Plasmaféresis en el síndrome de Guillain-Barré

Angélica Carbajal-Ramírez,* Jorge Alberto Castañón-González,** Juan Osvaldo-Talavera,***
María Luisa de la Torre-Nieto,**** Marco Antonio León- Gutiérrez**

Recepción versión modificada: 26 de noviembre del 2001 aceptación: 22 de mayo del 2002

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de la plasmaféresis temprana en pacientes con el síndrome de Guillain-Barré (SGB).
Pacientes y método: Pacientes entre 18 y 70 años de edad con SGB (criterios de la NINCDS). Con menos de siete días de evolución, en grado ≥ 3 en la escala de Huges y sin contraindicación para plasmaféresis.
Se efectuó recambio plasmático en proporción 1:1 con solución salina y albúmina cada tercer día por cinco sesiones. El seguimiento fue por seis meses. Como análisis estadístico se realizó prueba de Friedman y Wilcoxon.
Se consideró significativa una P< 0.05.
Resultados: Ingresaron 34 pacientes. La mediana en tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso al estudio fue de cuatro días. Catorce (41%) requirieron apoyo mecánico ventilatorio. Se observó progresión clínica del síndrome durante las dos primeras sesiones de plasmaféresis. La mejoría clínica en la función motora evaluada por la escala de Huges alcanzó significancia estadística a partir de la cuarta sesión de plasmaféresis (Wilcoxon P< 0.05). Dos pacientes no mejoraron y uno de ellos falleció.
Conclusiones: En pacientes con SGB tratados con plasmaféresis temprana la mejoría clínica de acuerdo a la escala de Huges se observo sólo a partir de la cuarta sesión de recambio plasmático.

Palabras clave: *Plasmaféresis, síndrome de Guillain-Barré.*

Summary

Objective: To evaluate the efficacy of early therapeutic plasmapheresis in severely affected patients with Guillain-Barré syndrome (GBS).
Patients and Method: Patients between 16 to 70 years of age, with GBS according to NINCDS criteria, in stage ≥ 3 of Huges severity score and with less than 7 days of onset of symptoms were admitted for therapeutic plasmapheresis. All patients completed a total of five sessions of plasma exchange every other day using 25% albumin and saline in a 1:1 proportion. Follow-up was performed for 6 months. Friedman and Wilcoxon tests were done to establish differences within groups.
Results: A total of 34 patients were admitted to the study. The time span between onset of symptoms and admission to the study was 4 days (median). Fourteen (41%) required mechanical ventilation. Clinical progression of the syndrome was observed during the first two sessions of plasmapheresis. Improvement in motor function by Huges score was observed only after fourth session of plasma exchange (p <0.05). Two patients did not improve, and one died.
Conclusions: Clinical improvement in GBS during early therapeutic plasmapheresis occurs only after the fourth session of plasma exchange.

Key words: *Plasmapheresis, Guillain-Barré syndrome.*

**Servicio de Neurología.*
***Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica.*
****Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.*
*****Departamento de Neurofisiología.*
Adscritos al Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Jorge Alberto Castañón González, Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Apartado Postal 41-530, 11000 México, D.F. Tel. y Fax 5627 6900 ext. 1134, e-mail: jorgec@prodigy.net.mx

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré o polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante,[1,2,8] es la causa más frecuente de polineuropatía aguda adquirida en adultos.[11] En su forma clásica, se caracteriza por sintomatología sensitiva transitoria y parálisis flácida distal ascendente con hipo-o arreflexia. Con frecuencia cursa con disautonomías y en las formas graves progresa a insuficiencia respiratoria aguda. Las anormalidades neurofisiológicas y la disociación albúmino/citológica en el líquido cefalorraquídeo[1] confirman el diagnóstico.

Aproximadamente en 57 a 74 por ciento de los casos existe el antecedente de infección en vías aéreas o en aparato digestivo. En ocasiones se presenta en pacientes inmunodeprimidos, asociado con lupus eritematoso generalizado, infección por VIH, con síndrome paraneoplásico o después de la aplicación de algunas vacunas.[10,11,12]

La incidencia es de 1.2 a 3/100 mil habitantes por año,[5,6,9] y afecta a ambos géneros por igual. Se desconoce la incidencia de este síndrome en México.

La historia natural de la enfermedad demuestra que el 70 por ciento de los pacientes tienen una evolución con recuperación *ad integrum*, 10 a 23 por ciento requieren de asistencia mecánica ventilatoria durante el curso clínico de la enfermedad[3] y aproximadamente entre un 7 a 22 por ciento quedan con secuelas. Sólo de 3 a 10 por ciento de los casos recurren. La mortalidad global se ha estimado entre 2 a 5 por ciento y se incrementa hasta 15-30 por ciento en el subgrupo de pacientes que requieren de asistencia mecánica ventilatoria,[1] en donde la comorbilidad asociada contribuye a la mortalidad en forma significativa.

La etiología se desconoce; sin embargo, la evidencia sugiere alteraciones inmunológicas humorales con activación de células inflamatorias que secretan citocinas que ejercen un efecto tóxico inflamatorio sobre la mielina del nervio periférico. La presencia de infiltrado mononuclear en ganglios dorsales, raíces espinales y algunos nervios craneales, sugiere la posibilidad de anticuerpos dirigidos contra la mielina del nervio periférico.[2]

Debido a su capacidad para disminuir los factores humorales responsables del daño a la mielina periférica, la plasmaféresis efectuada en la etapa temprana de la enfermedad, es el único tratamiento que a través de ensayos clínicos en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré ha demostrado ser efectivo. El beneficio terapéutico que se obtiene al acortar el tiempo entre el inicio de los síntomas y la mejoría en la función motora se traduce a la vez en una disminución en los requerimientos para asistencia mecánica ventilatoria, sobre todo en aquellos casos con una evolución rápidamente progresiva.

Aunque la plasmaféresis es hoy en día el tratamiento de elección en las casos graves, el momento de su administración durante el curso clínico del síndrome juega un papel crítico ya que de él dependerá en gran medida la magnitud de la respuesta terapéutica.[2]

Con la finalidad de evaluar la eficacia de la plasmaféresis terapéutica "temprana" en pacientes gravemente afectados por el síndrome de Guillain-Barré, realizamos un estudio prospectivo que incluyó todos aquellos casos que ingresaron a nuestro hospital durante los primeros siete días de evolución del síndrome.

Pacientes y métodos

Ingresaron al estudio 34 pacientes de entre 16 y 70 años de edad con diagnóstico establecido de síndrome de Guillain-Barré de acuerdo a los criterios de la NINCDS.[4] Se encontraban en la primera semana de evolución del síndrome y en la exploración física presentaban un grado tres o mayor en la escala de Huges.[7] Sin contraindicación para efectuar plasmaféresis

En todos los pacientes se efectuaron estudios de laboratorio que incluyeron citología hemática completa, química sanguínea, electrólitos en suero, examen general de orina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, proteínas totales, aminotransferasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica así como inmunoglobulinas, al ingreso y al final de las cinco sesiones de plasmaféresis.

Para el procedimiento de plasmaféresis se utilizó un separador de células sanguíneas Fenwal CS-3000 plus. La plasmaféresis se llevó a cabo cada tercer día, con recambio plasmático en proporción uno a uno con solución salina a 0.9 % y albúmina humana 25 % a razón de 30 mL/kg de peso, por sesión. El recambio plasmático fue de tres litros en total por cinco sesiones.

La atención de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos incluyó cambios frecuentes de posición con especial atención en los puntos de presión para evitar úlceras de decúbito y compresión de nervios periféricos, el uso de férulas en las extremidades superiores e inferiores, monitoreo de la función cardiopulmonar, apoyo nutricional y de inhaloterapia, así como profilaxis antitrombótica con enoxaparina.

Se efectuó una evaluación clínica completa al inicio y posterior a cada sesión de plasmaféresis. Todos los pacientes fueron referidos a un servicio de rehabilitación. El seguimiento clínico se realizó por seis meses, con evaluaciones al egreso del hospital y por consulta externa tres y seis meses después.

Los estudios neurofisiológicos se efectuaron en la segunda semana de evolución del síndrome mediante un equipo de electromiografía marca Nihon-Khoden

modelo Neuro-pack de dos canales. La velocidad de conducción nerviosa se midió con electrodos de disco de plata clorurada; el estímulo eléctrico fue obtenido por medio de pulsos cuadrados de 200 microvoltios de duración supra máxima. La electromiografía se realizó con electrodo de aguja monopolar durante el reposo y cuando era posible también durante la contracción voluntaria. En todos los casos se corroboró el diagnóstico de polineuropatía aguda desmielinizante.

Se utilizó la prueba de Friedman para conocer si había diferencia en la escala de Huges durante las sesiones de plasmaféresis y la prueba de Wilcoxon para determinar las diferencias entre la sesión inicial y cada una de las demás sesiones. Se consideró significativa una $P < 0.05$.

Resultados

Ingresaron al estudio un total de 34 pacientes (15 hombres y 19 mujeres), la mediana de edad fue de 42 años y la de días de la evolución del síndrome hasta su ingreso al hospital, de cuatro días.

El antecedente de un proceso infeccioso reciente se identificó en 53 por ciento de los casos e incluyó a diez pacientes con infección del aparato respiratorio y ocho del aparato digestivo.

Desarrollaron disautonomías 22 pacientes (66%), por su repercusión clínica destacaron la presencia de hipotensión arterial sistémica y crisis hipertensiva en 13 casos, así como taquicardia sinusal y/o crisis de taquicardia supraventricular en nueve.

Catorce pacientes (41%) requirieron de apoyo mecánico ventilatorio durante el curso clínico del síndrome, con promedio de nueve días y rango de cuatro a 20 días.

Entre las complicaciones asociadas, las infecciones nosocomiales fueron las más frecuentes ya que se presentaron en 19 pacientes (55 %). Éstas incluyeron 13 neumonías y seis infecciones de vías urinarias.

La determinación de nitrógeno urinario total, que se midió en 30 pacientes como parte de la evaluación de su estado metabólico nutricional, demostró una excreción en promedio de 22.3 ± 10.8 g/día.

Todos los pacientes presentaron progresión clínica del síndrome durante las primeras dos sesiones de plasmaféresis, se observó una mejoría gradual en la función motora a partir del sexto día. Ésta alcanzó significancia estadística al ser evaluada a través de la escala de Huges a partir de la cuarta sesión de plasmaféresis $p< 0.05$ (Figura 1) y fue más evidente durante el seguimiento.

La plasmaféresis fue tolerada en todos los pacientes y en general no se presentaron complicaciones graves relacionadas con el procedimiento. No se presentaron alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio. Tres pacientes presentaron hipotensión arterial sistémica leve durante las sesiones, que corrigió con la administración de cristaloides, y dos pacientes bradicardia sinusal. Ningún caso requirió de la suspensión del procedimiento.

Dos pacientes no mejoraron, uno de ellos falleció por neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica y el otro pudo ser retirado del ventilador pero quedó con cuadriparesia como secuela. No se presentaron recaídas a los seis meses.

Discusión

En este estudio evaluamos el efecto terapéutico de un programa de cinco sesiones de plasmaféresis iniciadas durante la primera semana de evolución, en pacientes gravemente afectados por el síndrome de Guillain-Barré.

Debido a que no encontramos informes nacionales o latinoamericanos al respecto, nuestros resultados se compararon con los grupos de pacientes que fueron tratados con plasmaféresis en los ensayos clínicos multicéntricos del grupo cooperativo francés, el norteamericano, así como con la serie de casos reportada por Osterman.

Aunque la plasmaféresis tiene la capacidad de remover o disminuir los factores humorales circulantes que se considera amplifican y perpetúan el daño a la mielina periférica, la progresión del síndrome observada durante las dos primeras sesiones de plasmaféresis sugiere que la interacción ya establecida entre los probables mediadores endógenos circulantes y los receptores en la mielina periférica y/o sus axones no se modifica con los recambios plasmáticos; por lo que el monitoreo y

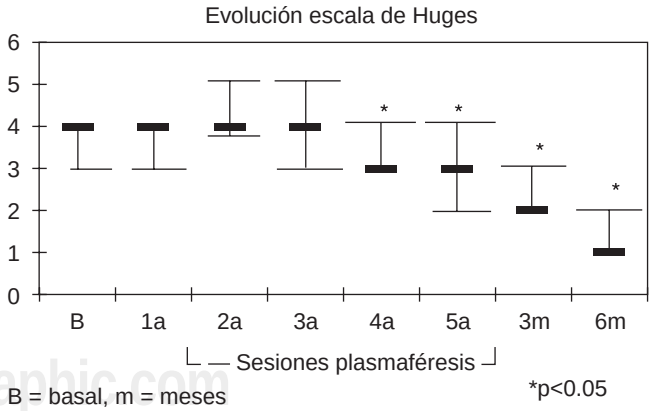

Figura 1. Efecto de las sesiones de plasmaféresis sobre la evolución clínica de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré evaluada por medio de la escala de Huges. Los valores son expresados en medianas. Se observa una mejoría desde el punto de vista estadístico a partir de la cuarta sesión, $p< 0.05$.

tratamiento intensivo de apoyo a la función ventilatoria y neuromuscular de estos pacientes deberá intensificarse durante esta etapa de la terapéutica.

Como en las otras series reportadas, encontramos que la recuperación motora inició a los seis días del ingreso al estudio, pero al ser evaluada por la escala de Huges alcanzó significancia estadística a partir de la cuarta sesión (10 días) de plasmaféresis, situación que contrasta con las series del grupo cooperativo francés y el grupo de estudio americano en donde esta mejoría se observó a los 35 y a los 23 días respectivamente.

El 41 por ciento de nuestros pacientes requirió de apoyo mecánico ventilatorio, datos muy similares a la serie del grupo cooperativo francés y el grupo de estudio norteamericano (Cuadro I).

Al comparar nuestros resultados con el grupo de estudio norteamericano destaca que aunque ambos grupos son similares, en el nuestro, el inicio temprano de las sesiones de plasmaféresis, parece ser un factor decisivo para obtener una recuperación temprana en la función motora de los pacientes. Esto se tradujo en una disminución del tiempo que requirieron de asistencia mecánica ventilatoria (nueve días en promedio).

Como era de esperarse las disfunciones orgánicas que ameritaron tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos fueron la cardiovascular por disautonomías, y la respiratoria por afección de los músculos respiratorios (intercostales y el diafragma) y los pares craneales bajos. La complicación asociada más frecuente fue la sepsis clínica de etiología nosocomial.

La incidencia reportada de efectos adversos por los recambios plasmáticos, oscila desde el 1.6 por ciento hasta 67 por ciento, esta última cifra corresponde al grupo cooperativo francés.[1,2] En nuestro estudio sólo cinco pacientes (14.7%) presentaron hipotensión y bradicardia, en ninguno de ellos se suspendió el procedimiento.

La administración de albúmina humana evitó el riesgo de las complicaciones asociadas a la utilización de plasma fresco congelado como la inoculación de citomegalovirus, HIV y virus de la hepatitis, entre otros.

En los 30 pacientes en quienes se midió la excreción de nitrógeno urinario total se documentó un catabolismo proteínico severo. Consideramos que la inmovilidad secundaria al proceso de desmielinización, aunada al incremento en el gasto energético que produce la sepsis clínica intercurrente —cuando ésta se presenta— favorecen esta condición. En este estudio no se cuantificó la influencia de la administración de albúmina durante los recambios plasmáticos en la excreción diaria de nitrógeno urinario.

El paciente que no mejoró con los recambios plasmáticos contaba con dos factores reportados como de mal pronóstico: edad de 70 años y requerimientos de apoyo mecánico ventilatorio en las primeras 72 h de iniciada la sintomatología; este paciente pudo ser retirado del ventilador pero como secuela presentó cuadriparesia severa que persistió durante los seis meses.

La mortalidad en nuestro estudio fue de 1/34 (3%) pacientes, muy similar a la del grupo norteamericano que reporta tres defunciones en 122 casos (2.4%), pero menor a la del grupo cooperativo francés, que reportó siete defunciones de un total de 109 pacientes (6.4%), esta diferencia podría explicarse por el tamaño menor de la muestra en nuestro grupo y/o por las variaciones en la práctica clínica entre los diversos grupos de trabajo de los centros hospitalarios que colaboraron en ese estudio multicéntrico.

Cuadro I. Comparación de las características de los pacientes tratados con plasmaféresis en las diferentes series

Referencia	Número de pacientes	Evolución en días al ingreso	AMV	Tiempo que tardó en iniciar la recuperación motora	Defunciones
Gpo. Colaborativo Francés (1)	109 *	7 (media)	39 %	7 días (mediana)	7
Gpo. de Estudio Americano (2)	122 *	11.1 (media)	44 %	6 días (media)	3
Osterman (8)	18	6.7 (media)	5 %	----------	1
HE CMN SXXI	34	4 (mediana)	41 %	6 días (media)	1

*Por ser estudios con grupo control, sólo se consideró al grupo de pacientes tratado con plasmaféresis.
HE CMN SXXI = Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
AMV = Asistencia Mecánica Ventilatoria.

Conclusiones

Este estudio demostró que en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré que presentan una evolución rápidamente progresiva, el iniciar la plasmaféresis durante la primera semana de evolución acorta el periodo crítico de la enfermedad y el tiempo de recuperación de la función motora la cual se mantiene a los seis meses. Los beneficios que derivan de esta terapéutica deberán de compararse en un ensayo clínico contra la administración de gammaglobulina hiperinmune, en términos de mortalidad y de complicaciones asociadas a la enfermedad.

Agradecimientos

Los autores agradecen la invaluable asistencia secretarial de la señorita Mónica Ruíz Manrique en la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Role of replacement fluids. Ann Neurol 1987;22:753-761.
2. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 1985; 35:1096-1104.
3. **Fulgham JR, Wijdicks EF.** Guillain-Barré syndrome. Crit Care Clin 1997;13:1-15.
4. **Asbury AK, Cornblath DR.** Assessment of current Diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1990;27 (Suppl): S121-124.
5. **Jiang GX, Cheng Q, Ehrnst A, Link H, de Pedro Cuesta J.** Guillain-Barré syndrome in Stockholm county, 1973-1991. Eur J Epidemiol 1997;13:25-32.
6. **Jiang GX. Cheng-Q. Link-H. de Pedro-Cuesta-J.** Epidemiological features of Guillain-Barré Syndrome in Sweden 1978-93. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:447-453.
7. **Huges RAC.** Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Br Med J 1985;291:615-616.
8. **Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pirskanen R et al.** Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. Lancet 1984;2:1296-1299.
9. **Prevots DR. Sutter RW.** Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: Implications for acute flaccid paralysis surveillance. J Infect Dis 1997;175(Suppl 1):S151-155.
10. **Qureshi AT, Cook AA, Mishu HP, Krendel DA.** Guillain-Barré syndrome in immunocompromised patients: a report of three patients and review of literature. Musc Nerve 1997; 20:1002-1007.
11. **Lyu RK, Tang LM, Cheng Sy, Hsu We, Chen ST.** Guillain-Barré syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients. J Neur Neurosurg Psychiatry 1997;63:494-500.
12. **Mckahann GM, Griffin JW, Cornblath DR and the Guillain-Barré Syndrome Study Group.** Plasmapheresis and Guillain- Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. Ann Neurol 1988;23:347-353.

edigraphic.com