 años, hombres 62.6%, 37 requirieron de VMI. De los pacientes con VMI, presentaban edad promedio de 51.7 ± 18.2 , ingresaron desde el inicio de los síntomas al día 5 (RIQ 3-5), 75.6% presento afección de nervios de cráneo (VII o bulbares) y puntuación en MRC score 22.2 ± 16.9 , IGL de 1584(999.5-1998) e INL 6.15(4.18-9.23). En el análisis comparativo de pacientes con SGB con VMI vs pacientes sin VMI, hubo diferencias significativas en características clínicas: edad, tiempo de ingreso, afección de nervios de cráneo VII o bulbares y estancia hospitalaria. A través del índice Youden el punto de corte del IGL para predecir requerimiento de VMI es de 1126 (sensibilidad 0.70 con especificidad 0.40), el punto de corte del INL es de 3.59 (sensibilidad 0.78 con especificidad 0.33).

Conclusiones: A pesar del amplio uso de la escala EGRIS para estimar la insuficiencia respiratoria en pacientes con SGB, presentamos una herramienta de laboratorio nueva y fácil de obtener que puede ayudar aún más a los no neurólogos y otros médicos a evaluar el riesgo de ventilación mecánica .

Palabras clave: Síndrome de Guillain Barré, ventilación mecánica invasiva, índice neutrófilo – linfocito, índice glucoleucocitario.

SUMMARY

Objective: To determine neutrophil-lymphocyte (NLI) and glucoleukocyte index (GLI) in patients with Guillain Barré Syndrome (GBS) as early risk markers for invasive mechanical ventilation (IVM) requirement.

Material and Methods: A cross-sectional and analytical study was conducted in a prospective cohort from January 2018 to June 2021 of subsequent patients with GBS diagnosis by Asbury criteria. The following variables were obtained: age, gender, time from beginning of GBS symptoms, history of gastrointestinal or respiratory airway infection, Diabetes mellitus, cranial nerve involvement, autonomic dysfunction, MRC score at income, electrophysiological variant and hospitalization time.

Results: We included 123 patients with GBS diagnosis, with an average age of 45.5 ± 16.5 years, from which 62.6%, were men and 37 required IMV. Regarding the patients with IMV, the average age was 51.7 ± 18.2 years, presented to the hospital with an average of 5 days from the beginning of symptoms (RIQ 3-5), 75.6% presented with cranial nerve involvement, an MRC score of 22.2 ± 16.9 , average GLI of 1584 (999.5-1998) and NLI 6.15 (4.18-9.23). In the comparative analysis of patients with GBS with IMV vs patients without IMV, there were significant differences in clinical characteristics: age, income time, cranial nerves involvement and hospitalization time. Through the YODEN index the GLI cut point for predicting VMI requirement was found to be 1126 (sensitivity 0.70, specificity 0.40), the cutting point of the NLI was 3.59 (sensitivity 0.78 with specificity 0.33).

Conclusions: We portray a novel and easy to obtain laboratory tool that can further help non-neurologists clinicians in estimating the risk for respiratory failure in patients with GBS diagnosis.

Keywords: Guillain Barré Syndrome, invasive mechanical ventilation, neutrophil-lymphocyte and glucoleukocyte index.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico.

El síndrome de Guillain-Barré (GBS) es la causa más común de parálisis flácida aguda en todo el mundo. El veinte por ciento de los pacientes se discuten seriamente y hasta un 5% mueren. Alrededor del 30% de los pacientes con GBS se convierten en dependientes del ventilador, con un mayor riesgo de muerte, complicaciones asociadas y peor resultados clínicos. ^(1, 2)

Puntuaciones como Erasmus y la puntuación de insuficiencia respiratoria (EGRIS) usan los datos clínicos, incluidos los días entre la admisión hospitalaria, la debilidad facial o / y / bulbar, y la puntuación de la suma del Consejo de Investigación Médica (MRC) para predecir la insuficiencia respiratoria dentro de la primera semana de admisión. Además, se pueden usar otras herramientas para evaluar la función pulmonar (por ejemplo, la capacidad vital forzada y el volumen de espiratorio forzado en 1S), aunque se puede requerir un equipo especial. ^(3,4)

Los leucocitos se asocian con inflamación sistémica y los neutrófilos actúan como mediadores proinflamatorios. Estas células pueden contribuir a la lesión nerviosa periférica en Guillain Barré. La respuesta inmune aberrante en pacientes con SGB, secundaria a mimetismo molecular contra los nervios periféricos, podría provocar una regulación a la alza en las vías inflamatorias y metabólicas, con una mayor producción de linfocitos y neutrófilos. Se han estudiado marcadores de suero, como los índices de neutrófilos-linfocitos (INL) y leucoglucémico (IGL) para la gravedad y el pronóstico de trastornos no neurológicos, como el infarto de miocardio, el cáncer y las enfermedades autoinmunes. ^(5,6,7) Con respecto a los trastornos neurológicos, se dispone de poca información, con algunos informes en pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad cerebrovascular. ^(8,9) Se han publicado datos escasos sobre

el uso de estos índices y neuropatías periféricas autoinmunes. Esta cascada inflamatoria puede aparecer antes de los síntomas clínicos de GBS. ⁽¹⁰⁾

En este estudio, evaluamos NLR y LGR en pacientes con GBS y su relación como marcadores predictivos para el apoyo ventilatorio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Síndrome de Guillain Barré es la causa más común de parálisis flácida aguda a nivel mundial, a pesar de que los pacientes sean diagnosticados y tratados de manera temprana, 25% presenta pobre pronóstico funcional y 30% de los pacientes llegan a requerir apoyo mecánico ventilatorio.

Existe poca información de parámetros de laboratorio para predecir apoyo ventilatorio en el paciente con SGB. El índice neutrófilo-linfocitario y el índice glucoleucocitario han sido escasamente utilizados como marcadores de severidad de requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con SGB, se propone el uso de este índice para predecir de manera temprana los pacientes que requerirán apoyo mecánico ventilatorio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál será la utilidad del índice neutrófilo-linfocitario y glucoleucocitario como marcadores de riesgo de requerimiento de ventilación mecánica invasiva en los pacientes con SGB en nuestra población?

JUSTIFICACIÓN.

El Síndrome de Guillain Barré es la causa más común de parálisis flácida aguda a nivel mundial, a pesar de que los pacientes sean diagnosticados y tratados de manera temprana 25% presenta pobre pronóstico funcional (marcha no independiente) a corto plazo, 30% requieren ventilación mecánica.

El uso de los índices neutrófilo-linfocitario y glucoleucocitario puede traducir bioquímicamente la gravedad de la enfermedad, existen solo cuatro estudios en donde se han aplicado este índice neutrófilo/linfocito en SGB. Sin embargo, no existe información suficiente del IGL en SGB.

Este trabajo propone determinar un punto de corte, a través de variables de laboratorio, ampliamente accesibles en México, que permitan la identificación temprana de pacientes con SGB con riesgo de ventilación mecánica y de esta manera establecer acciones posibles, junto al tratamiento inmunomodulador para mejorar la calidad de vida, disminuir la cantidad de secuelas y disminuir el tiempo de recuperación, a la vez permitirá sentar el paso para la creación de algoritmos y guías de práctica clínica para normar la conducta en este tipo de pacientes.

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula: Los índices INL e IGL no se asocian a riesgo temprano de requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con SGB.

- $H_0: A = B$

Hipótesis alterna: Los IGL e INL son marcadores tempranos de riesgo de requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con SGB.

- $H_1: A \neq B$

OBJETIVOS.

1. Objetivo principal

- Determinar los índices neutrófilo-linfocitario y glucoleucocitario en pacientes con SGB como marcadores de riesgo temprano de requerimiento de ventilación mecánica.
- **Objetivos secundarios/específicos**
- Describir las características bioquímicas y clínicas de los pacientes con Síndrome de Guillain Barré.
- Determinar el punto de corte de mayor S y E de los índices ILG e INL.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio.

Se realizó un estudio transversal de una cohorte prospectiva de pacientes con SGB en un único centro de atención terciaria, desde enero de 2018 hasta febrero de 2021. El diagnóstico fue realizado por dos neurólogos con experiencia en enfermedades neuromusculares según los criterios clínicos actuales de Asbury et al ⁽¹¹⁾ para SGB y a todos los pacientes se les realizó un análisis de sangre completo al ingreso en urgencias (hemograma completo, panel metabólico básico, electrolitos y pruebas de función hepática). Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con diabetes mellitus, trastornos autoinmunitarios previos, inmunosupresión inducida por fármacos o infección por VIH. Se excluyeron los pacientes con infección bacteriana aguda (neumonía, infección del tracto urinario, etc.) o sepsis al ingreso, según la Tercera Definición de Consenso Internacional para Sepsis y Choque Séptico ⁽¹²⁾. Se obtuvieron datos demográficos generales, así como antecedentes de infección previa, síntomas hasta el ingreso (síntomas asociados al SGB hasta la llegada a la sala de emergencias), evaluación de la fuerza muscular basada en el Medical Research Council (MRC) en el momento del ingreso, puntaje de discapacidad al ingreso, afectación de pares craneales, disautonomía, ventilación mecánica invasiva (VMI) y estancia hospitalaria. Se realizaron estudios de conducción nerviosa al ingreso y se clasificó el mecanismo de daño electrofisiológico según los criterios de Hadden et al ⁽¹³⁾. Se evaluaron la glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración de proteínas y el recuento celular. La disociación albuminocitológica se definió como proteínas en LCR elevadas (> 45 mg / dL) con recuento celular bajo (≤ 50 células / μ L).

El estudio fue presentado y obtuvo la aprobación del Comité de Ética Local y la Junta de Revisión Institucional. Se requirió un consentimiento firmado para participar en el estudio.

Definición de Variables:

Variable de Desenlace (dependiente)				
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	Indicadores.
Requerimiento de Ventilación mecánica Invasiva	Nominal	Pacientes que requirieron de VMI al ingreso o durante la primera semana de evolución intrahospitalaria	Dicotómico (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada. Regresión logística Área bajo la Curva.
Variables Independientes.				
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	Indicadores.
Sexo	Nominal	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Hombre o mujer.	Chi cuadrada
Edad	Cuantitativa discreta	Edad cronológica del paciente al momento de presentación de signos y síntomas de SGB	Años (promedio)	Prueba de T de Student. Regresión logística Univariable y multivariable
Tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico	Cuantitativa continua	Periodo de tiempo transcurrido del inicio de signos y síntomas al diagnóstico de SGB	Días (mediana)	Prueba de U de Mann Whitney (dos muestras) Regresión logística Univariable y multivariable
Antecedente de Diarrea	Nominal	Antecedente de evacuaciones diarreicas 4 semanas previas al inicio de signos y síntomas	Dicotomica (presente o ausentes)	Prueba Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher.

Disautonomias	Nominal	Variabilidad en frecuencia cardíaca, tensión arterial, cambios pupilares, genitourinario o gastrointestinales, según criterio de médico tratante	Dicotomica (presente o ausentes)	Chi cuadrada
Afección de Nervios de Cráneo: VII y/o Bulbares	Nominal	Presencia de alteraciones en los Nervios de cráneo: nervio facial, y/o nervios bulbares.	Dicotomica (presente o ausentes)	Chi cuadrada Regresión logística Univariable y multivariable
Puntaje en la escala MRC score al ingreso	Cuantitativa discreta	Puntaje obtenido al medir la fuerza muscular en 6 grupos musculares bilaterales (deltoides, bíceps braquial, extensor de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior. Puntaje de 0 a 60 puntos	Puntaje (promedio)	Prueba de T de Student Regresión logística Univariable y multivariable
Variante electrofisiológica Desmielinizante	Nominal	Paciente que cuente con estudio de conducción nerviosa que cumpla criterios de daño Desmielinizante a través de criterios de Hadden.	Dicotomica (presente o ausente)	Chi cuadrada
Variante electrofisiológica Axonal.	Nominal	Paciente que cuente con estudio de conducción nerviosa que cumpla criterios de daño Axonal a través de criterios de Hadden.	Dicotomica (presente o ausente)	Chi cuadrada
Niveles de proteínas en LCR por decilitro	Cuantitativa continua	Nivel de proteínas en miligramos en muestra de LCR	Miligramos (mediana)	Prueba de U de Mann Whitney
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta	Número de días desde el diagnóstico hasta el egreso hospitalario	Días (mediana)	Prueba de U de Mann Whitney
Días de requerimiento de ventilación Mecánica	Cuantitativa discreta	Número de días VMI hasta retiro de ventilador	Días (mediana)	Prueba de U de Mann Whitney
Delirium intrahospitalario	Nominal	Paciente que durante su estancia hospitalaria en cualquier momento presente signos y síntomas clínicos de Delirium que cumplan con la definición del manual DSM-IV.	Dicotómico (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada.
Recuento de leucocitos en sangre periférica al ingreso	Cuantitativa continua	Reporte de leucocitos totales en biometría hemática al ingreso		Prueba de U de Mann Whitney

Recuento de Neutrofilos en sangre periferica al ingreso	Cuantitativa continua	Recuento de Neutrofilos totales en reporte de biometría hemática al ingreso		Prueba de U de Mann Whitney
Recuento de linfocitos en sangre periferica al ingreso	Cuantitativa continua	Recuento de linfocitos totales en reporte de biometría hemática al ingreso		Prueba de U de Mann Whitney
Indice gluco-leucocitario	Cuantitativa continua		Valor (mediana) numeric	Prueba de U de Mann Whitney Área bajo la Curva
Indice Neutrofilo-leucocitario	Cuantitativa continua		Valor (mediana) numeric	Prueba de U de Mann Whitney Área Bajo la Curva
Indice gluco-leucocitario alto	Nominal	Punto de corte obtenido a traves de prueba de Indice de Youden, para predecir requerimiento de ventilacion mecanica	Dicotomico (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada. Regresión logística Univariable y multivariable
Indice Neutrofilo-leucocitario alto	Nominal	Punto de corte obtenido a traves de prueba de Indice de Youden, para predecir requerimiento de ventilacion mecanica	Dicotomico (presente o ausentes)	Prueba de Chi cuadrada. Regresión logística Univariable y multivariable
Niveles de Sodio en sangre periferica	Cuantitativa discreta	Reporte de nivel de sodio en muestra de sangre periferica, al ingreso.	mEq/dl (mediana)	Prueba de U de Mann Whitney
Niveles de albumina en sangre periferica	Cuantitativa continua		Gramos/decilitro (promedio)	Prueba T de Student.

Tipo de muestreo

- Por conveniencia.

TAMAÑO Y CÁLCULO DE LA MUESTRA:

- Todos los pacientes con diagnóstico de SGB consecutivos de enero 2018 a junio 2021 ingresado a INNN al servicio de urgencias, piso de hospitalización o terapia intensiva.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré por criterios de Asbury que cuenten con exámenes de laboratorios al ingreso y previos al tratamiento inmunomodulador

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con infección documentada al ingreso
- Pacientes con trastornos hematoproliferativos
- Paciente con terapia inmunosupresora
- Paciente con enfermedades autoinmunes conocidas
- Pacientes inmunocomprometidos
- Pacientes <18 años

Criterios de Eliminación:

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Paciente referido a otra unidad.
- Pacientes que no autoricen entrar al estudio.

ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS:

Una vez cumplidos con criterios de Ausbry se procedió a realizar vaciamiento en hoja de datos, se calculó el índice neutrófilo-linfocitario y glucoleucocitario dividiendo los números absolutos de cada uno y se determinó el mejor punto de corte mediante curvas ROC.

El análisis estadístico se realizó en SPSS versión 22.0.

Se utilizó estadística descriptiva (frecuencias, promedio, rangos y desviación estándar). Se usó pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov y análisis multivariado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis descriptivo, las variables se describieron en medias y desviación estándar (DE) o medianas y rango intercuartílico según su distribución. Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes. Para buscar diferencias entre grupos se utilizó: prueba χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas, prueba T de Student para comparar medias, y para comparar medianas prueba U Mann-Whitney. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

El rendimiento del INL e IGL para predecir riesgo de requerimiento de VMI fue evaluado a través de análisis de Área Bajo la Curva. Para identificar valor de corte, tanto del IGL e INL, para riesgo de requerimiento de VMI se utilizó el Índice de Youden.

Se realizó un análisis para identificar factores clínicos y de laboratorio de riesgo de requerimiento de Ventilación mecánica invasiva siguiendo el consenso TRIPOD para desarrollar un modelo predictivo. Desarrollamos un modelo de regresión logística univariado y multivariado. La selección de las variables fue a través de la

experiencia de los investigadores y la revisión de la literatura. Incluimos las siguientes covariables para el modelo multivariable: Edad (años) promedio, puntuación en escala MRC score (promedio), afección de nervios de cráneo (VII y/o bulabres), Índice gluco-leucocitario e índice neutrófilo-leucocitario. Evaluamos la bondad de ajuste del modelo con la prueba de Hosmer-Lemeshow y el rendimiento del modelo fue evaluado a través de análisis de Área Bajo la Curva. La significancia estadística fue evaluado al nivel 0.05. Los resultados fueron reportado como odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Todos los análisis estadísticos fueron realizados a través del programa estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS.

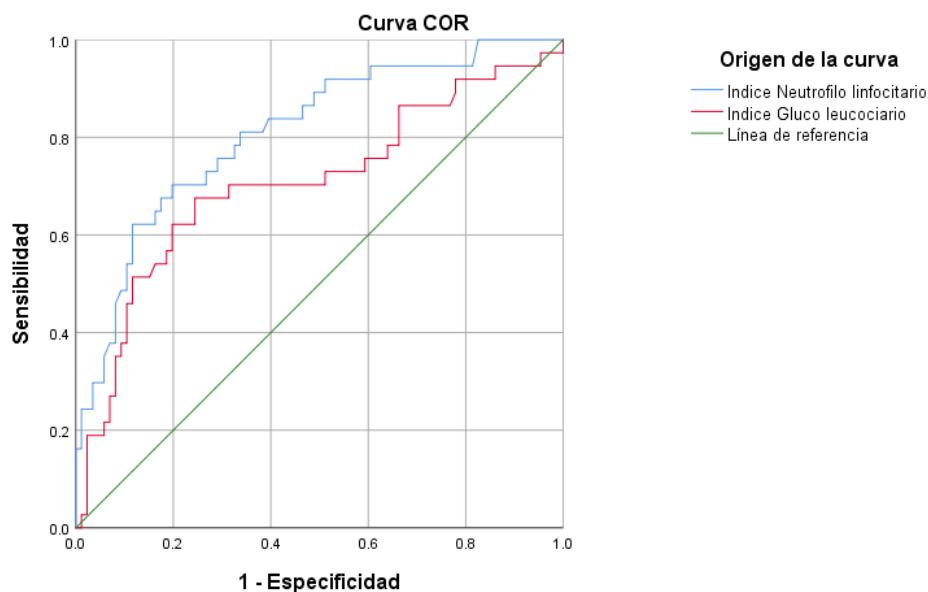
Se incluyeron 123 pacientes con SGB, con edad promedio de 45.5 ± 16.5 años, hombres 62.6%, 37 requirieron de VMI. De los pacientes con VMI, presentaban edad promedio de 51.7 ± 18.2 , ingresaron desde el inicio de los síntomas al día 5 (RIQ 3-5), 75.6% presento afección de nervios de cráneo (VII o bulbares) y puntuación en MRC score 22.2 ± 16.9 , IGL de 1584(999.5-1998) e INL 6.15(4.18-9.23), el resto de las características clínicas y de laboratorio se describen en la tabla 1.

En el análisis comparativo de pacientes con SGB con VMI vs pacientes sin VMI, hubo diferencias significativas en características clínicas: edad, tiempo de ingreso, afección de nervios de cráneo VII o bulbares y estancia hospitalaria. Además, observamos diferencias significativas en hallazgos de laboratorio en: recuento de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, glucosa sérica, IGL e INL. Tabla 1.

Tabla 1.			
	VMI N=37	Sin VMI N=86	Valor de <i>p</i>
Edad (años), promedio, DE	51.7 ± 18.2	42.9 ± 15.1	0.006
Tiempo (días) al ingreso, mediana, (RIQ)	5(3-5)	6(4-10)	0.003
Genero (hombre), n (%)	20(54)	57(66.2)	0.22
Diarrea, n (%)	13(35.1)	30(34.8)	>0.99
Diabetes mellitus, n (%)	2(5.4)	5(5.88)	>0.99
Afección de nervios de cráneo VII y/o Bulbares	28	35	<0.001
Facial, n (%)	24(64.8)	34(39.5)	0.011
Bulbares, n (%)	25(67.5)	21(24.4)	<0.001
Disfunción autonómica, n (%)	25(67.5)	7(8.1)	<0.001
MRC score al ingreso, promedio, DE.	22.2 ± 16.9	35.2 ± 16.1	<0.001
Variante Desmielinizante, n (%)	12/31(38.7)	31/73(42.4)	0.82
Variante Axonal, n (%)	19/31(61.2)	37/73(50.6)	0.39
Estancia hospitalaria (días), mediana (RIQ)	58(31-83)	7(5-10.5)	<0.001
Proteínas (mg/dl), Mediana (RIQ)	39(27-100)	446(32-60)	0.83
Leucocitos, mediana, (RIQ)	1251(9120-16585)	9755(8200-11725)	0.002

Neutrofilos, mediana, (RIQ)	8300(5850-11300)	6400(5450-8100)	<0.001
Linfocitos, mediana, (RIQ)	1600(1150-1900)	2200(1600-2600)	<0.001
Glucosa, mediana, (RIQ)	122(110-141)	106(95.5-118)	<0.001
Sodio, mediana, (RIQ)	138(135-140)	138(137-140)	0.75
Albumina, promedio, DE	4.28±0.52	4.45±0.46	0.089
INL, mediana, (RIQ)	6.15(4.18-9.23)	3.1(2.21-4.08)	<0.001
IGL, mediana, (RIQ)	1584(999.5-1998)	1025.5(8856-1323)	<0.001

Para valorar el rendimiento del IGL e INL para predecir el requerimiento de VMI al ingreso través del análisis de AUC, se observó que el rendimiento del IGL ES 0.70 (IC 95% 0.59-0.81) $p<0.001$, y para el INL el rendimiento es de 0.81(IC 95% 0.72-0.89) $p<0.001$, Figura 1. A través del índice Youden el punto de corte del IGL para predecir requerimiento de VMI es de 1126 (sensibilidad 0.70 con especificidad 0.40), el punto de corte del INL es de 3.59 (sensibilidad 0.78 con especificidad 0.33).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En el análisis para identificar factores de riesgo clínicos y de laboratorio para requerimiento de VMI, en el modelo univariado encontramos que el IGL presenta OR de 3.0 (IC 95% 1.6-5.5) $p=0.001$ y el INL 4.0 (IC 95% 2.0-8.19) $p=0.001$. En el modelo multivariable, encontramos que las variables clínicas edad (promedio), puntuación en MRC score (mediana), tiempo de ingreso (mediana) y afección de nervios de cráneo VII y/o Bulbares y el INL [OR 6.8 (IC95% 2.0-22.3) $p=0.002$], son factores de riesgo independientes para requerimiento de VMI. El rendimiento del modelo multivariable es a través del análisis de AUC de 0.885 (IC 95% 0.82-0.95) $p=0.001$ Tabla 2.

Tabla 2 Factores de Riesgo para VMI en pacientes con SGB						
	Modelo Univariante				Modelo Multivariable	
	VMI N=37	Sin VMI N=86	Valor de p	OR (IC95%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad, promedio, DE	51.7±18.2	42.9± 15.1	0.006	1.03(1.0-1.06)	1.05(1.01-1.09)	0.004
Tiempo al ingreso (días), mediana, (RIQ)	5(3-5)	6(4-10)	0.003	0.87(0.78-0.98)	0.83(0.71-0.97)	0.019
Afección de NC VII y/o Bulbares	28(75.6)	35(40.6)	<.001	4.5(1.9-10.7)	5.9(1.89-18.68)	0.002
Puntuación en MRC score (promedio) DE	22.2±16.9	35.2 ±16.1	<.001	0.95(0.92-0.97)	0.95(0.92-0.99)	0.014
IGL alto, numero, (%)	1584(999.5-1998)	1025.5(8856-1323)	<.001	3.0(1.6-5.5)	2.0(0.70-6.13)	0.18
INL alto, numero (%)	6.15(4.18-9.23)	3.1(2.21-4.08)	<.001	4.0(2.0-8.19)	6.8(2.0-22.3)	0.002
Descripción del Modelo de Regresión Multivariable Overall model fit: Chi-cuadrado 59.87, DGL, 6, valor- p = 0.0001 Prueba de Bondad de Ajuste: r^2 = 0.385; Hosmer & Lemeshow test, Chi-cuadrado, 15.39, GL 8, valor- p = 0.052 Rendimiento del modelo: AUC 0.885, IC95% 0.82-0.95, $p=0.001$						

DISCUSIÓN.

El Síndrome de Guillain Barré es un trastorno autoinmune donde los anticuerpos se producen anormalmente contra las moléculas nerviosas periféricas; el número de estos anticuerpos descubiertos ha estado aumentando en los últimos años. Por otro lado, las respuestas celulares pueden desempeñar un papel en la patogénesis de SGB, así como la lesión nerviosa mediada por complemento. Los modelos de neuritis alérgica experimental han encontrado varias moléculas proinflamatorias relacionadas con la lesión nerviosa aguda, tales como: IFN- γ , IL-1 β , factor de necrosis tumoral, IL-6 e IL-10. Todos estos procesos inflamatorios pueden ocurrir en las etapas pre-sintomáticas de los pacientes con SGB y en aquellos que requieran de manera temprana ventilación mecánica invasiva ⁽¹⁵⁾.

Clásicamente, la edad avanzada se ha considerado un factor de riesgo para requerir VMI y la incapacidad de caminar independientemente a los 1, 3 y 6 meses ⁽¹⁾. A pesar de la disminución de las respuestas inmunológicas en los ancianos, como se describe anteriormente por Hagen et al, este subconjunto de pacientes presenta incremento en el recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos en comparación con los pacientes más jóvenes con SGB, y deben tratarse como pacientes de alto riesgo para complicaciones intrahospitalarias y con peores resultados funcionales a largo plazo ⁽¹⁵⁾.

La escala de EGRIS, diseñada predominantemente en la población europea y norteamericana, utiliza solo variables clínicas (puntaje de MRC, debilidad craneal / bulbar y días entre el inicio y la admisión hospitalaria) para predecir la insuficiencia respiratoria y la ventilación mecánica invasiva dentro de la primera semana de admisión ⁽³⁾. La debilidad bulbar temprana puede causar trastornos de la deglución y mal manejo de secreciones, de ahí que gran parte de la población tenga un puntaje alto de EGRIS, presentando neumonía al ingreso o microespiración pulmonar aguda

durante los primeros días de hospitalización ⁽¹⁶⁾. Además, algún otro proceso inflamatorio grave, puede incrementar aún más las células sanguíneas inflamatorias, para minimizar el sesgo debido a los pacientes sépticos, estos pacientes fueron excluidos, como se indicó anteriormente. Por lo tanto, los incrementos en la sangre periférica de leucocitos totales y neutrófilos podrían explicarse por estas dos hipótesis.

El índice de linfocitos neutrófilos es un indicador de inflamación sistémica y se ha descrito como un marcador de severidad y una sobrevida general corta en sujetos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Wang et al demostró un aumento en la mortalidad hospitalaria, a los 28 días y 90 días en pacientes con SDRA con una NLI de > 14: 57.8% frente al 43.2%, 58.9% vs 41.1% y 58.0% vs 42.0%, respectivamente (17). Además, las enfermedades inflamatorias tienen INL más altos, como se describe recientemente en un metanálisis de 1550 pacientes con artritis reumatoide ⁽⁶⁾. Existe menos evidencia sobre su utilidad para los trastornos neurológicos. Sin embargo, un INL más alto (clasificado por percentiles y ajustado por valores clínicos y de laboratorio) se asoció con resultados desfavorables, por ejemplo después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo ⁽¹⁸⁾. Además, se han observado valores altos del INL en pacientes con esclerosis múltiple en comparación con los controles sanos ⁽⁹⁾.

Respecto a los trastornos nerviosos periféricos autoinmunes como el SGB, un estudio informó un INL más alto en sujetos con polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), sin embargo, no encontramos ninguna asociación para subtipos electrofisiológicos ⁽¹⁹⁾.

Otros informes han asociado este índice con presentaciones graves de SGB, por ejemplo, Huang et al informó INL más alto en sujetos con un valor de corte de 3.05 ⁽²⁰⁾. Además, Ning P et al, informó varios índices como factores de riesgo para VMI

en pacientes con SGB, particularmente el INL con un punto de corte > 3.5 ⁽²¹⁾. Nosotros obtuvimos un valor de corte similar de 3.59 con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 33%, y un punto de corte de 4.0 para VMI en el análisis univariado. Curiosamente, en el análisis multivariado, el INL fue un factor independiente para VMI.

Una glucosa elevada en suero en un paciente que requiere VMI, debido a cualquier enfermedad, se considera un marcador de severidad⁽²²⁾. Observamos un mayor nivel de glucosa en suero en la admisión en pacientes con SGB que requieren VMI en comparación con aquellos que no, estos resultados están de acuerdo con otros estudios⁽²³⁾. El aumento en los niveles de glucosa en suero podría estar directamente relacionado con la respuesta metabólica al estrés en los procesos inflamatorios agudos. Por otro lado, un hecho interesante es la alta prevalencia de la disautonomía en casos SGB graves y en pacientes con VMI ²³⁾, donde el incremento de glucosa inducido por el cortisol puede producirse por disregulaciones adrenérgicas, observadas en estos pacientes ⁽²⁴⁾.

El IGL se ha estudiado ampliamente en infarto de miocardio agudo y se relaciona con la gravedad ⁽²⁵⁾. Pocos informes han demostrado la correlación de la severidad en el accidente cerebrovascular isquémico agudo ⁽²⁶⁾. Observamos en nuestro estudio significancia estadística para el IGL en el análisis univariado pero no en el multivariado.

CONCLUSIONES.

A pesar del amplio uso de la escala EGRIS para estimar la insuficiencia respiratoria en pacientes con SGB, presentamos una herramienta de laboratorio nueva y fácil de obtener que puede ayudar aún más a los no neurólogos y otros médicos a evaluar este asunto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.-Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jul;83(7):711-8. doi: 10.1136/jnnp-2011-301882.
- 2.- van den Berg B, Storm EF, Garssen MJP, Blomkwist-Markens PH, Jacobs BC. Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome after prolonged mechanical ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):949-954. doi: 10.1136/jnnp-2018-317968.
- 3.- Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010 Jun;67(6):781-7. doi: 10.1002/ana.21976.
- 4.- Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2001 Jun;58(6):893-8. doi: 10.1001/archneur.58.6.893.
- 5.- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 29;106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124.
- 6.- Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, Zinellu A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019 Jan;49(1):e13037. doi: 10.1111/eci.13037.
- 7.-Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review

and meta-analysis. Clin Biochem. 2018 Feb;52:131-136. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008.

8.- Giede-Jeppe A, Bobinger T, Gerner ST, Sembill JA, Sprügel MI, Beuscher VD, Lücking H, Hoelter P, Kuramatsu JB, Huttner HB. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2017;44(1-2):26-34. doi: 10.1159/000468996.

9.-Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. Int J Neurosci. 2016 Aug;126(8):700-6. doi: 10.3109/00207454.2015.1050492.

10.- Martini R, Willison H. Neuroinflammation in the peripheral nerve: Cause, modulator, or bystander in peripheral neuropathies? Glia. 2016 Apr;64(4):475-86. doi: 10.1002/glia.22899.

11.-Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1990;27 Suppl:S21-4.

12.- M. Singer *et al.*, "The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 315, no. 8, pp. 801–810, 2016.

13.- Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, Swan AV. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Ann Neurol. 1998 Nov;44(5):780-8.

14.- Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2015 Jan 6;162(1):W1-73. doi: 10.7326/M14-0698.

- 15.-Hagen KM, Ousman SS. The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jan 13;12:613628. doi: 10.3389/fnagi.2020.613628.
- 16.-Orlikowski D, Sharshar T, Porcher R, Annane D, Raphael JC, Clair B. Prognosis and risk factors of early onset pneumonia in ventilated patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1962–1969.
- 17.- Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, Zhu X, Zhang D, Wang L, Ji S, Jiang J, Song Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2018 Jan;10(1):273-282. doi: 10.21037/jtd.2017.12.131.
- 18.-Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2018 Apr 15;387:115-118. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.002.
- 19.-Ozdemir HH. Analysis of the albumin level, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016 Sep;74(9):718-722. doi: 10.1590/0004-282X20160132.
- 20.- Huang Y, Ying Z, Quan W, Xiang W, Xie D, Weng Y, Li X, Li J, Zhang X. The clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome. *Int J Neurosci.* 2018 Aug;128(8):729-735. doi: 10.1080/00207454.2017.1418342.
- 21.-Ning P, Yang B, Yang X, Huang H, Shen Q, Zhao Q, Xie D, Lu H, Xu Y. Lymphocyte-based ratios for predicting respiratory failure in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol.* 2021 Apr 15;353:577504. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577504.

- 22.-Edriss H, Selvan K, Sigler M, Nugent K. Glucose Levels in Patients With Acute Respiratory Failure Requiring Mechanical Ventilation. *J Intensive Care Med*. 2017 Dec;32(10):578-584. doi: 10.1177/0885066616636013.
- 23.-Wang Y, Li G, Yang S, Gu X, Li X, Liu M, Wu X, Guan Y, Press R, Zhu J, Zhang HL. Fasting Glucose Levels Correlate with Disease Severity of Guillain-Barré Syndrome. *PLoS One*. 2015 Dec 18;10(12):e0145075. doi: 10.1371/journal.pone.0145075.
- 24.-Zaeem Z, Siddiqi ZA, Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: an update. *Clin Auton Res*. 2019 Jun;29(3):289-299. doi: 10.1007/s10286-018-0542-y.
- 25.-León-Aliz E, Moreno-Martínez FL, Pérez-Fernández GA, Vega-Fleites LF, Rabassa-López-Calleja MA. Índice leuco-glucémico como marcador pronóstico de la evolución intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST [Leuko-glycemic index as an in-hospital prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction]. *Clin Investig Arterioscler*. 2014 Jul-Aug;26(4):168-75. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2014.01.002.
- 26.- Hernández-Sánchez MM, Lozano- Nuevo JJ, Suárez-Cuenca JA, Mendoza-Portillo E y col. Índice leuco-glucémico asociado con complicaciones en isquemia cerebral aterotrombótica. *Med Int Méx*. 2019 enero-febrero;35(1):39-44. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2180>

ANEXOS.

Criterios de Ausbry para diagnóstico de Síndrome de Guillan-Barré

Características necesarias para el diagnóstico	-Debilidad progresiva de miembros pélvicos y torácicos. -Arreflexia
Características que apoyan el diagnóstico	-Progresión de días a 4 semanas -Simetría relativa -Signos o síntomas sensitivos leves -Involucro de nervio craneal (Diparesia facial) -Recuperación que inicia 2-4 semanas después del cese de progresión -Disfunción autonómica -Ausencia de fiebre al inicio -LCR típico (disociación albuminocitológica) -EMG/estudios de conducción nerviosa (signos característicos de un proceso de desmielinización en los nervios periféricos)
Características que ponen en duda el diagnóstico	-Debilidad asimétrica -Disfunción persistente vesical o intestinal -Disfunción vesical o intestinal en el inicio -Presencia > 50 leucocitos mononucleares/mm ³ o de leucocitos polimorfonucleares en el LCR -Nivel sensitivo.
Características que descartan el diagnóstico	-Abuso del hexacarbono -Metabolismo anormal de la porfirina -Infección a difteria reciente -Intoxicación por plomo -Otras condiciones similares: poliomiелitis, botulismo, parálisis histérica, neuropatía tóxica.