

Historia del síndrome de Guillain-Barré

J. Berciano

Profesor emérito *ad honorem*. Universidad de Cantabria, Santander, España.

Ex Jefe del Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España.

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polineuropatía aguda, postinfecciosa e inmunomediada. Se distinguen tres formas básicas: 1) AIDP (sigla de *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*); 2) SGB axonal, que engloba AMAN y AMSAN (*acute motor axonal neuropathy* y *acute motor sensory axonal neuropathy*); y 3) síndrome de Miller-Fisher, que cursa con la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Desde un punto de vista clínico, el SGB es subdividido en formas clásicas (con un grado variable de tetraparesia flácida; AIDP, AMAN y AMSAN) y localizadas (e. g., síndrome con debilidad faringocervicobraquial).

Objetivo. En este trabajo efectuamos una revisión histórica de las formas clásicas del SGB.

Desarrollo. Siguiendo el orden cronológico de publicación, hemos dividido el manuscrito en los siguientes apartados: 1) descripciones originales del SGB clásico y de dos entidades relacionadas; 2) revisión crítica del complejo substrato histopatológico del SGB y de los determinantes de su dinámica variabilidad; 3) contribución diagnóstica de las pruebas neurofisiológicas, de imagen y biológicas; 4) aspectos epidemiológicos, pronósticos y terapéuticos; y 5) dos anotaciones finales sobre la trascendencia fisiopatológica de la disfunción de las aferencias Ia en la arreflexia temprana, y sobre la tipificación nosológica del síndrome paralítico agudo padecido por el presidente Franklin Delano Roosevelt.

Conclusión. Este rastreo histórico por la nosología del SGB clásico demuestra los portentosos avances en su conocimiento, aunque haya no pocos hitos controvertidos.

PALABRAS CLAVE

Aferencias Ia, corticoides, degeneración axonal, desmielinización, edema inflamatorio endoneural, Franklin Delano Roosevelt, nervio espinal, neuritis autoinmune experimental, parálisis ascendente de Landry, parálisis flácida aguda, síndrome de Guillain-Barré

Introducción

Antes de efectuar el análisis histórico del síndrome de Guillain-Barré (SGB), nos ha parecido de interés delimitar brevemente su marco nosológico actual; esto facilitará la semántica del texto en adelante.

El SGB es una polineuropatía aguda, postinfecciosa e inmunomediada, que incluye tres patrones básicos^{1,2}: 1) AIDP (sigla anglosajona de *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*); 2) SGB axonal, que

engloba AMAN y AMSAN (*acute motor axonal neuropathy* y *acute motor sensory axonal neuropathy*); y 3) síndrome de Miller-Fisher (SMF), que cursa con la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Desde un punto de vista clínico, el SGB es subdividido en formas clásicas (con un grado variable de tetraparesia flácida, AIDP y SGB axonal) y localizadas (e. g., síndrome con debilidad faringocervicobraquial), mientras que en el SMF se distinguen formas completas (con la tríada citada) y formas incompletas (e. g., neuropatía atáxica

aguda)³. En la mitad de los casos de AMAN/AMSAN hay una serología positiva frente a GM1 o GD1a, mientras que en el SMF es casi constante la presencia de anticuerpos anti-GQ1b. En AMAN/AMSAN los anticuerpos antigangliósido fijan el complemento sobre el axolema, lo cual atrae macrófagos y genera un complejo de ataque a la membrana, que a la postre puede conducir a la degeneración walleriana². En la AIDP no se han detectado anticuerpos específicos, por lo que se desconoce el mecanismo de la desmielinización inflamatoria.

Aquí nos centraremos en la historia del SGB clásico, cuya semiología es la descrita en el trabajo primigenio del síndrome⁴. Hemos dividido el manuscrito en 11 apartados tratando de seguir el orden cronológico de publicación; sus contenidos cabe resumirlos como sigue: 1) cuatro apartados dedicados a las descripciones originales que integran la nosología del síndrome; 2) en el quinto apartado, con nueve subdivisiones, analizamos la evolución de la compleja histopatología del síndrome, el papel patogénico del edema inflamatorio en los primeros días de evolución, y la relevancia fisiopatológica de la barrera hemato-endoneural y del perineuro; 3) las pruebas neurofisiológicas, de imagen y biológicas se abordan en los apartados sexto a octavo, respectivamente; 4) en el noveno apartado analizamos aspectos epidemiológicos, etiológicos, de pronóstico y terapéuticos; y 5) los dos apartados finales se dedican a dos aspectos particulares, que han sido de especial interés para nosotros: fisiopatología de la arreflexia temprana, donde proponemos que haya una afectación selectiva de las fibras aferentes Ia, y la tipificación nosológica del síndrome paralítico agudo que afectó al presidente Franklin Delano Roosevelt.

Desarrollo

Descripción original del síndrome de Guillain-Barré

En la sesión de la Sociedad Médica de los Hospitales de París (SMHP) celebrada el 13 de octubre de 1916, Guillain, Barré y Strohl describieron el caso de dos soldados con parálisis aguda, que habían sido ingresados durante la batalla del Somme en el Centro Neurológico de la Sexta Armada Francesa sito en Amiens⁴.

El primer paciente era un húsar, de 25 años, que fue hospitalizado el 25 de agosto de 1916 por progresiva debilidad y hormigueo de las extremidades, de inicio a comienzos de ese mes. No había antecedentes de enfermedad. En la exploración se detectó una acusada tetraparesia, arreflexia generalizada y ligera hipoestesia. Hubo una rápida recuperación, de modo que el paciente fue dado de alta el 30 de septiembre.

El segundo paciente era un soldado de infantería, de 35 años, que desde hacía ocho días refería dolores erráticos en las extremidades, y progresiva debilidad de las cuatro extremidades iniciada en las inferiores. La elocuente descripción sintomática es como sigue⁴: “A las 5:00 horas del cuarto día, él quiso partir con sus camaradas, se vistió con su equipamiento militar, pero se desplomó sobre sus espaldas siendo incapaz de levantarse”. Tampoco en este caso había antecedentes de enfermedad. Al ingreso, el 5 de septiembre de 1916, la exploración puso de manifiesto debilidad facial bilateral, acusada tetraparesia, arreflexia de miembros inferiores que se hizo generalizada y ligera hipoestesia en guante y calcetín. El paciente mejoró en los días siguientes, siendo remitido a un área de resguardo el 4 de octubre.

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) demostró disociación albuminocitológica en ambos casos; oportunamente, los autores señalaron que tal hallazgo solo había sido descrito en los síndromes compresivos de la médula espinal y en el mal de Pott⁴. El registro gráfico de los reflejos patelares y aquileos demostró respuestas retrasadas al doble del valor normal.

En base a todos los datos observados y con una enorme intuición clínica, los autores comentaron lo siguiente⁴: “Este síndrome nos ha parecido que es resultado de una afectación de las raíces raquídeas, de los nervios, y de los músculos, probablemente de naturaleza infecciosa o tóxica. Debe ser diferenciado de las meras radiculoneuritis, de las polineuritis puras y de las polimiositis”. Tiene interés que el síndrome de estos dos soldados fuera identificado en el fragor de la batalla de Somme (1 de julio a 18 de noviembre de 1916), una de las más sangrientas de la Primera Guerra Mundial, con un millón de muertos^{5,A}.

El epónimo síndrome de Guillain-Barré, omitiendo el nombre de André Strohl (quien, por cierto, había llevado a cabo los registros gráficos de los reflejos miotáticos; ver figuras 1-3 en la referencia 4), fue introducido por Draganescu y Claudian en una sesión de la Sociedad

^ADe hecho, la batalla de Somme es conocida como la batalla del millón de muertos (<https://www.larazon.es/cultura/20200701/nrpiizdm6zfz7hklezdreh6rde.html>).

Neurológica de París celebrada el 3 de noviembre de 1927, que moderó el propio Jean Barré⁶. Por si fuera poco, el nombre de Strohl fue excluido en la cita bibliográfica que hace referencia al trabajo príncipes de Guillain et al.⁴. Lamentablemente tal epónimo es el que se ha consolidado en la literatura, una cuestión que ya fue objetada por Green en 1962⁷.

Síndrome de Guillain-Barré: ¿entidad inédita en 1916?

En el trabajo original de Guillain et al.⁴ no hay bibliografía, lo cual es entendible considerando que no es sino la transcripción de una presentación ante la SMHP. Por entonces, sin embargo, se habían descrito dos entidades nosológicas similares, la parálisis de Landry y la polineuritis febril aguda (PFA), que analizamos brevemente a continuación.

En 1859, Octave Landry describió 10 casos de parálisis ascendente aguda y hormigueos con preservación funcional de la vejiga urinaria y del intestino (hemos usado la referencia completa traducida al inglés en 1977 por Rottenberg y Hochberg⁸). En los dos enfermos fallecidos sus autopsias demostraron integridad del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) y de los músculos; los nervios periféricos no fueron estudiados. Los restantes ocho pacientes se recuperaron. Estos casos cuadran bien con el concepto moderno del SGB, forzosamente a falta de arreflexia y de disociación albuminocitológica en el LCR⁹.

La PFA es una entidad descrita por Osler en 1892, caracterizada por fiebre elevada (de hasta 40°C), que se sigue de algias en las extremidades y espalda, parestesias, y parálisis ascendente o descendente con insuficiencia respiratoria¹⁰. Algunos pacientes morían, y otros permanecían estables durante varias semanas para después recuperarse con lentitud. Atinadamente, Osler señaló que el cuadro clínico es indistinguible del de la parálisis de Landry.

Nuevas descripciones de la parálisis febril aguda

En 1917, siendo teniente coronel y neurólogo consultor de la armada británica en Francia durante la Gran Guerra, Gordon Holmes hizo una redefinición magistral de la PFA¹¹. Su serie incluyó 12 soldados enfermos, atendidos en el invierno de 1916-1917, cuya sintomatología inicial incluía malestar general y fiebre de hasta 40°C sin “semiología local” (entiéndase, sin foco séptico regional), de modo que en algunos de ellos se estableció

un diagnóstico de “pirexia de origen desconocido”. Un enfermo tenía el precedente de fiebre recurrente de trinchera, y otro de diarrea y vómitos. A continuación aparecían algias persistentes en las piernas y en la región lumbosacra. En seguida esto daba paso a debilidad de las piernas con dificultad para andar distancias cortas; tal debilidad incrementaba rápidamente, ascendiendo hasta afectar los brazos. Al tiempo los pacientes notaban debilidad facial con disartria y dificultad para la deglución. Holmes destacó que la tetraparesia era simétrica, afectando tanto a músculos proximales como distales, si bien era más acusada en las piernas que en los brazos. Observó paresia de los músculos intercostales y abdominales, lo cual relacionó con complicaciones respiratorias. Señaló, en fin, que invariablemente había parálisis facial bilateral desde los primeros días del curso clínico, y diplopía en tres casos por paresia del recto externo.

A semejanza de lo descrito por Guillain, los síntomas sensitivos eran menos prominentes que los motores¹¹. Algunos enfermos tenían algias en las piernas, particularmente con la movilización; es más, Holmes observó que la presión o estiramiento del nervio ciático podía ser particularmente dolorosa.

Otro hallazgo casi constante fueron las dificultades para iniciar la micción, aunque en ningún caso fue necesario el sondaje¹¹. Con un agudo sentido clínico, Holmes relató la ausencia de otros síntomas sugerentes de disautonomía. En los tres casos en los que se estudió el LCR no hubo alteraciones.

Dos pacientes fallecieron de complicaciones broncopulmonares. En los 10 restantes el acmé sintomático ocurrió dentro de la primera semana, siguiéndose de mejoría a las dos o tres semanas del inicio¹¹. La autopsia de los dos casos fallecidos incluyó el cerebro, médula espinal, nervio ciático y raíces lumbosacras. Solo se detectaron alteraciones en el nervio ciático, donde había fibras con degeneración incipiente, consistente en disolución de las vainas de mielina con formación de ovoides; las fibras mielínicas exhibían una tinción irregular. En la médula espinal el único hallazgo fue una “desintegración parcial de las masas tigroides perinucleares en las neuronas motoras”, lo cual se corresponde con una cromatólisis central repetidamente descrita por posteriores estudios histopatológicos en el SGB (*vide infra*). Prudentemente, Holmes concluyó que “inevitables circunstancias [en referencia a las

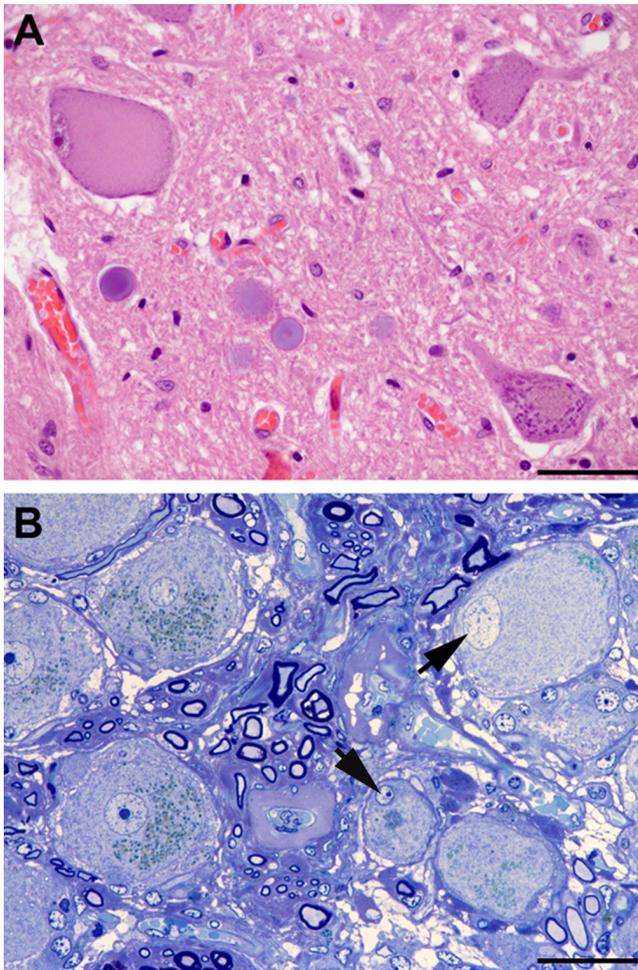


Figura 1. A) En un paciente de AIDP, este detalle del asta anterior de la médula lumbar ilustra cromatólisis central en dos de las tres neuronas motoras visualizadas (hematoxilina eosina). B) Sección semifina del ganglio raquídeo L5 donde se observan varias neuronas preservadas, y dos con cromatólisis central cuyos núcleos están característicamente excéntricos (flechas) (azul de toluidina). Barras: A, 90 μ m; B, 65 μ m. La cromatólisis central es una reacción reparativa del soma neuronal al daño axonal. Tomado de Berciano et al.¹⁶.

bélicas] hicieron imposible un estudio más completo del sistema nervioso, pero estas alteraciones son suficientes para confirmar el diagnóstico de neuritis periférica”. Tras exponer un detallado diagnóstico diferencial, el autor propuso que la PFA es una entidad superponible a la parálisis de Landry. El trabajo de Holmes tampoco contiene bibliografía, pero seguramente al tiempo de su publicación (14 de julio de 1917) no tuviera conocimiento de lo descrito por Guillain et al. unos meses antes (13 de octubre de 1916).

Georges Guillain redefine su síndrome

La nosología del SGB fue revisada por Georges Guillain a partir de 27 casos publicados entre 1916 y 1936, a los que agregó 10 casos propios¹². El autor consideró que una pronunciada hiperalbuminosis del LCR es un hallazgo constante, que característicamente oscila entre 1 y 2 gramos por 100 ml; casos con tasas ligeras de hiperalbuminosis, entre 0,3 y 0,4 gramos por 100 ml, son atípicas del síndrome o deberían ser consideradas como ejemplos de “formas abortivas”. Esta interpretación fue corregida después por Wiederholt et al.¹³, quienes señalaron que con toda probabilidad los valores reportados por Guillain en gramos por 100 ml eran en realidad gramos por litro.

De acuerdo con el autor francés, otros criterios diagnósticos obligados serían la abolición de los reflejos tendinosos y un curso clínico favorable; de hecho, él consideró que dos casos fatales reportados previamente “no pertenecían a este grupo sindrómico”. Finalmente, Guillain interpretó que la parálisis de Landry y la PFA son entidades diferentes del SGB. Sus propuestas tuvieron una indudable repercusión en la literatura francesa durante varias décadas¹⁴.

Entran en escena los estudios clínico-patológicos

La nosología del SGB va dar un vuelco con los estudios clínico-patológicos efectuados entre las décadas de los 40 y los 60 del pasado siglo, antes de que se hubieran introducido los modernos estudios de conducción nerviosa (ECN) en la práctica clínica. Analizaremos la cuestión cronológicamente.

1. Síndrome de Landry-Guillain-Barré: el trabajo pionero de Haymaker y Kernohan

En un trabajo de 82 páginas con 225 referencias, Haymaker y Kernohan llevaron a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre el SGB, la parálisis de Landry y la PFA, describiendo el estudio clínico-patológico de 50 casos fatales de SGB, 32 de ellos fallecidos entre los días 2 y 10 del inicio sintomático¹⁵. El material anatómico de estos casos, fijado en formol, fue recibido en el Instituto de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos (Washington D. C.) en el transcurso de la Segunda Guerra Mundial. Por primera vez en la literatura, SGB, parálisis de Landry y PFA fueron considerados una y única categoría nosológica. De hecho, el nombre de Landry figura en el título del trabajo, lo cual se topó con una rotunda

oposición en la literatura francesa, llegándose a afirmar que “esta terminología aparecida después del trabajo de Haymaker y Kernohan es errónea, y le hace perder a cada epónimo su significado”¹⁴; fallida apostilla, porque será el criterio de los autores norteamericanos el que prevalezca en la literatura.

Haymaker y Kernohan revisaron la trascendencia de la hiperproteíorraquia, como había propuesto Guillain, y astutamente indicaron que la tasa de proteínas en el LCR puede ser normal al comienzo de la enfermedad para elevarse en estadios posteriores del curso clínico¹⁵. Además, hicieron el siguiente comentario: “Si nos adherimos a los estrictos criterios de Guillain, estaríamos obligados a desestimar muchos casos publicados bajo la designación de síndrome de Guillain-Barré”. En relación con la mortalidad, los autores reproducen una cita textual del propio Guillain (simposio sobre el SGB celebrado en Bruselas en 1938), según la cual su síndrome puede ser fatal, lo cual da pie a otro oportuno aserto: “Una concesión que parece haber sido soslayada por muchos autores subsiguientes”.

En esta serie las alteraciones anatomopatológicas se encontraron siempre en el sistema nervioso periférico (SNP)¹⁵. Partiendo de los 32 estudios histopatológicos efectuados en la fase temprana de la enfermedad, hicieron una descripción magistral de la topografía y evolución de las lesiones observadas, que resumimos a continuación:

Globalmente, las lesiones más prominentes estaban situadas en la región donde las raíces raquídeas anteriores y posteriores se unen para formar los nervios espinales. El edema de la parte más proximal del sistema nervioso periférico constituyó el único hallazgo significativo en los tres primeros días de enfermedad. Al cuarto día, se observó ligera hinchazón e irregularidad de las vainas de mielina, y al quinto, clara desintegración de la mielina e hinchazón de los cilindroejes. En el noveno día unos pocos linfocitos inician su aparición, en el undécimo, los macrófagos, y en el decimotercero hay proliferación de las células de Schwann [...] Las alteraciones más acusadas fueron observadas en los casos de duración más prolongada, a saber, 46 días [...] En todos los casos en los que había suficiente material disponible, los cambios degenerativos, decididamente focales en estadios iniciales del síndrome, estaban concentrados en la región de los nervios espinales, extendiéndose proximalmente y distalmente a cortas distancias [...] Cuando

los síntomas motores eran los más prominentes las lesiones tendían a predominar en las raíces anteriores, y cuando había marcada hipoestesia acompañando a la parálisis las lesiones estaban presentes, tanto en las raíces anteriores como en las posteriores.

Dado que los linfocitos tendían a incrementar en número con el transcurso de la enfermedad, su presencia fue interpretada como parte de un proceso reparativo; de hecho, el síndrome se caracterizó como una “polirradiculoneuropatía”, en la cual tanto la hiperproteíorraquia como una casual y ligera pleocitosis licuoral fueron consideradas hallazgos incidentales. En las neuronas motoras de la médula espinal y en las neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos se observó cromatólisis central; la figura 1 muestra tales hallazgos en uno de nuestros estudios patológicos¹⁶.

En síntesis, la contribución de Haymaker y Kernohan cabe considerarla una *magnum opus* en el terreno del SGB por varios motivos^{15,17}: 1) clarificó las fronteras nosológicas del síndrome, contradiciendo con firmes argumentos al propio Guillain en ciertas de sus propuestas diagnósticas; 2) situó la patología en el SNP, definiendo la cronología lesional; 3) estableció que el hallazgo patológico primigenio es el edema endoneural que predomina en los nervios espinales, concepto esencial para entender los mecanismos fisiopatológicos que operan en la fase precoz del síndrome (*vide infra*); 4) demostró por primera vez que hay desmielinización; y 5) la tardía detección de los infiltrados inflamatorios justifica que fueran erróneamente interpretados como un fenómeno reparativo; conviene recordar, sin embargo, que la visualización de células inflamatorias requiere a menudo el uso de inmunotinción o de secciones plásticas, que en 1949 no estaban disponibles para la rutina anatomopatológica¹⁸.

2. Confirmación de la relevancia patológica del edema inflamatorio

En 1955, Krücke describió un detallado estudio histopatológico en siete autopsias de enfermos de SGB fatal (3 infantes y 4 adultos)¹⁹. El material histológico comprendió el sistema nervioso central y nervios periféricos, incluyendo troncos nerviosos proximales y distales, y ganglios simpáticos (figura 2A). En un caso fallecido a las 24 horas del inicio se observaron infiltrados inflamatorios endoneurales, que eran más prominentes en otro caso fallecido al tercer día. El edema endoneural

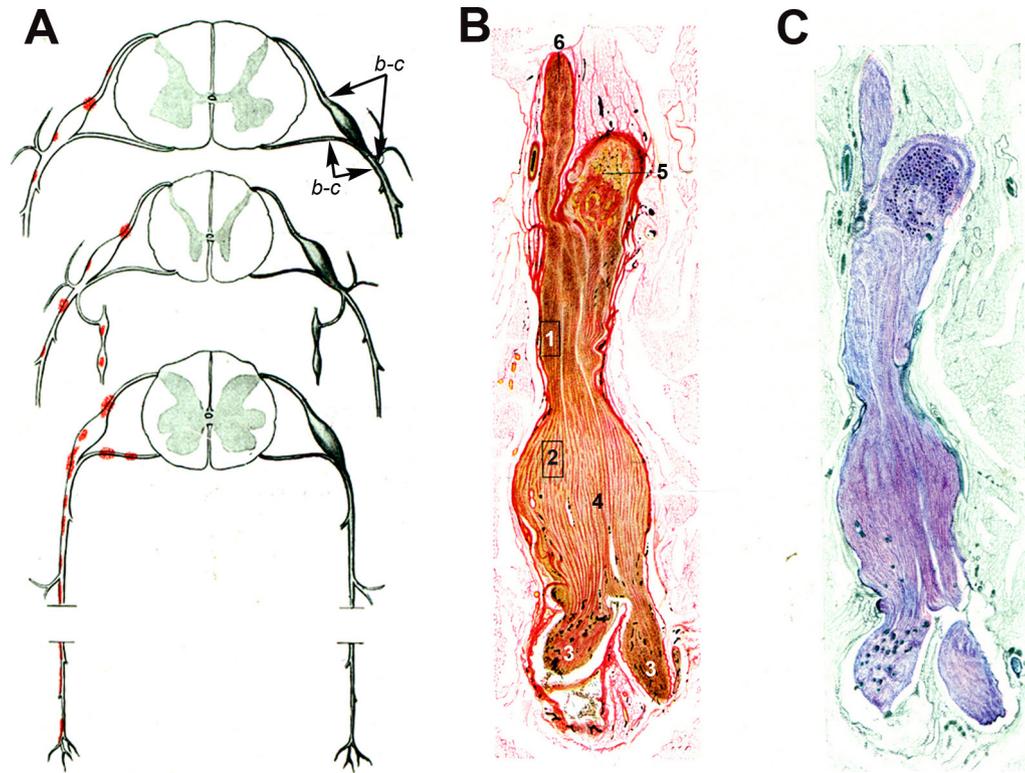


Figura 2. Reproducción con mínimas modificaciones de las figuras 65 a 67 en el trabajo de Krücke¹⁹. A) Diagrama de la topografía lesional en el síndrome de Guillain-Barré (de arriba a abajo, niveles cervical, dorsal y lumbar). Las lesiones (punteados rojos) recaen sobre todo en los troncos nerviosos proximales, que incluyen raíces raquídeas ventrales y dorsales, ganglios raquídeos, ganglios simpáticos, y ramos ventrales de los nervios espinales. Hemos mantenido las indicaciones *b-c*, que el autor utilizó para indicar la localización de sus figuras 65, 66 (aquí, B y C) y 67 (no reproducida). B) Sección longitudinal de un segmento de nervio entre la raíz raquídea ventral y el nervio espinal, procedente de un paciente con SGB fallecido el día 18 de curso clínico. Hemos mantenido la numeración original: (1 y 2) áreas ilustradas por Krücke en otras figuras demostrando un extenso “edema endoneural mucoso” (entiéndase inflamatorio); (3) ramos del nervio espinal (indudablemente, ramo ventral y ramo dorsal); (4) dilatación fusiforme del nervio espinal; (5) ganglio raquídeo; y (6) raíz raquídea anterior (Van Gieson, aumento no especificado). C) Otra sección longitudinal al mismo nivel en la que se observa una coloración púrpura de la dilatación fusiforme del nervio espinal (cresil violeta).

iba sistemáticamente acompañado de infiltrados celulares; no habiendo observado exudados serosos puros, como los describieran Haymaker y Kernohan, el autor interpretó que el edema es una parte integral del proceso inflamatorio. La desmielinización de los nervios fue más acusada a partir del día 14. En etapas precoces del síndrome las lesiones eran focales, predominando en los troncos nerviosos proximales, particularmente en los nervios espinales donde el edema era tan voluminoso como para ser detectado a simple vista (figura 2B,C).

Krücke describió, en fin, infiltrados inflamatorios en los ganglios simpáticos que a su entender justificarían los síntomas vegetativos que ocurren en la enfermedad.

3. Luces y sombras en el celeberrimo trabajo de Asbury

En 1969, Asbury, Arnason y Adams publicaron un estudio clínico-patológico en 19 pacientes de SGB, en cinco de los cuales la muerte ocurrió dentro de los nueve días del inicio sintomático²⁰. En esta serie todavía no había ECN. Se demostró que el substrato neuropatológico de la enfermedad es un infiltrado inflamatorio mononuclear perivenular con desmielinización como lesión predominante de las fibras nerviosas. Según los autores, todos los niveles del sistema nervioso periférico serían vulnerables, incluyendo raíces anteriores y posteriores, troncos nerviosos proximales y distales, ramillos nerviosos terminales y nervios y ganglios simpáticos.

Contrariamente a lo descrito por Haymaker y Kernohan, no se identificó un estadio de edema inflamatorio, ni macroscópica ni microscópicamente; su bibliografía incluye el artículo de Krücke¹⁹, pero no hay alusión a su irrefutable imagen del edema inflamatorio (figura 2B,C). Asbury et al. argumentaron que el énfasis en la patología radicular indudablemente se debía al hecho de que en la mesa de autopsia se toman muestras de las raíces raquídeas con más frecuencia que de segmentos nerviosos más distantes. Este influyente trabajo fue decisivo para que la cuestión del edema inflamatorio de los nervios espinales en la fase precoz del SGB fuera soslayado durante décadas, lo cual, como veremos más adelante, ha resultado ser un flagrante error.

Asbury et al.²⁰ afirmaron que ningún nivel o parte del SNP está exento de daño en el SGB. Aunque tal noción es probablemente cierta en estadios avanzados de la enfermedad²¹, merece la pena señalar que en dos de sus casos (números 2 y 3) con semiología motora pura, las lesiones predominaban en las raíces anteriores, con mínima afectación de troncos nerviosos más distantes. En el caso 2, por añadidura, un hallazgo destacable en las preparaciones de las raíces lumbares, teñidas con sales de plata, fue la presencia de “axones interrumpidos con prominentes bulbos de retracción”; pertinentemente, tal hallazgo se correlacionó con la intensa inflamación observada, incluyendo la presencia de leucocitos polinucleares. Este paciente, que había tenido un cuadro gripal 10 días antes del ingreso, probablemente represente la primera descripción de AMAN (*vide infra*). Además, los autores fueron los primeros en reconocer que la presencia de patología axonal en el SGB dependía del grado de destrucción del parénquima nervioso.

Asbury et al.²⁰ subrayaron la similitud entre la patología de la neuritis autoinmune experimental (NAE) y el SGB, lo cual ha sido una inestimable contribución para comprender los mecanismos fisiopatológicos que operan en este. Actualmente la NAE se considera modelo animal del SGB²².

En síntesis, Asbury et al.²⁰ aportaron muchas luces a la nosología del SGB, pero también un enorme sombrero en relación con el edema endoneural en la parte distal de las raíces raquídeas, al argumentar que “nosotros

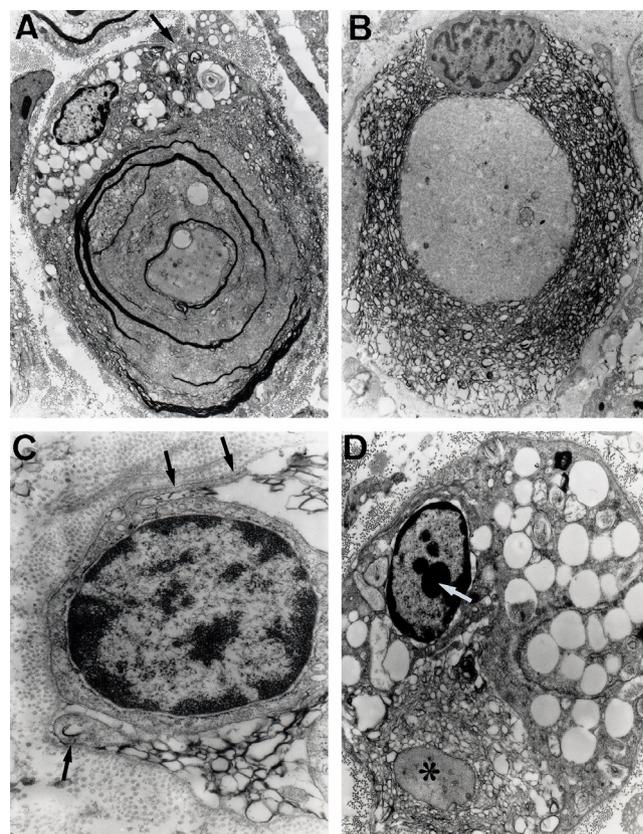


Figura 3. Secciones transversas ultrafinas de la raíz ventral L5 en un paciente de AIDP. A) Obsérvese la presencia de un macrófago intratubo removiendo la mielina que exhibe degeneración vacuolar; la flecha señala el punto de entrada del macrófago a través de la lámina basal de la célula de Schwann; el axón está preservado (aumento original $\times 6200$). B) Fibra con avanzada disolución vacuolar de la mielina. Nótese la presencia de un linfocito intratubo; el axón tiene una apariencia normal (aumento original $\times 6200$). C) Detalle de otro linfocito intratubo con filopodios (flechas) que se prologan hasta la mielina degenerada (aumento original $\times 20\,000$). D) Fibra en avanzado estado de desmielinización con un núcleo apoptótico, presumiblemente perteneciente a una célula de Schwann, que exhibe masas de cromatina condensada (flecha); el axón aparece señalado por el asterisco (aumento original $\times 5000$). Tomado de Berciano et al.²⁶.

no observamos evidencia de esto en nuestro material. Quizás esto sea debido a que nuestros criterios para aceptar la presencia de edema difieran de los que tienen otros”.

4. Primeros estudios ultraestructurales: desmielinización mediada por macrófagos

Los estudios iniciales de microscopía electrónica corroboraron la naturaleza desmielinizante primaria del SGB²³⁻²⁵. De acuerdo con Wiśniewski et al.²³, las

alteraciones ultraestructurales se pueden resumir del siguiente modo: 1) destrucción de la mielina sin daño axonal; 2) disolución vacuolar de la mielina asociada a la entrada de macrófagos en el tubo neural, que ilustramos en la figura 3, tomada de uno de nuestros estudios²⁶; y 3) fagocitosis de la mielina por los macrófagos. En la actualidad esta forma clásica desmielinizante se designa con la sigla de AIDP.

5. Identificación de una forma axonal del síndrome de Guillain-Barré: ¿axonal o pseudoaxonal?

En 1986, Feasby et al.²⁷ describieron el caso de cinco enfermos de SGB con un cuadro clínico grave y nervios no excitables eléctricamente. Un paciente (caso 1) falleció, y tres de los cuatro supervivientes tuvieron mala recuperación. La pérdida de excitabilidad nerviosa, registrada al tercer día del inicio en el caso 1 y al segundo día en el caso 4, fue atribuida a degeneración axonal, tanto en el trabajo original como en otros posteriores del propio Feasby^{28,29}. A nuestro entender, esta interpretación es cuestionable, dado que en la degeneración walleriana traumática las respuestas motoras están reducidas en un 50% entre el tercer y quinto día postrauma, detectándose respuestas eléctricas hasta el noveno día³⁰. Nuestras discrepancias no se quedan aquí, sino que alcanzan también a la interpretación de los hallazgos histopatológicos^{18,31,32}. Veámoslo con cierto detalle a continuación.

El caso fatal era el de una mujer de 64 años que se presentó con parálisis ascendente y parestesias, ocurridas en el plazo de varias horas²⁷. La exploración reveló tetraplejía arrefléxica y parálisis bulbar, que hicieron necesaria la ventilación mecánica. La muerte sobrevino en el día 28 de curso clínico. En la autopsia se estudió el sistema nervioso central, raíces nerviosas y nervios periféricos, para cuyo examen histopatológico se usaron técnicas convencionales, secciones semifinas y ultrafinas y fibras separadas. Los hallazgos patológicos se resumen como sigue: “Degeneración axonal acusada de las raíces raquídeas y nervios distales sin inflamación ni desmielinización”. Pese a todo, los autores señalan la frecuente presencia de macrófagos que contenían restos de mielina, si bien con escasos linfocitos endoneurales y sin infiltración perivascular. Señalan que el edema endoneural era mínimo, pero al revisar su figura 3, correspondiente a una sección semifina del nervio peroneal profundo, se observa un claro fenómeno de espaciamiento de las fibras mielinizadas probablemente

debido al edema endoneural, que es prominente en la región subperineural (parte inferior de la figura). Además, hay también edema intersticial en las raíces lumbares (*vide infra*). En el estudio de fibras separadas, realizado en el nervio peroneal profundo pero no en las raíces lumbares, la lesión predominante fue la degeneración axonal.

En 1993 nosotros describimos el caso de un paciente con SGB motor puro que falleció en el día 29 de curso clínico, cuyo examen necrópsico demostró desmielinización de las raíces ventrales con degeneración axonal secundaria (figura 4)³¹. Comparamos entonces nuestros hallazgos histológicos con los descritos por Feasby et al.²⁷, concluyendo del siguiente modo:

Hemos observado, sin embargo, una clara similitud entre nuestros hallazgos patológicos y los ilustrados en el trabajo de Feasby (*cf.* nuestra figura 3 y su figura 2). Ciertamente, sin el estudio de fibras separadas, de secciones semifinas longitudinales y transversas y del uso de imágenes ultraestructurales hubiéramos soslayado la relevancia de las lesiones des- y remielinizantes. De hecho, el 24% de las fibras separadas de la raíz L5 ventral exhibió des- y remielinización (ver figura 4D), y este porcentaje podría haber sido substancialmente mayor en los primeros días de la enfermedad, si asumimos que la desmielinización primaria precede a la degeneración axonal.

Estas imágenes histológicas comparativas se reproducen en la figura 5, donde se observará que en el material de Feasby, junto a la degeneración axonal activa, hay también frecuentes fibras con disolución vacuolar de la mielina, que ya por entonces se sabía que es un rasgo de desmielinización primaria²³⁻²⁵. Consecuentemente, en relación con el caso 1 de Feasby, surge la interrogante de si la degeneración axonal radicular observada debe ser catalogada como primaria o secundaria a la desmielinización. Aunque no haya una respuesta definitiva, hoy sabemos que la patología axonal en el SGB puede ser el mero resultado de un proceso de desmielinización inflamatoria en troncos nerviosos proximales con degeneración walleriana secundaria (SGB pseudoaxonal)^{18,33}.

6. Más sobre el síndrome de Guillain-Barré axonal: el preludeo de una nueva era nosológica

En 1990, Yuki et al.³⁴ describían el caso de dos pacientes con SGB motor puro, que tenían el antecedente de enteritis

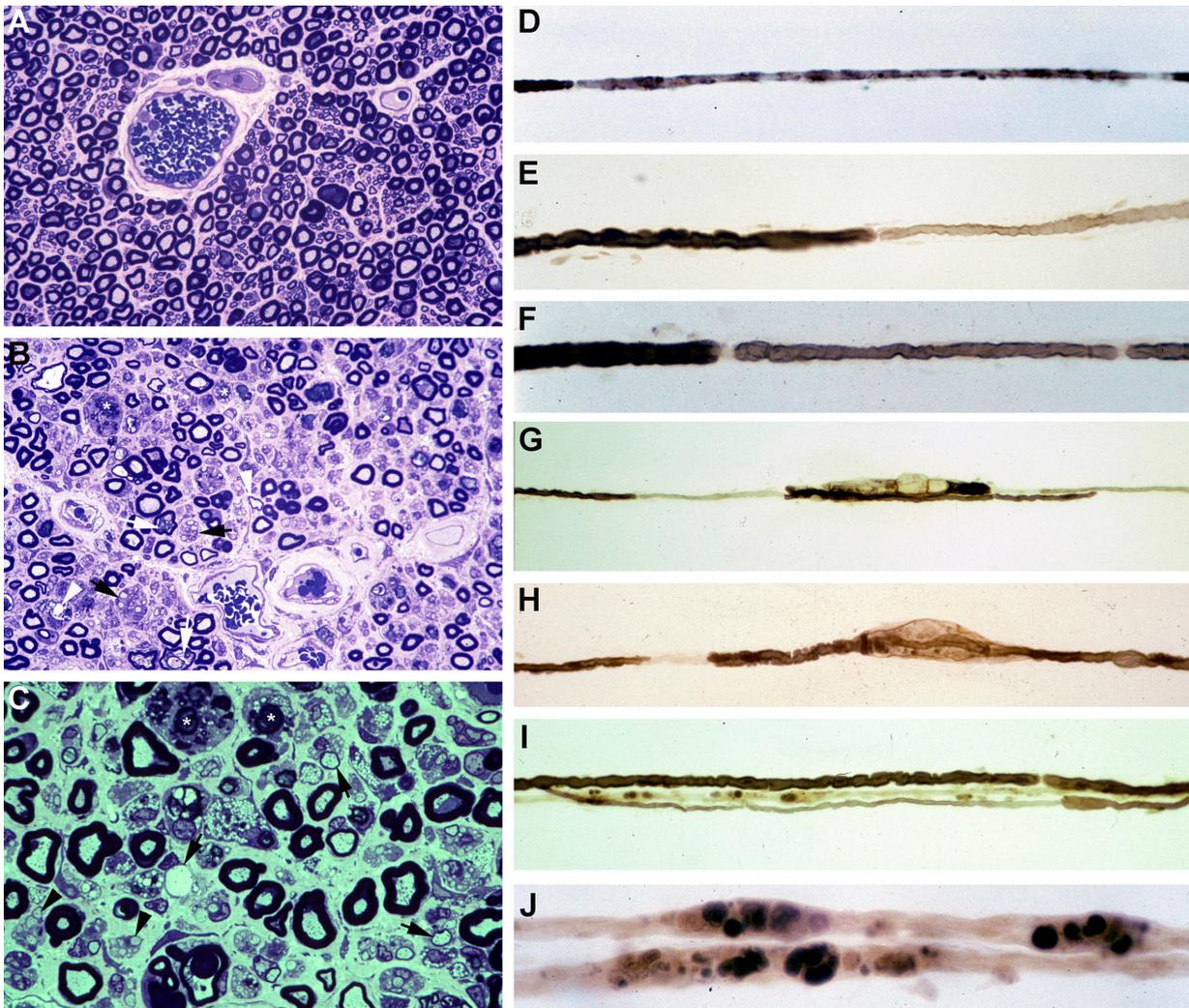


Figura 4. Patología en el SGB motor puro. A) Sección semifina de raíz L5 dorsal en la que hay preservación de fibras mielínicas (azul de toluidina; aumento original $\times 400$). B) Por el contrario, en este semifino de la raíz L5 ventral obsérvese una clara disminución de la densidad de fibras mielinizadas, presencia de macrófagos cargados de gotitas lipídicas, edema endoneural, fibras con disolución vacuolar de la mielina (flechas blancas), fibras desmielinizadas o remielinizadas (puntas de flecha blancas), fibras con colapso de la mielina, lo cual es indicativo de degeneración axonal activa (asteriscos), y racimos regenerativos (flechas negras) (azul de toluidina; aumento original $\times 400$). C) A mayor aumento, en este semifino de la raíz L5 ventral hay numerosos macrófagos cargados de gotitas lipídicas, edema endoneural, fibras des- o remielinizadas (flechas negras), fibras con colapso de la mielina (asteriscos blancos) y racimos regenerativos (puntas de flecha negras). Partiendo de estas imágenes no es fácil establecer si la patología es primariamente axonal o desmielinizante. Para clarificar la cuestión llevamos a cabo un estudio de fibras separadas en la raíz L5 ventral (D-J), que demostró los siguientes hallazgos: desmielinización internodal completa (D); remielinización internodal completa (E, F); desmielinización paranodal con disolución vesiculovacuolar de la mielina (G, H); a veces conjuntos de fibras con morfología variable (I) que aquí incluye una fibra normal (la superior), otra con degeneración axonal (la de en medio) y una tercera des-/remielinizada (la inferior); y fibras con ovoides lineares de material osmiofílico característicos de la degeneración axonal activa (J). Dado que un 24% de las fibras separadas exhibía una des-/ remielinización internodal completa, interpretamos que estábamos ante una patología desmielinizante primaria con degeneración axonal secundaria. Tomado de Berciano et al.³¹

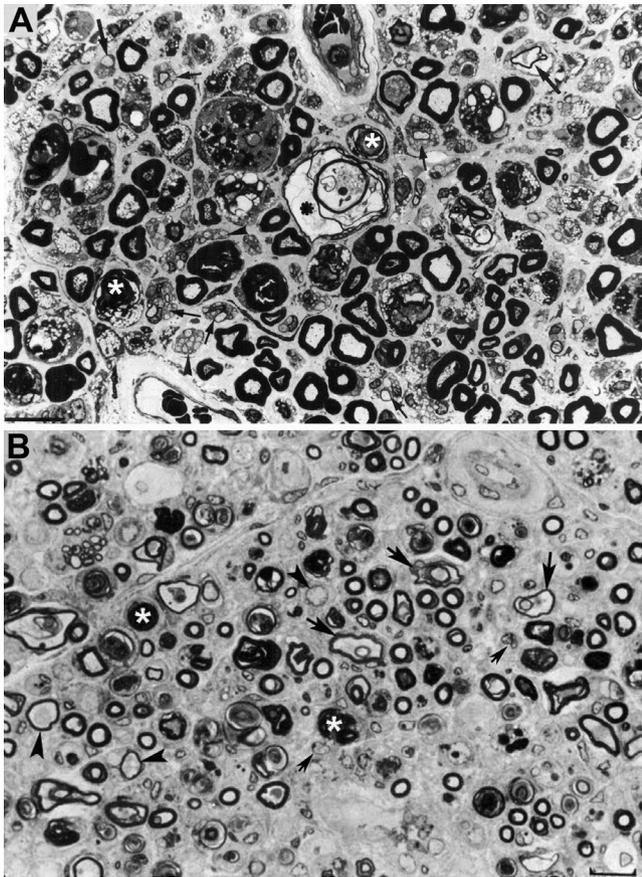


Figura 5. Composición de la figura 3 de Berciano et al.³¹ (A) y la figura 2 de Feasby et al.²⁷ (B), ambas correspondientes a secciones semifinas transversas de raíces raquídeas ventrales lumbares. A) Manteniendo los recursos gráficos originales, obsérvese la presencia de numerosos macrófagos endoneurales repletos de gotitas de grasa, a veces rodeando a fibras con colapso de la mielina (asteriscos blancos) o dentro de tubos neurales totalmente desestructurados. Se observan también racimos regenerativos que contienen ya axones no mielinizados (puntas de flecha) o bien una mezcla de axones finamente mielinizados o carentes de mielina (flechas pequeñas), y ocasionales fibras más gruesas con axones des- o remielinizados (flechas grandes). En el centro de la imagen hay una fibra con disolución vesiculovacuolar de la mielina (asterisco negro); esta lesión queda mejor documentada en el estudio de fibras separadas de la figura 4 (azul de toulidina; barra = 19 μ m). B) En la leyenda original de esta figura, sin recursos gráficos, los autores escriben lo siguiente: “sección transversa que muestra acusada degeneración axonal”. Nuestra lectura coincide con la de los autores, porque efectivamente hay numerosos axones con colapso de la mielina (asteriscos blancos), lo cual es indicativo de degeneración axonal aguda. Obsérvese además la presencia de fibras con mielina excesivamente fina para el diámetro axonal (puntas de flecha) y fibras que exhiben degeneración vacuolar de la mielina (flechas), todo ello sugestivo de des-/remielinización; hay también de racimos regenerativos. A nuestro entender en el intersticio endoneural se identificaban células inflamatorias mononucleares, cuya presencia se hubiera valorado mejor mediante técnicas inmunocitoquímicas; nótese también la presencia de edema intersticial. Aunque la disolución vesicular de la mielina puede ser un artefacto post mortem, en nuestro material se observó solo en L5A (lesionada) y no en L5P (indemne) (ver figura anterior), un hecho que apoya su valor morfológico como signo de desmielinización. Además, la degeneración vesicular de la mielina en la AIDP es el signo más precoz, presente incluso cuando todavía no hay macrófagos en el tubo neural, lo cual sugiere que es la expresión de la formación del complejo de ataque a membrana por activación de la cascada del complemento¹⁸. Reproducida con el permiso editorial de Brain (barra = 20 μ m). Tomado de Berciano et al.^{18,32}.

por *Campylobacter jejuni*. El estudio neurofisiológico en ambos casos demostró un patrón axonal en los nervios motores explorados. Se detectaron altos títulos de anticuerpos IgG frente al gangliósido GM1. Aceptando como modelo de SGB axonal lo descrito por Feasby, los autores concluyeron que sus casos representan un subgrupo de dicho síndrome, caracterizado por una polineuropatía axonal aguda que sigue a una infección por *Campylobacter jejuni* asociada a anticuerpos anti-GM1.

Bajo la rúbrica de síndrome de parálisis flácida aguda del norte de China, en 1991 McKhann et al.³⁵ describieron el caso de 36 enfermos con una parálisis ascendente aguda y arreflexia, que procedían de áreas rurales, con edades comprendidas entre 15 meses y 37 años (mediana de 7 años), y que habían sido atendidos en el espacio de dos semanas en agosto de 1990. Un tercio de los casos precisó apoyo respiratorio. En el 47% de los casos había habido pródromo infeccioso. Junto a la semiología motora, “muchos pacientes tenían dolor y rigidez de nuca y espalda; el padre de un enfermo dijo que su hijo parecía tener una barra en la espalda” (la figura 1 de este trabajo es la impresionante fotografía de un paciente con parálisis de la musculatura flexora cervical y rigidez de nuca). Hubo recuperación en la mayoría de los casos. Los estudios neurofisiológicos demostraron una acusada caída de amplitud de los potenciales de acción motores compuestos (PAMC) distales, con velocidades de conducción motora (VCM) preservadas. En el 42% de los casos se detectó disociación albuminocitológica en el LCR. Se concluyó que este síndrome paralítico, diferente del SGB salvo en un caso, puede ser causado por un trastorno reversible del terminal motor o de las neuronas motoras espinales.

Dos años después de la descripción de la parálisis flácida aguda del norte de China, McKhann et al.³⁶ amplían su serie a 90 enfermos reportando su substrato neuropatológico a partir del estudio necrópsico de 10 casos fatales con los siguientes resultados: en cinco casos hubo degeneración walleriana no inflamatoria de las fibras motoras, que fueron designados como AMAN, en tres las lesiones eran las propias de la AIDP y en dos casos no se observaron lesiones. En estadios precoces del curso clínico, se detectó ahora una serología positiva frente a *Campylobacter jejuni* en la mayoría de sus pacientes. A destacar que en AMAN la patología axonal se describe como sigue:

El hallazgo patológico mayor fue una extensa degeneración de las raíces raquídeas motoras y de las fibras motoras en los nervios periféricos. La intensidad era variable. En casos graves, la localización más proximal de las lesiones estaba en las raíces ventrales; la proporción de fibras degeneradas incrementaba distalmente hacia la salida de la raíz de la duramadre. A este nivel el 80% de las fibras estaban degeneradas. A su salida de la médula espinal las raíces ventrales estaban indemnes.

Así pues, el máximo acento de las lesiones vuelve a recaer donde la raíz ventral va a convertirse en nervio espinal, es decir, donde tanto Haymaker como Krücke lo habían descrito anteriormente.

Posteriormente, el grupo de Griffin (Johns Hopkins University) y sus colaboradores de China describieron estudios neuropatológicos adicionales en 12 casos fatales de parálisis flácida aguda del norte de China, clasificados del siguiente modo³⁷⁻⁴³: tres casos de AMAN, tres de AMSAN, tres de AIDP y los tres restantes con patología mínima. AMSAN fue considerada una entidad similar a la originalmente descrita como forma axonal del SGB²⁷. Junto a la serología positiva frente a *Campylobacter jejuni*, ahora se describe la frecuente detección de anticuerpos anti-GM1. Un hallazgo prominente en los patrones axonales de esta serie fue la temprana presencia de macrófagos en el espacio periaxonal que rodeaban o desplazaban el axón, pero con integridad de la capa de mielina. En la región adaxonal en AMAN/AMSAN y en la abaxonal de la célula de Schwann en AIDP se describe la presencia de IgG y de complemento C3d y C5b-9, que forman el complejo de ataque a la membrana. Los autores sugirieron que la AMAN es un trastorno mediado por anticuerpos y complemento, cuyos epítomos gangliosídicos están emplazados en el axolema nodal e internodal⁴⁴. Esta noción fue el punto de partida para crear una nueva categoría nosológica designada como nodo-paranodopatía, que abarca un grupo de neuropatías, tanto agudas como crónicas, asociadas a anticuerpos frente a epítomos nodales/paranodales, cuyo mecanismo fisiopatológico común es la disfunción o disrupción del nodo de Ranvier⁴⁵.

En la literatura se ha aceptado que AMAN y AMSAN son modelos prototípicos de axonopatía aguda no inflamatoria. Esto debería llamar a la prudencia, dado que el propio Griffin en su trabajo sobre AMSAN escribió lo siguiente⁴⁰: “Estrictamente hablando estos casos no

son ni *no desmielinizantes* ni *no inflamatorios*, sino más bien predominantemente axonales y mínimamente inflamatorios”. En todo caso, ¿cómo explicar una axonopatía primaria cuya máxima expresión se sitúa en los nervios espinales? Trataremos de resolver el enigma más adelante.

7. Patología en los segmentos nerviosos distales: ¿terminales o preterminales?

Antes de abordar esta cuestión, nos ha parecido pertinente un breve recordatorio de la anatomía microscópica del SNP, que veremos es necesaria para interpretar los mecanismos que operan en la semiología del SGB. Las raíces raquídeas en su trayecto subaracnoideo están rodeadas por una tenue envoltura aracnoidea de elevada complianza^{46,47}. A partir del ángulo subaracnoideo, las raíces ventrales y dorsales se juntan para formar los nervios espinales, estructuras mono- o bifasciculares donde la dura pasa a ser epineuro y la cobertura aracnoidea se transforma en perineuro⁴⁶. Los troncos nerviosos periféricos se hacen multifasciculares. Sus fascículos poseen perineuro; todos ellos están rodeados por el epineuro. Tales troncos nerviosos tienen una baja complianza, pero a cambio de ello ejercen un papel protector mecánico para las fibras nerviosas. Al alcanzar el músculo, los ramos nerviosos intramusculares modifican su textura⁴⁸: constan fibras mielínicas y fibras amielínicas rodeadas de células de Schwann con sus membranas basales, y más periféricamente el perineuro queda reducido a una envoltura de tres o cuatro células aplanadas (epitelio perineural) que contienen membrana basal externa e interna, aunque esta es discontinua al tener interrupciones. Más externamente el epineuro queda reducido a dos o tres capas celulares carentes de membrana basal y unidas por haces longitudinales de colágena. Al aproximarse a la unión neuromuscular, las fibras mielínicas pierden su capa de mielina, adoptando la morfología propia del nodo de Ranvier; este axón terminal rodeado solo de la célula de Schwann con su membrana basal (glía sináptica) se adentra en la hendidura sináptica, donde la membrana basal schwanniana se funde con la basal del sarcolema. Un tenue epitelio perineural acompaña al terminal axonal hasta 1-1,5 micras de la unión neuromuscular; de este modo, la porción terminal de axón solo está separada del conectivo circundante por la glía perisináptica (para detalles, ver diagrama de la figura 6 en Saito y Zacks⁴⁸).

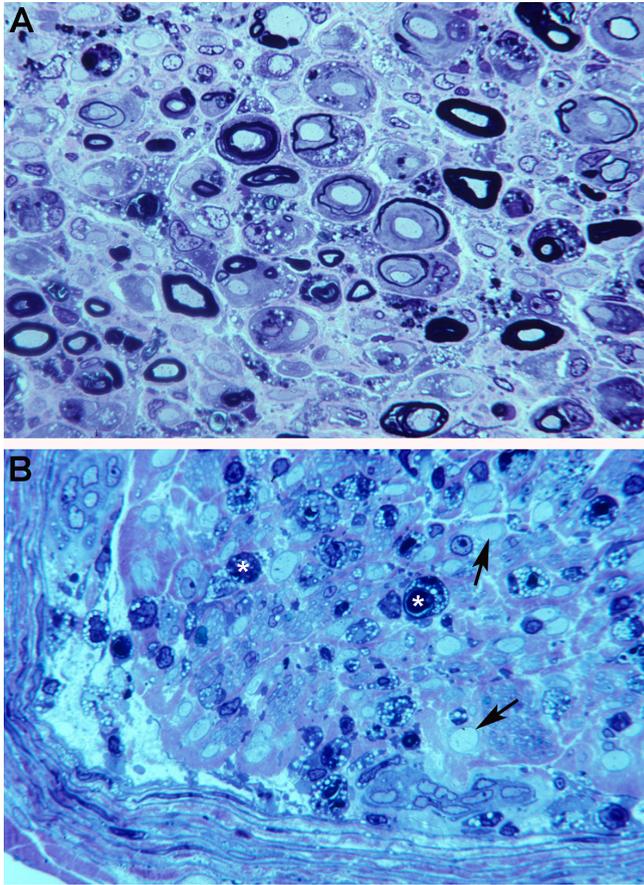


Figura 6. Patología en el síndrome de Guillain-Barré con pérdida de excitabilidad eléctrica temprana de los troncos nerviosos. A) Sección semifina de la raíz ventral de L5 donde se observa una desmielinización masiva, numerosos macrófagos cargados con gotitas de grasa y edema intersticial (azul de toluidina; aumento original $\times 630$). B) Sección semifina del nervio crural donde hay abundantes fibras con colapso de la mielina (asteriscos), lo cual es indicativo de degeneración axonal activa. Nótese también la presencia de axones desnudos (flechas) y la presencia de edema inflamatorio endoneural y subperineural (azul de toluidina; aumento original $\times 630$). Tomado de Berciano et al.²⁶.

El concepto de que en el SGB hay una afectación de los terminales nerviosos está profundamente arraigado en la literatura desde que así fuera propuesto por Asbury et al.²⁰. Implícitamente esto lleva aparejado una vulnerabilidad especial de la porción terminal de los axones, que dicho con propiedad es el axón presináptico con su glía perisináptica, esto es, un segmento de hasta 1,5 micras de longitud. No hay estudios histopatológicos de tal segmento nervioso, pero sí dos trabajos que abordan la patología de los ramos nerviosos distales, lo cual merece un breve análisis.

Hall et al.⁴⁹ estudiaron el caso de un paciente de 55 años con SGB fulminante que requirió ventilación mecánica. Al cuarto día el examen neurofisiológico demostró PAMC distales muy reducidos (0,12 mV en nervio mediano), con latencia motora distal (LMD) prolongada (10 ms), y VCM mínimamente reducida (46 m/s). Hubo lenta mejoría, siendo capaz de andar sin ayuda a los 252 días de evolución. Al decimosexto día de curso clínico, la biopsia de un ramo distal de nervio musculocutáneo izquierdo demostró acusado edema subperineural, infiltración macrófaga y axones desmielinizados. Interpretando que el material estudiado corresponde no al terminal axonal, sino a un ramo macroscópicamente distante del nervio musculocutáneo, la patología coincide plenamente con lo descrito por nosotros en la AIDP, aunque sin degeneración axonal secundaria (figura 6B). La acusada y temprana caída de amplitud de los PAMC con toda probabilidad se debió al edema con isquemia endoneural de los segmentos preterminales de nervio estudiado (la patogenicidad del edema se analiza más adelante).

Ho et al.³⁸ describieron un caso de AMAN en una enferma de 64 años con el antecedente de diarrea, que experimentó paresia ascendente hasta hacerle imposible la marcha, y arreflexia en exploraciones consecutivas. Había anticuerpos anti-GM1 en suero de clase IgG. Tratada con plasmaféresis, hubo una rápida recuperación. El estudio neurofisiológico al séptimo día demostró pérdida de la excitabilidad del nervio peroneal, y hallazgos similares en nervios mediano y cubital consistentes en moderada caída de los PAMC distales con LMD y VCM normales. Al decimosexto día se llevó a cabo una biopsia del músculo gemelo en el punto motor, visualizándose ramillos nerviosos intramusculares donde había fibras mielínicas con colapso de la mielina, fibras amielínicas normales, y aisladas fibras mielinizadas preservadas. En la inmunotinción combinando colinesterasa y PGP 9.5, se observó una denervación de las uniones neuromusculares. Los autores concluyeron que en la AMAN la parálisis puede ser el reflejo de “una degeneración de los terminales del nervio motor y de los axones intramusculares”. Cabe otra interpretación alternativa, a saber, que los hallazgos aquí descritos no sean sino la consecuencia de un proceso inflamatorio de ramos preterminales, ligeramente más proximales a los intramusculares, ya dotados de epi-perineuro, donde el edema actúa como exponemos en el siguiente apartado.

Argumentos en contra del papel patogénico de una patología en el axón motor terminal (terminal presináptico) es la ausencia de alteraciones en el *jitter* obtenido mediante estimulación axonal, tanto en la AIDP como en la AMAN⁵⁰.

8. Papel patogénico del perineuro en la degeneración axonal

La relevancia patogénica del perineuro, probada en la NAE, surgió de estudios clínico-patológicos llevados a cabo por nuestro grupo. Veámoslo resumidamente a continuación.

En un paciente con AIDP fulminante, cuyas exploraciones neurofisiológicas consecutivas (días 3, 10 y 17 del curso clínico) habían demostrado pérdida universal de la excitabilidad de los nervios incluyendo la conducción mixta del mediano, el examen necrópsico (día 18) puso de manifiesto desmielinización inflamatoria pura de las raíces raquídeas y degeneración preferentemente axonal en troncos nerviosos más distantes (figura 6)²⁶. Nos planteamos entonces cómo explicar esta divergencia histopatológica. No habiendo nada similar en la patología humana, revisamos lo descrito en la NAE inducida con el componente P₂ de la mielina en la rata Lewis, que es un modelo reconocido de la AIDP⁵¹⁻⁵³. Con las dosis habituales de inmunógeno hay desmielinización inflamatoria uniforme del SNP, mientras que con dosis más altas el substrato patológico es comparable a lo observado por nosotros: desmielinización pura de las raíces raquídeas, y patología mixta, desmielinizante y axonal, en troncos nerviosos más distantes. Esta topografía lesional discordante se había correlacionado con un fenómeno *bystander* debido a que la reacción inflamatoria es más intensa con altas dosis de inmunógeno y en troncos nerviosos extradurales. Argumentamos que tal mecanismo no nos parecía aplicable para nuestro material, dado que el componente inflamatorio macrofágico era comparable en raíces y nervios más distantes (ver figura 6). Tras estudiar la anatomía microscópica del SNP⁴⁶, nos planteamos que la aparición de epi-perineuro a partir del ángulo subaracnoideo podría tener un papel patogénico en etapas tempranas de SGB. Para comprobar esta hipótesis era necesario comparar la patología de las raíces nerviosas, provistas de una tenue envoltura aracnoidea, y la de los nervios espinales provistos de epi-perineuro.

En sendos casos de SGB fatal con neurofisiología axonal de inicio, el estudio necrópsico demostró las alteraciones

propias de la AIDP, pero con una drástica modificación de la patología entre las raíces raquídeas y los nervios espinales: a este nivel la desmielinización inflamatoria iba acompañada de lesiones sugestivas de isquemia endoneural (figura 7)^{16,54}. Estos hallazgos no venían sino a corroborar la descripción primigenia de Haymaker y Kernohan¹⁵, según la cual la lesión inaugural sería el edema que predomina en los nervios espinales.

Hallazgos clínico-patológicos similares a los nuestros habían sido descritos por Kanda et al.⁵⁵ en un detalladísimo estudio histopatológico, que merece breve análisis. Un paciente de 47 años desarrolló una parálisis descendente fulminante requiriendo ventilación mecánica. El estudio neurofisiológico al cuarto día del inicio demostró PAMC atenuados con VCM normales en nervios mediano, cubital y peroneal. Los parámetros de conducción sensitiva de los nervios sural y mediano fueron normales. El paciente falleció al séptimo día del inicio. En la autopsia se observó una acusada desmielinización inflamatoria y edema endoneural con variable degeneración axonal asociada, que afectaba sobre todo a las porciones distales de las raíces raquídeas, y a los nervios espinales, que eran asiento de la patología más florida. Los troncos nerviosos periféricos (mediano en codo y muñeca, ciático en cadera y rodilla, sural en pantorrilla y tobillo, y vago en cuello) estaban relativamente preservados, salvo el vago y el mediano en su nivel más proximal.

En síntesis, los tres estudios clínico-patológicos recién revisados demuestran sin ambages que en estadios tempranos de la AIDP los resultados del examen neurofisiológico pueden ser indistinguibles de los del SGB axonal, y que la patología axonal sobreviene a veces como resultado del edema inflamatorio en los troncos nerviosos proximales.

Llegados a este punto, cabe preguntarse qué datos experimentales hay sobre el papel patogénico del edema inflamatorio y de la isquemia endoneural. Veámoslo a continuación. En un modelo de NAE inducida por linfocitos cooperadores sensibilizados frente al componente P₂ de la mielina, Izumo et al.⁵¹ describieron la cronología semiológica y de las lesiones del siguiente modo: 1) la enfermedad se inicia con flaccidez de la cola y parálisis de las patas traseras entre el día 3,5 y 4 postinoculación; 2) la primera alteración histológica es visible al cuarto día postinoculación, y está caracterizada por edema inflamatorio endoneural

y epineural; y 3) entre los días 7 y 9 postinoculación, aparición de desmielinización y degeneración axonal. Por entonces se estableció que en la NAE el edema puede ser patogénico cuando eleva críticamente la presión endoneural constriñendo los vasos sanguíneos transperineurales, todo lo cual causa fallo isquémico de la conducción, y eventualmente isquemia endoneural con la consiguiente degeneración axonal activa⁵⁶; en paralelo con lo aquí ilustrado (ver figura 6B), en la NAE inducida por el componente P₂ se habían descrito áreas centrofasciculares con degeneración axonal activa que son características de la isquemia endoneural⁵⁷ (ver figura 5 en la citada referencia).

En resumen, hay un evidente paralelismo entre SGB y NAE por lo que respecta al papel patogénico del perineuro en el desarrollo de isquemia endoneural.

9. La barrera hemato-endoneural dicta la topografía de las lesiones iniciales

El SNP está dotado de una barrera hemato-endoneural, que restringe el paso de mediadores solubles y de células del torrente sanguíneo al endoneuro⁵⁸. A tal fin, los capilares endoneurales son continuos, poseen células endoteliales selladas con uniones herméticas (*zonula occludens*), y están completamente rodeados de membrana basal y de pericitos con sus propias basales. Solo en los ganglios raquídeos hay capilares fenestrados con poros de 80-100 nanómetros. En sus estudios experimentales clásicos de permeabilidad vascular del SNP, usando albúmina marcada con isotiocianato de fluoresceína o azul de Evans, Olsson observó diferencias topográficas⁵⁹, a saber: 1) en las raíces raquídeas ventrales y dorsales había fluorescencia positiva, tanto dentro de los vasos sanguíneos como en el intersticio de sus fibras, fenómeno que se extendía hasta su unión con los nervios periféricos (nervios espinales); 2) la fluorescencia extravascular era muy evidente en los ganglios raquídeos; 3) en los troncos nerviosos periféricos la fluorescencia solo era visible en las luces vasculares; y 4) en el epi-perineuro había abundante fluorescencia tanto vascular como intersticial. Así, pues, la permeabilidad vascular del SNP es máxima en raíces raquídeas, nervios espinales y ganglios raquídeos. Los terminales nerviosos, rodeados tan solo de glía perisináptica, carecen de la interfaz hemato-endoneural característica de los troncos nerviosos intermedios, lo cual implica también una mayor permeabilidad⁴⁸, que probablemente se extienda a los ramos preterminales.

La topografía de la permeabilidad vascular endoneural se correlaciona con la distribución de edema inflamatorio inaugural en el SGB, que predomina en troncos nerviosos proximales. El corolario es que en los primeros días de curso clínico, el SGB podría ser considerado como un sistema tubular a presión excesiva capaz de causar disfunción de las fibras nerviosas en los segmentos más permeables poseedores de epi-perineuro, esto es, nervios espinales proximalmente y preterminales motores y sensitivos distalmente.

Estudios de conducción nerviosa: nuevas perspectivas clasificatorias

Los primeros ECN en el SGB se reportaron en las décadas de los 60 y 70^{60,61}. Pronto se estableció que las alteraciones neurofisiológicas se caracterizan por enlentecimiento de las velocidades de conducción nerviosa e incremento de las LMD, pero afectando también a segmentos proximales del SNP, si bien en fases tempranas del síndrome dichas alteraciones pueden estar ausentes⁶²⁻⁶⁴.

En 1985, Albers et al.⁶⁵ reportaron 180 ECN secuenciales en 70 pacientes de AIDP, observando que dentro de las 5 primeras semanas del inicio sintomático había criterios de desmielinización en el 87% de los casos, un patrón neurofisiológico indeterminado en el 10%, y degeneración axonal en el 3% restante. Estos autores introdujeron por primera vez un protocolo para el estudio neurofisiológico, así como los criterios diagnósticos de desmielinización en el SGB. Tras el descubrimiento del SGB axonal, se han sucedido varios trabajos redefiniendo los criterios para distinguir formas desmielinizantes y axonales del síndrome⁶⁶⁻⁷². Un reciente estudio prospectivo de 312 pacientes de SGB atendidos en un solo hospital de Bangladés, con un primer ECN efectuado dentro de las dos primeras semanas de curso clínico y otro secuencial en 189 de ellos, ha demostrado una evidente variabilidad diagnóstica en función de los criterios utilizados; así, por ejemplo, los porcentajes de SGB axonal se movieron entre el 44% y el 59% de los casos, mientras que los de AIDP lo hicieron entre el 4% y el 42%⁷³. El corolario es la necesidad de alcanzar criterios consensuados internacionalmente, que posibiliten una mayor fiabilidad diagnóstica.

Los trabajos pioneros de Asbury fueron determinantes para sentar las bases del diagnóstico del SGB, fundamentado en la semiología clínica y en los resultados del estudio neurofisiológico^{74,75}. Con la reciente

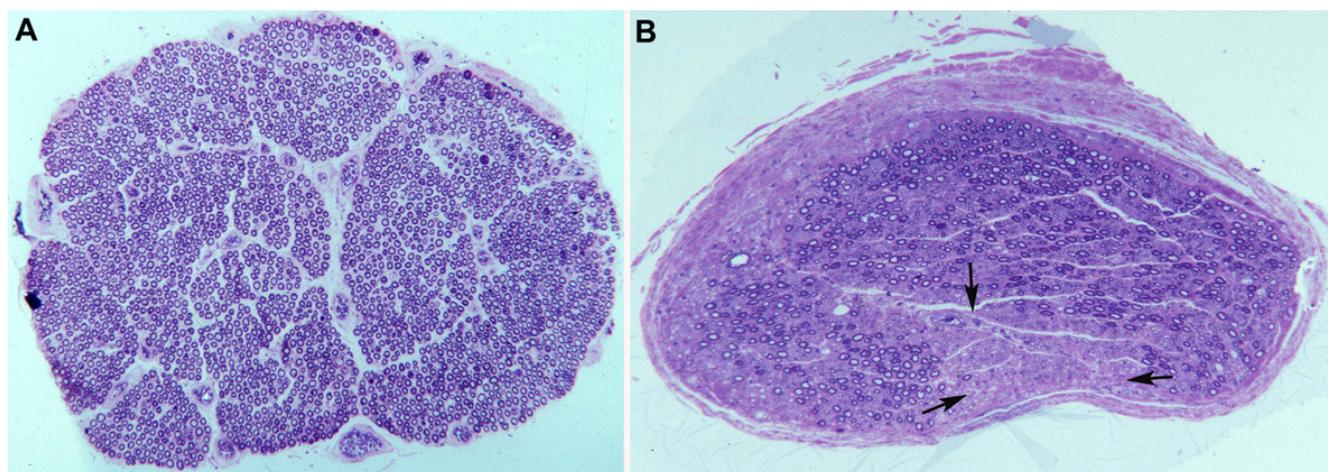


Figura 7. Hallazgos patológicos en un paciente con síndrome de Guillain-Barré fulminante que falleció 60 días después del inicio. Los estudios neurofisiológicos, efectuados en los días 4, 7 y 50, demostraron inicialmente velocidades de conducción motora normales con enlentecimiento posterior, progresiva atenuación de los potenciales de acción motores compuestos y denervación muscular difusa. A) Sección semifina completa de la raíz L5 ventral en la que hay preservación de la densidad de fibras miélicas; nótese la ausencia de perineuro (azul de toluidina; aumento original $\times 62$). B) Sección semifina completa del ramo ventral del tercer nervio lumbar donde se observa una reducción generalizada en la densidad de fibras miélicas y particularmente en la región subperineural; nótese también la presencia de un área en cuña (flechas) con pérdida casi completa de fibras miélicas, lo cual es hallazgo característico de la isquemia endoneural (azul de toluidina; aumento original $\times 62$). Tomado de Berciano et al.⁵⁴.

introducción de los criterios de Brighton, basados en datos clínico-neurofisiológicos y parámetros biológicos del LCR, se ha logrado un mayor grado de certidumbre diagnóstica⁷⁶.

Llegados a este punto y a partir de nuestras convicciones histopatológicas en torno al SGB, nos planteamos si los criterios clasificatorios en uso serían válidos para la fase muy precoz del SGB (≤ 4 días del inicio)⁷⁷. En una serie de 22 enfermos con SGB clásico y haciendo uso de los criterios electrofisiológicos optimizados de Uncini⁷², demostramos que la subdivisión en forma axonal o desmielinizante solo es posible en un 20% de los casos; para los restantes se detectó un patrón mixto (desmielinizante y axonal), equívoco o normal, siendo necesarios ECN secuenciales para una mejor categorización por subtipos^{78,79}. Así, pues, en etapas muy precoces del síndrome, los ECN permiten corroborar que estamos ante un trastorno del SNP en la mayoría de casos, si bien son relativamente inoperantes para discernir si tal trastorno es desmielinizante o axonal. En nuestra

experiencia, dos de las alteraciones electrofisiológicas tempranas más frecuentes fueron PAMC distales de reducida amplitud y la alteración o ausencia de las ondas F, todo lo cual se justifica por el fallo de conducción isquémico de los preterminales motores y de los nervios espinales, respectivamente. En un caso categorizado en última instancia como AIDP, el ECN secuencial demostró un bloqueo reversible de la conducción (figura 8) que, pese a ser considerado criterio de SGB axonal⁷², nuestros hallazgos sugieren que puede ser la mera expresión de edema regresivo en los preterminales motores^{79,80}, es decir, un signo neurofisiológico común para cualquier subtipo de SGB.

La recapitulación de lo anteriormente expuesto nos lleva a exponer las siguientes consideraciones:

— El SGB es una entidad inflamatoria cambiante en el tiempo y variable topográficamente, por lo que los resultados de un estudio particular, sea neurofisiológico o neuropatológico, no son sino instantáneas (*snapshots*) de un proceso sumamente dinámico⁸¹.

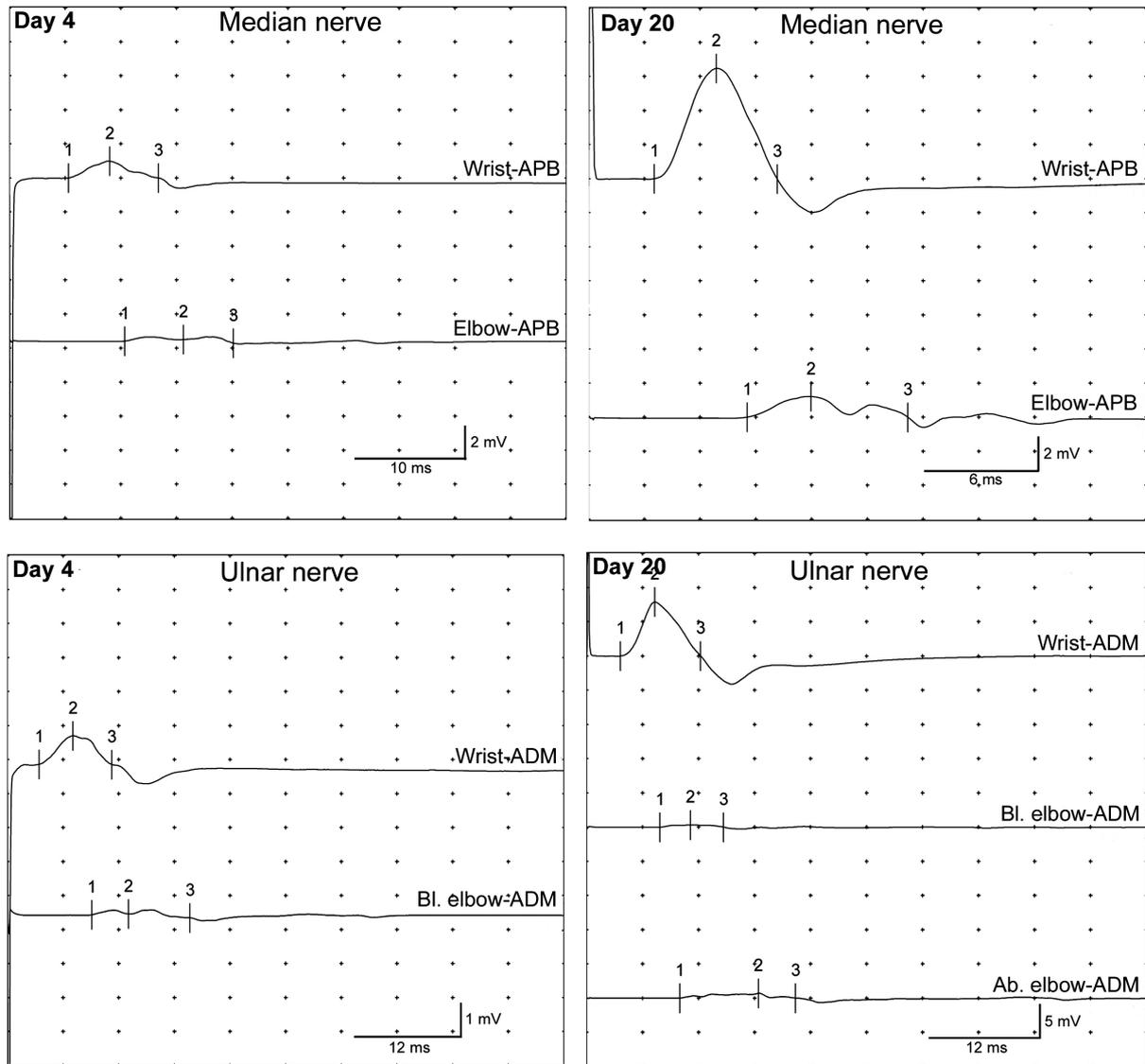


Figura 8. Estudios de conducción nerviosa consecutivos de los nervios mediano y cubital en un paciente de síndrome de Guillain-Barré, cuyo registro neurofisiológico inicial fue tipificado como patrón mixto, que evolucionó a desmielinizante. En el día 4 nótese una acusada atenuación de los potenciales de acción motores compuestos distales, aunque más acusada tras la estimulación en el codo; la latencia motora distal y la duración del potencial de acción motor compuesto son ligeramente patológicas para el nervio mediano, pero preservadas para el nervio cubital; las velocidades de conducción motora son normales en ambos nervios. En el día 20 obsérvese la normalización de las amplitudes de los potenciales de acción motores compuestos distales (+650% para el mediano y +987% para el cubital) con preservación o ligero aumento de sus duraciones, un hecho característico del bloqueo reversible de la conducción; no obstante, persiste la acusada atenuación de los potenciales de acción motores compuestos desde codo, lo cual indica un bloqueo de la conducción en los segmentos intermedios de ambos nervios persistente. En este segundo estudio de conducción nerviosa se detectó una caída de las velocidades de conducción motora, si bien con preservación de las latencias motoras distales. Tomado de Nedkova et al.⁷⁹.

— Las autopsias en la fase muy precoz del SGB demuestran que la lesión fundamental es el edema inflamatorio de troncos nerviosos proximales. En esta fase del síndrome, la parálisis ascendente a menudo ocurre sin alteraciones específicas en los ECN convencionales. En este contexto, ciertos exámenes neurofisiológicos especiales, tales como la estimulación de las raíces lumbares en la AIDP⁸² o la técnica de la triple estimulación en AMAN⁸³, han permitido detectar un bloqueo proximal que verosímilmente se sitúa en los nervios espinales. Veremos en el siguiente apartado que hay correlación entre estos hallazgos y las pruebas de imagen.

— Tanto en el SGB como en la NAE inducida por el componente P₂ puede haber una patología divergente: desmielinización pura de las raíces raquídeas intratecales y una combinación variable de desmielinización y degeneración walleriana en troncos nerviosos más distantes con máxima expresión en los nervios espinales. Cuando la degeneración walleriana secundaria es masiva, la distinción entre AIDP y SGB axonal puede ser muy difícil, si no imposible, en la práctica clínica.

— La degeneración walleriana en la AMAN predomina también en los nervios espinales, un hecho corroborado en estudios ultrasonográficos (*vide infra*). Así, pues, los nervios espinales son un *hotspot* en cualquier subtipo de SGB. Sea como fuere, todo apunta a que el mecanismo de daño axonal en la AMAN sea doble: 1) inducido por anticuerpos anti-GM1 o anti-GD1a que reconocen epítomos nodales y anticuerpos contra el axolema internodal, que eventualmente causan degeneración axonal activa²; y 2) axonopatía isquémica que opera como hemos descrito anteriormente.

— En la descripción prínceps de la forma axonal del SGB hay lesiones desmielinizantes en las raíces lumbares²⁷, lo cual demuestra que la separación entre SGB axonal y desmielinizante no es absoluta^{18,32,40}.

— El conocimiento de la anatomía microscópica del SNP y de la variable eficiencia topográfica de la barrera hemato-endoneural es esencial para entender los mecanismos fisiopatológicos que operan en el SGB temprano^{18,32,83}.

— Todas estas nociones debieran ser tenidas en cuenta a la hora de sentar subtipos en el SGB clásico.

— El papel patogénico del edema endoneural en el SGB temprano abre una ventana terapéutica para fármacos

antiedema, incluyendo los pulsos intravenosos de metilprednisolona⁸⁴⁻⁸⁷ (*vide infra*).

Pruebas de imagen: refinando la topografía lesional en el síndrome de Guillain-Barré temprano

La exploración por resonancia magnética (RM) de la médula espinal y de las raíces raquídeas (intratecales), utilizando secuencias en T1 postcontraste, ha demostrado un realce radicular en la inmensa mayoría de casos de SGB⁸⁸. Dicho realce puede circunscribirse a las raíces anteriores en casos de SGB motor puro^{89,90} (figura 9), lo cual se correlaciona bien con los hallazgos histopatológicos que demuestran una patología selectiva de tales raíces (ver figura 4)³¹. La hiperintensidad de los nervios espinales se ha ilustrado elegantemente usando la secuencia STIR (Short Tau Inversion Recovery) en imágenes coronales^{91,92}. Una limitación de la RM es su reducida aplicabilidad para pacientes cuyos datos clínicos y neurofisiológicos apuntan ya a una polineuropatía aguda, y sobre todo cuando precisan soporte respiratorio o se trata de casos infantiles que requieren sedación. Sea como fuere, la RM ha corroborado la enorme relevancia de la patología en troncos nerviosos proximales, lo cual es aplicable a todos los subtipos de SGB clásico⁸⁸ (ver leyenda de la figura 9).

La ultrasonografía (US) es una técnica diagnóstica de enorme utilidad en el estudio de la patología del SNP⁹³. Nuestro grupo llevó a cabo un estudio sonográfico en pacientes consecutivos de SGB temprano, que habían sido incluidos en el estudio IGOS (International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study) durante el periodo de un año (1 de febrero de 2013 a 31 de enero de 2014)⁹⁴. La serie incluyó seis pacientes con SGB clásico grave (cinco requirieron ventilación mecánica), de los cuales dos fueron tipificados como AMSAN y los cuatro restantes como AIDP. La ultrasonografía demostró que las principales alteraciones de imagen recaían en los ramos ventrales de los nervios espinales C5-C7 (en cuatro de los seis casos). Tales alteraciones se caracterizaban por incremento significativo del área seccional transversa, borrosidad del anillo hiperecoico epineural o ambos hallazgos (figura 10)⁹⁴. En un caso fatal de AIDP hubo una excelente correlación entre las alteraciones ultrasonográficas e histopatológicas (figura 11). Sea como fuere, estos hallazgos no vienen sino a confirmar que el edema inflamatorio de los nervios espinales es un *hotspot* en los estadios iniciales del SGB^{15,19}. Los

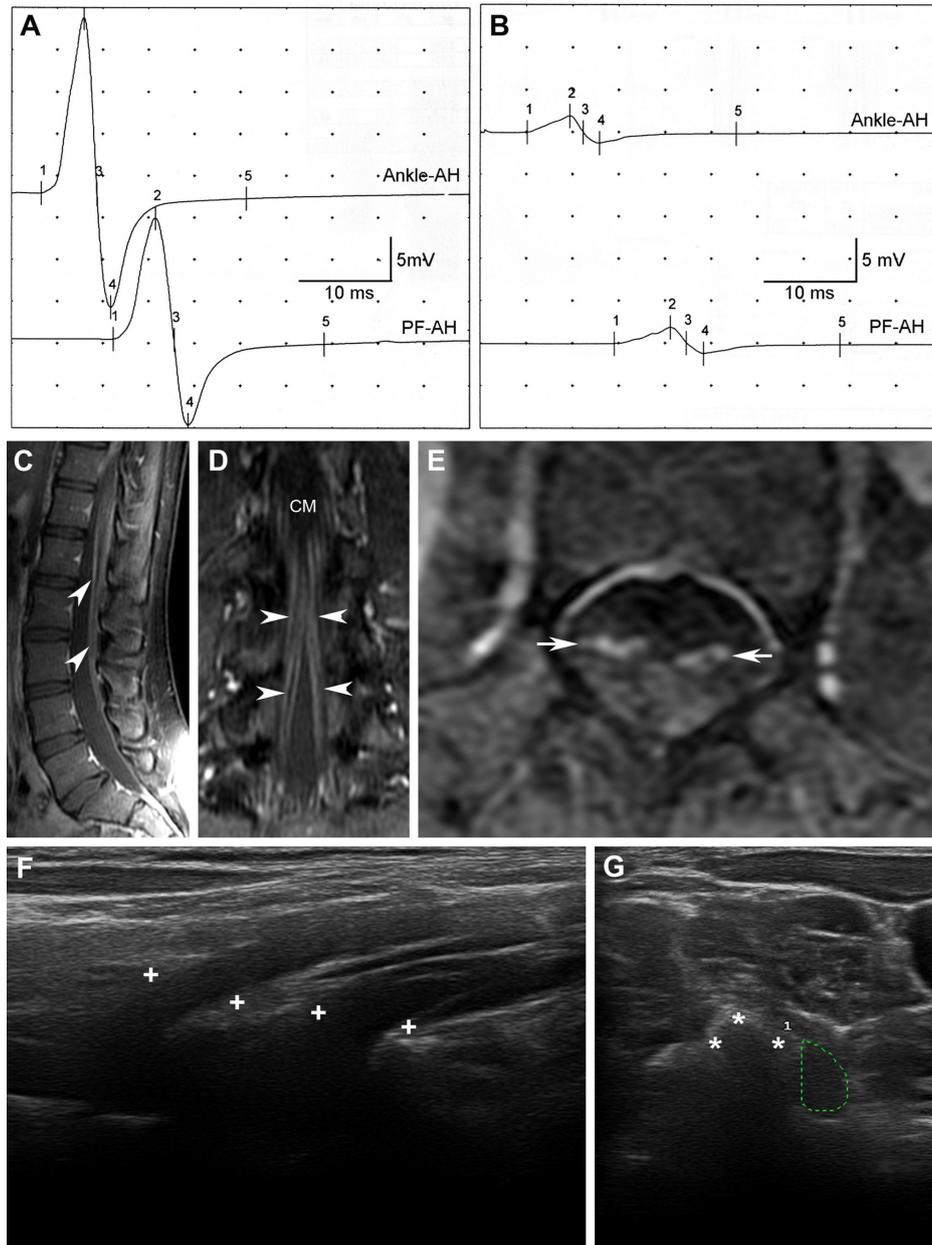


Figura 9. Imagen que ilustra los hallazgos neurofisiológicos, de RM y ultrasonográficos en una paciente de 18 años con síndrome de Guillain-Barré paraparéptico sin reactividad antigangliósido. A) Registros de la conducción motora del nervio tibial posterior al cuarto día de curso clínico, que muestra unos potenciales de acción motores compuestos (PAMC) normales tanto a la estimulación proximal (14,4 mV) como distal (18,9 mV), con velocidad de conducción motora preservada (47 m/s); en esta fase del curso clínico el único hallazgo neurofisiológico positivo fue la ausencia de onda H. B) Al duodécimo día, nótese una acusada reducción de ambos PAMC que caen armónicamente a 1,7 mV (normal, ≥ 3); ahora se detectó un ligero enlentecimiento de la velocidad de conducción motora de 39,4 m/s (normal, ≥ 41) y mínima prolongación de la onda F (55,5 ms; normal, ≤ 55), todo lo cual se puede justificar por la atenuación de los PAMC. Los estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva de miembros superiores fueron normales. Se estableció un diagnóstico de AMAN seronegativa para gangliósido. C y D) Imágenes sagital y coronal de RM en T1 post-contraste de la columna torácica y lumbosacra, obtenidas al cuarto día de curso clínico, en la que se observa un realce difuso de la cola de caballo (puntas de flecha), que en la imagen axial a nivel L1 afecta solo a las raíces anteriores (E, flechas). F) Sonograma sagital de los ramos ventrales de los nervios espinales C6-C7 (las cruces indican los calibradores), realizado al tercer día de evolución, donde se observa la característica textura hipoecoica de los nervios espinales con una pérdida parcial de sus anillos epineurales hiperecoicos. G) Sonograma transversal del ramo ventral del nervio espinal C7 derecho, cuyo borroso perímetro se ha delimitado con una línea punteada verde; el área seccional transversa, que mide 27,47 mm², está aumentada (normal, 12,29 \pm 5,3). Los asteriscos indican el tubérculo posterior de la séptima apófisis vertebral transversa. Este caso demuestra tres hechos básicos: 1) la relevancia de la patología en troncos nerviosos proximales, en particular de los nervios espinales en la US, única detectable por imagen en los primeros cuatro días de curso clínico; 2) la ausencia de reflejo H, como única alteración neurofisiológica, apunta también a una patología proximal⁶²; y 3) pese a todo y en referencia a las alteraciones sonográficas de los nervios espinales cervicales, estas pueden ser subclínicas. Tomado de Berciano et al.³⁰. AH: abductor hallucis; CM: cono medular; PF: fosa poplítea.

sonogramas de troncos nerviosos más distantes, en esta etapa temprana del curso clínico, solo demostraron alteraciones en el 8,8% de los nervios estudiados, fundamentalmente nervio mediano en el brazo. Nuestros hallazgos sonográficos de los nervios espinales cervicales (ver figura 9F,G) han sido confirmados por otros autores⁹⁵⁻⁹⁸, si bien hay discrepancias en torno a las frecuencias de alteraciones en troncos nerviosos más distantes. Considerando además que los resultados de la US son dependientes de la pericia de quien realiza la técnica, se hacen imprescindibles nuevos estudios prospectivos internacionalmente consensuados⁹⁹.

Pruebas biológicas en el síndrome de Guillain-Barré

Para facilitar la exposición, presentaremos separadamente tres aspectos biológicos relacionados con el SGB: LCR, reactividad antigangliósido y cadena ligera de los neurofilamentos (NfL).

1. Líquido cefalorraquídeo en el síndrome de Guillain-Barré

El LCR contiene una tasa de proteínas no mayor de 0,45 g/l, y no más de 5 linfocitos/ μ l; un conteo de 6 a 10 células es muy sospechoso de patología, siendo definitivamente anormal por encima de 10. La presencia de polinucleares es siempre patológica¹⁰⁰.

Como hemos visto, una elevación de la tasa de proteínas en el LCR sin pleocitosis concomitante (disociación albuminocitológica) fue uno de los criterios originales del SGB⁴. De acuerdo con los datos del estudio IGOS, que incluyó 1000 enfermos de SGB con seguimiento de al menos 1 año, los parámetros anormales en LCR pueden resumirse como sigue¹⁰¹: 1) globalmente, contenido elevado de proteínas en el 68% de los casos (50% en los tres primeros días *versus* 84% a partir del séptimo); 2) valores medianos de los niveles de proteínas de 0,45 g/l (Q_1 - Q_3 : 0,33-0,73) en los tres primeros días, y 0,98 g/l (Q_1 - Q_3 : 0,59-1,84) a partir del séptimo día; 3) contenido celular normal en el 80% de los casos, ligera pleocitosis (5-50 leucocitos/ μ l) en el 19%, y más de 50 leucocitos/ μ l (rango: 53-232) en el 2% de los casos para los que no había criterios diagnósticos alternativos; y 4) se detectó disociación albuminocitológica en 67% de los casos.

En los criterios originales de Asbury para el diagnóstico del SGB, se especificaron seis circunstancias que deberían ponerlo en duda, entre las cuales se contaba una pleocitosis superior a 50 leucocitos/ μ l y la presencia

de leucocitos polinucleares en el LCR⁷⁴. Esto merece un comentario. En nuestro caso de AIDP fulminante con pérdida universal de la excitabilidad de los nervios mencionado anteriormente, el análisis inicial del LCR (día 1) demostró una tasa proteica de 1,98 g/l y 100 leucocitos/ μ l (60% mononucleares y 40% neutrófilos)²⁶. Doce días más tarde el contenido proteico era 5,98 g/l con 10 mononucleares/ μ l. Se descartaron causas conocidas de polirradiculoneuritis infecciosa. En las preparaciones histológicas de las raíces raquídeas había infiltrados inflamatorios perivasculares que contenían linfocitos, monocitos y polinucleares; la figura 12 ilustra las alteraciones ultraestructurales de una vénula postcapilar endoneural con un neutrófilo atravesando la barrera endotelial¹⁰². Argumentamos entonces que una moderada pleocitosis (de hasta 230 leucocitos/ μ l) podía ocurrir en casos típicos de SGB; es más, la presencia de neutrófilos en el LCR o en las preparaciones histológicas de raíces raquídeas había sido ya descrita por Haymaker¹⁵ y el propio Asbury²⁰, lo cual fue corroborado años después en otro estudio clínico-patológico⁸¹. La presencia de neutrófilos ha sido reconocida en el marco histológico de la NAE, donde inician el proceso de disrupción de la barrera hemato-endoneural⁵⁶. Así, pues, el corolario es que en el SGB puede haber una pleocitosis por encima de las 50 células/ μ l con presencia de polinucleares.

2. Reactividad antigangliósido en el síndrome de Guillain-Barré clásico

Como hemos visto anteriormente, los anticuerpos anti-GM1 y anti-GD1a de clase IgG van asociados a formas axonales del SGB, particularmente en la AMAN, que a menudo tiene el precedente de infección por *Campylobacter jejuni*. Estos anticuerpos incluyen reactividad positiva, ya sea frente a una única especie de gangliósido o bien frente a epítomos resultantes de nuevas estructuras conformacionales de dos o más gangliósidos^{103,104}. Dentro del programa IGOS, en un reciente estudio de 217 casos con la forma motora pura del SGB se detectaron anticuerpos anti-GM1 en 122 (57,5%) de ellos⁷³. Los anticuerpos anti-GM1/GD1a provocan disrupción de la estructura y función de los nodos de Ranvier y del terminal de las fibras nerviosas, lo cual ocasiona rápido fallo de la conducción que puede o bien resolverse, en cuyo caso hay pronta recuperación del déficit motor, o bien progresar hasta la destrucción axonal mediada por el complemento y canales del calcio¹⁰³, lo cual puede dejar secuelas paralíticas.

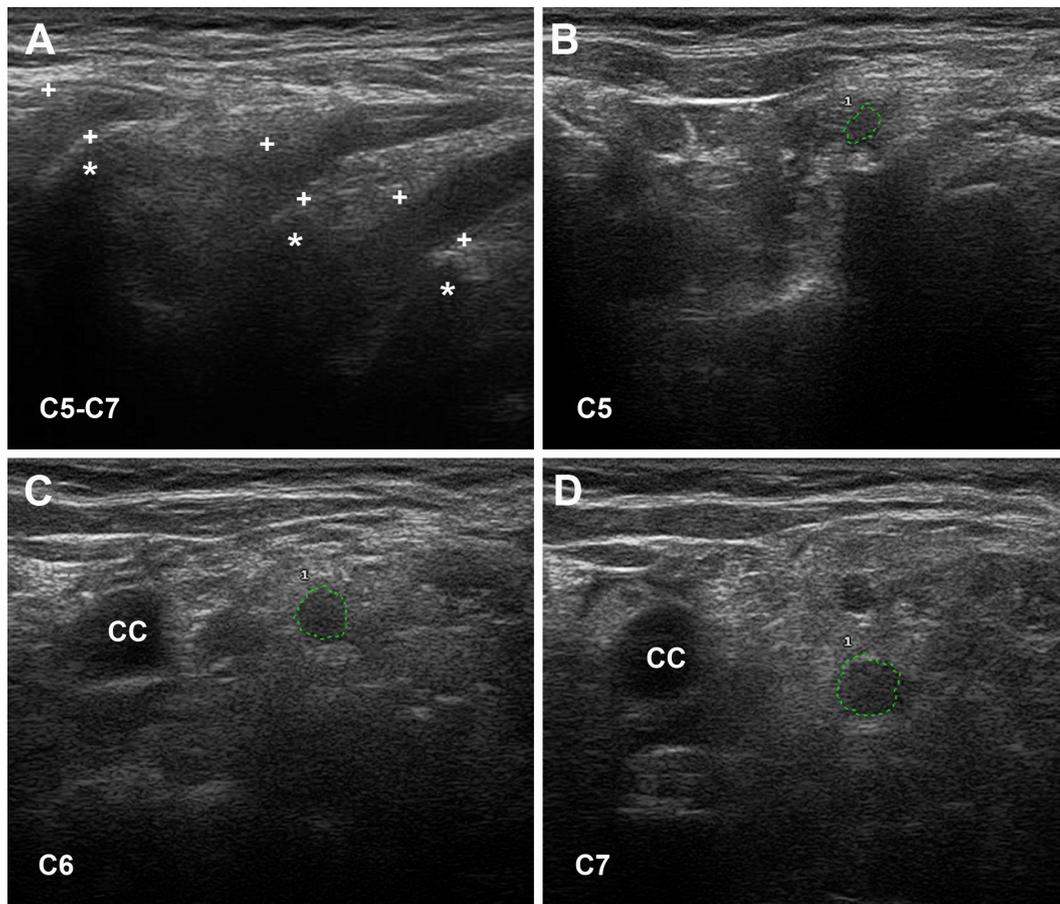


Figura 10. Ultrasonografía de los ramos ventrales de los nervios C5-C7 obtenida al quinto día de evolución en una paciente con AIDP fulminante, que fallecería cuatro días más tarde. A) Sonogramas sagitales que muestran desaparición de sus anillos hiperecóticos epineurales (las cruces corresponden a los calibradores; los asteriscos señalan las apófisis transversas). B-D) Sonogramas en el eje corto de los tres nervios cervicales, cuyos perímetros se identifican merced a los trazos punteados verdes; nótese la desaparición de sus anillos epineurales; las áreas seccionales transversas están agrandadas. Tomado de Gallardo et al.⁹⁴. CC: arteria carótida común.

En autopsias de pacientes de AMAN se ha comprobado que el máximo acento de la degeneración walleriana se localiza en los nervios espinales³⁶, correlacionándose bien con los hallazgos sonográficos en la forma axonal del SGB incluyendo la AMAN^{77,90,94}, y con los resultados de un estudio neurofisiológico secuencial efectuado en 62 enfermos consecutivos de SGB temprano¹⁰⁵. El primer ECN, efectuado entre los días 2 y 16 del curso clínico (media: 8,4), demostró que 12 (19%) tenían ausencia aislada de la onda F; en posteriores controles 10 de estos 12 evolucionaron como una AMAN con serología positiva

frente a gangliósidos. Kuwabara et al.¹⁰⁵ concluyeron que “en el SGB con anticuerpos antigangliósido, la ausencia aislada de las ondas F es una alteración frecuente de la conducción nerviosa, especialmente en la fase temprana de la enfermedad, y puede ser causada por disfunción axonal, tal como bloqueo o degeneración axonal a nivel de las raíces nerviosas”. A nuestro entender, en la AMAN temprana puede haber un doble mecanismo de la paresia⁷⁸: 1) bloqueo de la conducción motora distal mediada por los anticuerpos antigangliósido, y 2) bloqueo de la conducción a nivel de los ramos

ventrales de los nervios espinales inducido por el edema inflamatorio.

3. NfL: un nuevo biomarcador de la patología axonal

La NfL es una proteína del citoplasma neuronal que tiene una alta expresión en los axones de las fibras mielínicas de grueso calibre. Sus niveles incrementan en el LCR y suero proporcionalmente al grado de daño axonal en diversos síndromes neurológicos, tales como ictus o neuropatías inflamatorias¹⁰⁶.

Altmann et al.¹⁰⁷ recientemente han descrito los niveles de NfLs en 27 pacientes de SGB, 17 de ellos categorizados como AIDP, 5 como SGB axonal y los 5 restantes como SGB con patrón equívoco. Las muestras de suero se obtuvieron dentro de los cinco primeros días de curso clínico. La tasa media de NfLs fue de 85,5 pg/mL en el global de enfermos y de 9,1 pg/mL en los controles. Los altos niveles de NfLs se correlacionaron con una evolución desfavorable; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes de AIDP y de SGB axonal. Prudentemente, los autores comentaron que:

Aunque la muestra es pequeña para extraer conclusiones, pensamos que los niveles de NfLs pueden estar elevados en síndromes primariamente desmielinizantes, lo cual puede ser atribuible a un daño axonal por debajo del umbral detectable por la neurofisiología de nervio. Los ECN probablemente no detecten cuanto está ocurriendo a nivel histopatológico.

A nuestro entender, el daño axonal isquémico secundario al edema inflamatorio temprano de los nervios espinales, fenómeno común para todos los subtipos de SGB clásico, justifica la “inesperada” elevación de los niveles de NfLs en la AIDP^{18,108,109}.

Dentro del programa IGOS, el grupo del Dr. Luis Querol (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona) ha llevado a cabo un estudio de los niveles de NfL en 98 enfermos de SGB procedentes de 11 hospitales españoles¹¹⁰. La duración media para la inclusión de casos fue de cuatro días (Q_1 - Q_3 : 3-6). Comparativamente con los controles, los pacientes de SGB tenían niveles significativamente elevados tanto en suero (55,49 pg/ml *versus* 9,83 pg/ml) como en LCR (1308,5 pg/ml *versus* 440,24 pg/ml). Los niveles de NfLs se correlacionaron con una evolución desfavorable. De nuevo se volvieron a encontrar tasas de NfLs significativamente elevadas en pacientes de AIDP (media: 34 pg/ml), si bien menores

que en las formas axonales motoras puras (media: 164 pg/ml). Los niveles de NfLs se normalizaron dentro del año en curso. Los niveles de corte de los niveles de NfLs permitieron establecer las siguientes predicciones al año de evolución: incapacidad para deambulación independiente, > 319 pg/ml; incapacidad para correr, > 248 pg/ml y capacidad para correr, < 34 pg/ml.

En síntesis, los niveles basales de NfLs están elevados en el SGB temprano y se asocian con la gravedad de su semiología clínica, y variantes axonales del síndrome. A nuestro entender, en futuros estudios con este biomarcador habrá que discernir mejor qué se entiende por axonopatía primaria, teóricamente sería solo asociada con AMAN/AMSAN, y por axonopatía secundaria al edema inflamatorio que ocurre tanto en AIDP como en las formas axonales del SGB. La asunción de que las formas motoras puras son ejemplos de AMAN¹¹¹ es inexacta, porque el 11% de las AIDP presentan semiología clínico-neurofisiológica motora pura⁶⁹, y porque hay pruebas histopatológicas irrefutables de que su substrato puede ser una AIDP con axonopatía secundaria masiva^{18,31}.

Aspectos epidemiológicos, etiológicos, pronósticos y terapéuticos

Escapa al objeto de este trabajo histórico analizar en detalle estos aspectos nosológicos, que cuentan con recientes y excelentes revisiones^{1-3,111,112}. Para este apartado nos centraremos fundamentalmente en estudios de nuestro grupo.

La incidencia del SGB es comparable en los cinco continentes. En 1994 y en base a 69 enfermos estudiados entre 1975 y 1988, la incidencia para Cantabria quedó establecida en 0,95 casos por 100 000 habitantes (IC 95%: 0,72-1,16)¹¹³. Hubo un neto predominio de AIDP con tan solo ocho variantes: cuatro casos con la forma axonal, dos con síndrome de Miller Fisher y dos con la variante sensitiva pura. A los tres, seis y 24 meses del inicio, el 70%, 46% y 12% de los pacientes, respectivamente, tuvo mal pronóstico. Factores asociados con peor evolución a los tres meses fueron los siguientes: rápida progresión de los síntomas, larga duración de la fase de meseta, edad superior a los 40 años, debilidad acusada en el acmé del síndrome, presencia electromiográfica de denervación activa y pérdida de la excitabilidad nerviosa. Estos hallazgos han sido corroborados en otro reciente estudio efectuado en Valdecilla donde hubo un notable incremento de las formas axonales (28,5%), lo

cual atestigua un mejor conocimiento de la nosología del síndrome¹¹⁴. Conviene recordar que las formas axonales son predominantes en Asia, Sudamérica y América Central¹¹¹.

Las medidas de soporte multidisciplinarias, incluyendo el desarrollo de la ventilación mecánica y de las unidades de terapia intensiva, han sido el principal hito para reducir la mortalidad del síndrome. Para el paciente con SGB con dificultad para caminar (≥ 3 en la escala de Hughes)¹¹³ el tratamiento de elección es la inmunoterapia con pulsos de inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis^{1-3,112}. Se habían puesto muchas esperanzas en los inhibidores del complemento (eculizumab), pero desgraciadamente un reciente metaanálisis de los dos ensayos clínicos reportados ha demostrado resultados inciertos¹¹⁵.

Como hemos visto a lo largo de este trabajo, el edema inflamatorio es patogénico en estadios tempranos tanto del SGB como de la NAE; en este sentido, es oportuno recordar el comentario de Powell y Myers¹¹⁶:

Mientras que el edema cerebral es universalmente aceptado como una urgencia médica, el impacto destructivo del edema endoneural sobre el SNP es menos apreciado. Medidas para inhibir y para aminorar sus efectos tienen una importancia potencial para proteger las fibras nerviosas del daño isquémico.

En la literatura se ha asumido que no hay indicación terapéutica para los corticoides orales o la metilprednisolona intravenosa¹¹⁷. A nuestro entender, este rígido criterio no debiera regir en la fase precoz del SGB grave, donde sabemos con certeza que el edema inflamatorio endoneural en los nervios espinales tiene una indudable patogenicidad, preámbulo de daño axonal isquémico sobrevenido. En la práctica neurológica hay tratamientos esteroideos basados en la evidencia clínica, aunque no estén avalados por ensayos doble ciego, como es el uso de dexametasona en el edema vasogénico cerebral sintomático o los síndromes compresivos de la médula espinal. Quizás sea ilustrativo un breve inciso relativo a la experiencia durante la pandemia de coronavirus COVID-19. En pacientes críticos de COVID-19 con fallo respiratorio la Organización Mundial de la Salud desaconsejó el uso de corticoides; sin embargo, se sabía que una respuesta inmune inapropiada puede causar un estado de hiperinflamación sistémica, capaz de desencadenar una variable combinación de síndrome de distrés respiratorio y de fallo multiorgánico. Este fue

el fundamento patogénico para iniciar la terapia con dexametasona en casos individuales, lo cual culminó en un ensayo clínico prospectivo nacional con participación de 36 unidades de cuidados intensivos, donde se demostró que el tratamiento precoz con corticoides reduce la mortalidad y el periodo de estancia en dichas unidades¹¹⁸.

Ma et al.¹¹⁹ han reportado un estudio retrospectivo con los resultados del tratamiento con corticoides en 251 enfermos de SGB (189 AIDP y 62 AMAN), atendidos en 31 centros hospitalarios chinos entre 2013 y 2016. La razón para administrar corticoides es su bajo coste en un medio con limitado acceso a terapias más caras. El estudio demuestra el resultado beneficioso de los corticoides en la AIDP, pero no en la AMAN. Desgraciadamente, no se especifican los tiempos transcurridos desde el inicio sintomático hasta la instauración de la corticoterapia, un dato esencial pues el objetivo de dicha terapia es proteger al axón del daño isquémico que ocurre en los primeros días de evolución. Sea como fuere, este trabajo y nuestras propuestas patogénicas indican que hay una ventana terapéutica para los corticoides en las formas graves del SGB, que deberían ser implementadas tan pronto como sea posible (idealmente dentro de los primeros cuatro días del curso clínico)^{85,86}.

El edema inflamatorio de los nervios espinales puede estar en la base del dolor de tronco nervioso¹¹⁹, que ocurre en una estimable proporción de pacientes de SGB, a veces como manifestación clínica inaugural, insoportable, y rebelde a los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos e incluso a los opiáceos¹⁸. Tal dolor probablemente se explica por la irritación de los ramos dorsales de los nervios espinales en el seno del incipiente edema inflamatorio. Este mecanismo fisiopatológico probablemente opera en la AMAN con dolor pseudorradicular y los signos meníngeos. Aceptando la patogenicidad del edema se comprende que haya casos de SGB temprano con intensas y rebeldes algias en la espalda, y buena respuesta a los corticoides^{18,88,120}.

Arreflexia inaugural en el síndrome de Guillain-Barré: ¿afectación selectiva de las fibras aferentes Ia?

Ropper et al.^{121(p84-6)} escriben lo siguiente:

La arreflexia es un signo central del SGB. La mayor relevancia de la pérdida temprana de los reflejos viene determinada por el hecho de que haya pacientes jóvenes que acuden a urgencias

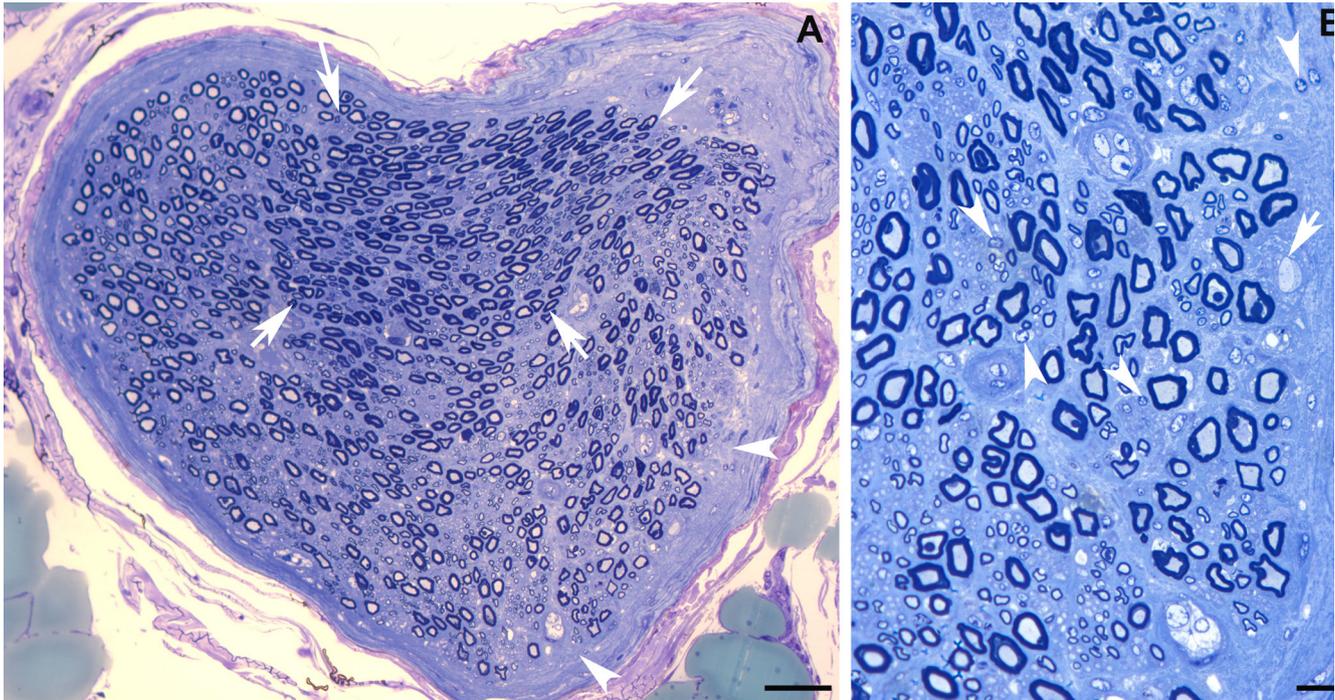


Figura 11. Hallazgos histológicos en el ramo ventral del sexto nervio cervical de la paciente cuyos hallazgos ultrasonográficos se describen en la figura anterior. A) Sección semifina transversa completa del nervio C6 donde se observa un área redondeada, delimitada con flechas, cuya densidad de fibras miélicas es normal, mientras que en el resto del área endoneural hay un fenómeno de espaciamiento de las fibras nerviosas por edema inflamatorio, que es más acusado en la región subperineural (puntas de flecha) (barra = 50 μm). B) A mayor aumento de la región subperineural, nótese la presencia de edema con células inflamatorias mononucleares (puntas de flecha) y de axones denudados (flechas); no hay, en cambio, degeneración axonal activa (barra = 20 μm). El edema endoneural justifica el incremento del área seccional transversa descrita en la figura anterior. No mostrada aquí, la extensión del edema inflamatorio al epineuro reduce su ecogenicidad, ocasionando la atenuación o desaparición de su anillo hiperecico fisiológico. Tomado de Gallardo et al.⁹⁴.

con parestesias distales siendo dados de alta con un diagnóstico de ansiedad, para retornar con debilidad generalizada y fallo respiratorio; una exploración de los reflejos hubiera prevenido el error [...] El mecanismo que causa pérdida de reflejos es incierto, pero la evidencia sugiere que se debe a una dispersión y desincronización de la salva aferente de alta frecuencia necesaria para activar el arco reflejo monosináptico. El enlentecimiento heterogéneo o el bloqueo de algunas gruesas fibras aferentes Ia apaga los reflejos casi antes de que aparezcan cualesquiera otros signos.

Las fibras aferentes Ia (aferente muscular, subtipo α) son las más rápidas (80-120 m/s) y las más gruesas (12-21

μm) del SNP¹²². Hay evidencia de que las lesiones por compresión aguda pueden ocasionar un fallo en las fibras de conducción más rápidas¹²³. En la NAE inducida por el componente P_2 la presión del fluido endoneural basal puede incrementar en 10 veces al séptimo día postinoculación (~ 1 versus 10 cm H_2O); así, pues, la NAE temprana no es sino un modelo tubular con edema a presión elevada⁵⁶, lo cual verosímilmente es aplicable al SGB.

En la práctica clínica la integridad de la aferencia Ia puede ser evaluada indirectamente midiendo la función refleja espinal, esto es, explorando el reflejo T o el reflejo H¹²⁴. En el SGB temprano la ausencia aislada de onda H

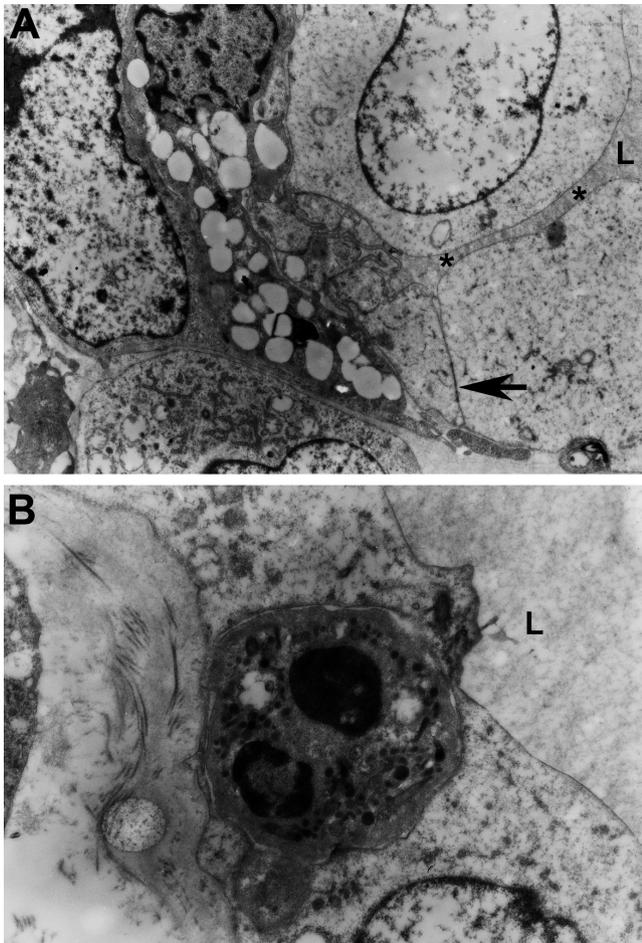


Figura 12. Secciones ultraestructurales de una vénula postcapilar de la raíz L5. A) Nótese el ensanchamiento del espacio interendotelial (asteriscos) con presencia de un macrófago perivascular repleto de gotitas lipídicas; la flecha señala una unión hermética (*zonula occludens*). L: luz vascular (aumento original, $\times 4000$). B) Neutrófilo atravesando el espacio interendotelial. L: luz vascular (aumento original, $\times 8000$). Tomado de Berciano et al.¹⁰².

puede ser el único hallazgo en el ECN^{62,90}. El reflejo T merece comentario aparte.

En nuestro grupo, el Dr. Antonio García puso a punto la técnica del reflejo T en un trabajo primigenio donde estudiamos 82 sujetos procedentes de 27 estirpes de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A con duplicación (71 afectados y 11 no afectados) y 28 controles sanos¹²⁵. Concluimos que la exploración del reflejo T es una técnica sencilla y fiable para el diagnóstico de la enfermedad, dado que la normalidad del reflejo T permite descartarla haciendo innecesarios más ECN.

En 2018, describimos cinco pacientes de CANVAS (*cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome*) con reflejos tendinosos preservados, pese al acusado déficit propioceptivo en las cuatro extremidades¹²⁶. Los ECN demostraron un patrón de conducción nerviosa motora normal, y ausencia o muy marcada atenuación de los potenciales sensitivos distales; los potenciales evocados somatosensoriales estaban también ausentes o atenuados. Por el contrario, el reflejo T, tanto bicipital como femoral, estaba preservado en los cuatro pacientes evaluados, mientras que el reflejo T aquileo estaba ausente en dos de ellos. Concluimos que el CANVAS es un síndrome excepcional por la selectiva preservación de las fibras Ia, en el marco de una acusada neuropatía tabética con axonopatía sensitiva, tanto central como periférica.

Con el bagaje anterior, en 2018 describimos el caso de una mujer de 36 años con un diagnóstico final de SGB clásico, que fue ingresada con una historia de parestesias ascendentes desde pies y manos, intenso dolor interescapular y de la nuca y tetraparesia¹²⁷. Al séptimo día había arreflexia generalizada. Se realizaron ECN consecutivos en los días siete y 33 del curso clínico. En el primer estudio se detectó un patrón neurofisiológico equivoco con tan solo un bloqueo de la conducción en el nervio radial derecho; los parámetros de conducción de los nervios mediano, cubital, peroneal, tibial y sural, así como los SEP desde mediano y tibial, eran normales. En los registros de la onda F (figura 13A,B) se observaron alteraciones reversibles consistentes en presencia de múltiples ondas A y baja persistencia de las ondas E, aunque con preservación de sus latencias mínimas. En los registros iniciales del reflejo T, los bicipitales eran normales, mientras que los aquileos estaban ausentes para reaparecer con morfología y latencia normales (figura 13C-F). El reflejo H estaba también ausente en el ECN inicial. Concluimos que la ausencia inicial de reflejo T aquileo seguida por una recuperación *in integrum*, en el contexto de unos parámetros de conducción motora y sensitiva normales con preservación de los SEP, sugiere un bloqueo reversible de la conducción de las fibras Ia.

Analizando en conjunto las alteraciones neurofisiológicas en el CANVAS y el SGB, hemos propuesto que las fibras aferentes Ia pueden exhibir una vulnerabilidad variable que se mueve entre la preservación y la afectación preferente, siendo el registro del reflejo T una técnica muy útil para evaluar su funcionalidad¹²⁶⁻¹²⁸.

Síndrome paralítico de Franklin Delano Roosevelt: ¿polio paralítica o síndrome de Guillain-Barré?

Franklin Delano Roosevelt (1882-1945) fue presidente de los EE. UU. desde el 4 de marzo de 1933 hasta su muerte el 12 de abril de 1945. Ha sido el único presidente norteamericano en conseguir un tercer mandato. Mediante una política de pacto global (*New Deal*), Roosevelt jugó un papel esencial para la recuperación de la crisis económica de 1929; como lo fue su intervención en la resolución de la Segunda Guerra Mundial y en la puesta en marcha de la Organización de las Naciones Unidas. En estas condiciones, no puede sorprender que Roosevelt haya sido y siga siendo uno de los personajes norteamericanos más ilustres, tanto a nivel nacional como internacional¹²⁹.

El 10 agosto de 1921, a los 39 años, durante un periodo vacacional en su casa de campo en la isla Campobello (New Brunswick), Roosevelt presentó un síndrome de parálisis ascendente aguda que alcanzó a los nervios faciales, con fiebre, trastorno de esfínteres, y adormecimiento de miembros inferiores que dio paso a vivísimas algias durante varias semanas^{129,130}. Fue atendido por sus médicos locales, primero, y en el New York Presbyterian Hospital, un mes más tarde. Su esposa, Anna Eleanor Roosevelt, fue la que inicialmente se hizo cargo de los cuidados generales, incluyendo sondajes vesicales intermitentes. Se estableció un diagnóstico de poliomielitis paralítica. Una acusada paraparesia con amiotrofia de muslos y piernas fue la única secuela permanente. Roosevelt dio un gran apoyo a los programas de lucha contra la polio, patrocinando el Roosevelt Warm Springs Institute for Rehabilitation.

El diagnóstico de polio dado a Roosevelt fue sistemáticamente admitido en todas las fuentes de información hasta que, en 2003, Goldman et al.¹³⁰ efectuaron una revisión exhaustiva de los datos biográficos disponibles, la cual incluyó un análisis bayesiano comparando las probabilidades de que los síntomas y signos del paciente se correspondieran bien con una polio paralítica, bien con un SGB. Los autores concluyeron que el diagnóstico más probable en el caso de Roosevelt debía de ser no polio paralítica sino SGB. Posteriormente, como autor interesado en el SGB, contactamos con el Dr. Armond S. Goldman, profesor emérito de pediatría en la University of Texas Medical Branch, para manifestarle nuestro total acuerdo con sus conclusiones.

Como cabía esperar por la celebridad del paciente, el trabajo de Goldman tuvo una enorme repercusión, tanto en los medios de comunicación como en la literatura científica. Goldman recibió abiertas críticas, hasta el extremo de que Ditunno et al.¹³¹ se manifestaran en los siguientes términos: “No encontramos ninguna razón para dudar de la seguridad diagnóstica de poliomielitis, y deseamos enterrar el debate”. Ante tales críticas, Goldman y colaboradores reaccionaron del siguiente modo: 1) redactaron un nuevo manuscrito donde se corrobora el diagnóstico de probable SGB en Roosevelt, y donde se dan cumplidas respuestas a las críticas recibidas¹³²; y 2) en 2017, Armond S. Goldman y Daniel A. Goldman publicaron un libro¹³³ donde el lector encontrará un detallado relato de la cuestión^B.

Quisiéramos aludir a un párrafo del libro de Goldman y Goldman donde se justifica que en el título del libro figure *Prisoners of time*:

Los médicos que atendieron a la casi fatal enfermedad de Roosevelt, en agosto de 1921, estaban atrapados en la medicina de su tiempo, cuando se conocía comparativamente poco sobre la enfermedad de Roosevelt [...] La cuestión de que todos nosotros estemos atrapados en el tiempo que nos toca vivir inspiró el título del libro *Prisoners of time*.

Partiendo de nuestra experiencia con el SGB, hemos argumentado que la semiología sensitiva de Roosevelt, manifestación cardinal en las primeras semanas de curso clínico, es muy sugestiva del SGB¹³⁴. Veamos cómo la describieron Goldman et al.^{130,132}: En el día 1, el paciente se quejó de ligero lumbago... En el día 3, Roosevelt tuvo entumecimiento transitorio de las piernas, que fue reemplazado por intensísimos dolores. A este respecto, la piel y los músculos de las piernas desarrollaron tal sensibilidad al tacto que no podía soportar ni la presión de la ropa de la cama, e incluso el más mínimo roce en la piel le desencadenaba un distrés agudo. En el día 5, Roosevelt tenía tanto dolor en la espalda y las piernas que todos los músculos por debajo de las caderas eran extremadamente sensibles al tacto de modo que necesitaba colocarse almohadas para sostener sus rodillas. Esta estremecedora situación duró tres semanas.

^BPuesto de nuevo en contacto con el Dr. Armond S. Goldman, a petición suya el autor del presente artículo redactó una reseña sobre su libro (https://www.amazon.es/review/R38L6EGH28BE54/ref=pe_1653011_66412171_cm_rv_eml_rv0_rv).

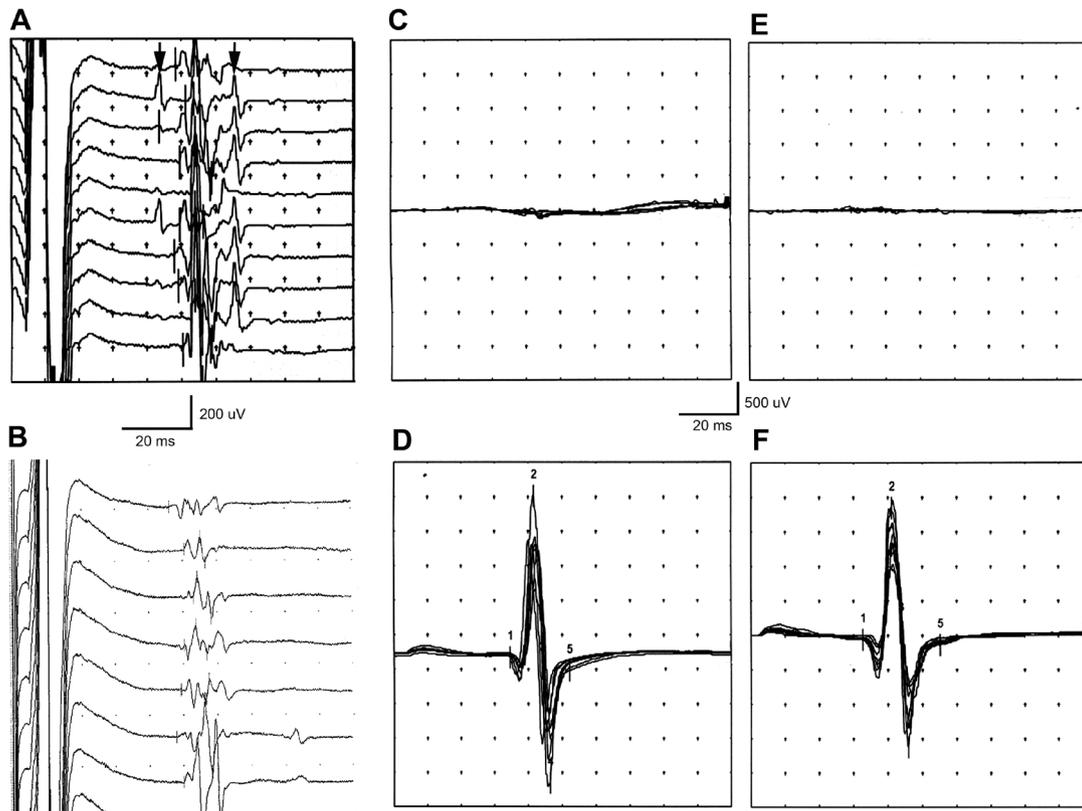


Figura 13. Registros consecutivos de las ondas F del nervio tibial derecho (A, B) y del reflejo T aquileo bilateralmente (C-F). En el primer estudio (día 7 tras el inicio de los síntomas) nótese la preservación de las ondas F y múltiples ondas A (estímulo supramáximo) que aparecen antes y después de las ondas F (A, flechas), simultáneamente ambos reflejos T aquileos están ausentes (C, E). Un mes más tarde (registros inferiores), no hay ondas A (B), y los reflejos T aquileos se han normalizado (D, F). Tomado de García et al.¹²⁷.

El dolor descrito es característico de las lesiones de tronco nervioso (*e. g.*, compresión radicular o neuropatía inflamatoria)¹¹⁹, lo cual, unido al hecho de que Roosevelt refiriera síntomas previos de déficit sensitivo, sugiere que la enfermedad no fue una neuropatía motora inflamatoria (polio), sino un cuadro ascendente agudo que combina semiología por afectación de nervios motores y sensitivos; actualmente sabemos que el SGB es la causa más frecuente de tal cuadro agudo.

El trabajo original de Guillain et al.⁴ pasó en gran medida inadvertido en la literatura anglosajona. De hecho, debieron transcurrir dos décadas hasta que el propio Guillain presentara los límites nosológicos de su síndrome en una revista norteamericana¹². Salta a la vista que en 1921 probablemente ninguno de los médicos

que atendieron a Roosevelt se planteó un diagnóstico alternativo de SGB.

En resumen, el análisis de la enfermedad de Roosevelt ejemplifica el cambio tan enorme que ha experimentado la nosología del SGB desde su centenaria descripción. Pese a todo, el síndrome sigue planteando enormes retos, tales como el esclarecimiento de la fisiopatología del dolor o del daño axonal, responsable de secuelas paralíticas permanentes en un reducido pero significativo número de enfermos. Así, pues, aunque desde otras perspectivas, seguimos siendo *prisoners of time*.

Conclusión

Este rastreo histórico por la nosología del SGB demuestra los portentosos avances en su conocimiento, aunque haya no pocos hitos controvertidos.

Agradecimientos

Mi actividad investigadora en el campo del síndrome de Guillain-Barré no hubiera sido posible sin el generoso apoyo de los siguientes compañeros: María José Sedano, Ana L. Pelayo-Negro y Jon Infante (Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla [HUMV], Santander), Jesús Calleja (q. e. p. d.), Antonio García y Pedro Orizaola (Servicio de Neurofisiología Clínica, HUMV), Elena Gallardo (Servicio de Radiología, HUMV), Javier Figols y Nuria Terán-Villagrà (Servicio de Anatomía Patológica, HUMV) y María T. Berciano y Miguel A. Lafarga (Departamento de Anatomía y Biología Celular, Universidad de Cantabria, Santander). Vaya para todos ellos mi testimonio de profunda gratitud. También quisiera agradecer al Dr. José Gazulla (Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza) la lectura crítica del manuscrito.

Conflicto de intereses

El autor no declara ningún conflicto de intereses. No ha recibido ninguna financiación pública ni privada.

Bibliografía

1. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7:939-50.
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388:717-27.
3. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:537-44.
4. Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Soc Méd Hôp Paris.* 1916;40:1462-70.
5. Eslava Galán J. La Primera Guerra Mundial contada para escépticos. Barcelona: Editorial Planeta; 2014.
6. Draganescu S, Claudian J. Sur un cas de radiculo-névrite curable (syndrome de Guillain-Barré) apparue au cours d'une osteo-mielite du bras. *Rev Neurol.* 1927;2:517-21.
7. Green D. Infectious polyneuritis and Professor Andre STROHL--a historical note. *N Engl J Med.* 1962;267:821-2.
8. Landry O. A note on acute ascending paralysis. En: Rottenberg DA, Hochberg FH. *Neurological classics in modern translation.* Nueva York: Hafner Press; 1977. p. 298-308.
9. Hughes RAC, Cornblath DR, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome in the 100 years since its description by Guillain, Barré and Strohl. *Brain.* 2016;139:3041-7.
10. Osler W. *The principles and practice of medicine.* Nueva York: D. Appleton and Company; 1892.
11. Holmes G. Acute febrile polyneuritis. *Br Med J.* 1917;2:37-9.
12. Guillain G. Radiculoneuritis with acellular hyperalbuminosis of the cerebrospinal fluid. *Arc Neurol Psychiat.* 1936;36:975-89.
13. Wiederholt WC, Mulder DW, Lambert EH. The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome or polyradiculoneuropathy: historical review, report on 97 patients, and present concepts. *Mayo Clin Proc.* 1964;39:427-51.
14. Cambier J, Brunet P. *Le syndrome de Guillain et Barré.* París: Baillière et Cie, Éditeurs; 1970.
15. Haymaker WE, Kernohan JW. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1949;28:59-141.
16. Berciano J, García A, Villagrà NT, González F, Ramón C, Illa I, et al. Severe Guillain-Barré syndrome: sorting out the pathological hallmark in an electrophysiological axonal case. *J Peripher Nerv Syst.* 2009;14:54-63.
17. Berciano J. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: the Haymaker and Kernohan's legacy. *J Neurol Sci.* 2017;382:1-9.
18. Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *J Neurol.* 2021;268:3728-43.
19. Krücke W. Die primär-entzündliche Polyneuritis unbekannter Ursache. En: Lubarsch O, et al, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Vol XIII/5, Erkrankungen des peripheren und des vegetativen Nerven. Berlin: Springer-Verlag; 1955.
20. Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore).* 1969;48:173-215.
21. Honavar M, Tharakan JK, Hughes RA, Leibowitz S, Winer JB. A clinicopathological study of the Guillain-Barré syndrome. Nine cases and literature review. *Brain.* 1991;114:1245-69.
22. Soliven B. Animal models of autoimmune neuropathy. *ILARJ.* 2014;54:282-90.
23. Wiśniewski H, Terry RD, Whitaker JN, Cook SD, Dowling PC. Landry-Guillain-Barré syndrome. A primary demyelinating disease. *Arch Neurol.* 1969;21:269-76.
24. Prineas JW. Acute idiopathic polyneuritis. An electron microscope study. *Lab Invest.* 1972;26:133-47.
25. Carpenter S. An ultrastructural study of an acute fatal case of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci.* 1972;15:125-40.

26. Berciano J, Figols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, et al. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle Nerve*. 1997;20:846-57.
27. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain*. 1986;109:1115-26.
28. Feasby TE. Axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1994;17:678-9.
29. Feasby TE. Axonal Guillain-Barré syndrome. En: Willison HJ, Goodfellow JA, eds. GBS100. Celebrating a centenary of progress in Guillain-Barré syndrome. La Jolla (USA): Peripheral Nerve Society; 2016. p. 120-124.
30. Chaudhry V, Cornblath DR. Wallerian degeneration in human nerves: serial electrophysiological studies. *Muscle Nerve*. 1992;15:687-93.
31. Berciano J, Coria F, Montón F, Calleja J, Figols J, LaFarga M. Axonal form of Guillain-Barré syndrome: evidence for macrophage-associated demyelination. *Muscle Nerve*. 1993;16:744-51.
32. Berciano J. Axonal pathology in early stages of Guillain-Barré syndrome. *Neurologia*. 2022;37:466-79.
33. Fuller GN, Jacobs JM, Lewis PD, Lane RJ. Pseudoaxonal Guillain-Barré syndrome: severe demyelination mimicking axonopathy. A case with pupillary involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:1079-83.
34. Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology*. 1990;40:1900-2.
35. McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Li CY, Bai AY, Wu HS, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet*. 1991;338:593-7.
36. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. 1993;33:333-42.
37. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macko C, Gao CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain*. 1995;118:577-95.
38. Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I, Willison HJ, Sheikh K, Kiehlbauch J, et al. Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter* infection. *Neurology*. 1997;48:717-24.
39. Griffin JW, Li CY, Macko C, Ho TW, Hsieh ST, Xue P, et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurocytol*. 1996;25:33-51.
40. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1996;39:17-28.
41. Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol*. 1996;40:635-44.
42. Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, Ho TW, Cornblath DR, McKhann GM, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1996;39:625-35.
43. McKhann G, Ho TW. The Chinese paralytic syndrome. Recollection of participants. En: Willison HJ, Goodfellow JA, eds. GBS100. Celebrating a centenary of progress in Guillain-Barré syndrome. La Jolla (USA): Peripheral Nerve Society; 2016. p. 78-88.
44. Ho TW, McKhann GM, Griffin JW. Human autoimmune neuropathies. *Annu Rev Neurosci*. 1998;21:187-226.
45. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:1928-34.
46. Berthold CH, Fraher JP, King RHM, Rydmark M. Microscopical anatomy of the peripheral nervous system. En: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy*; vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 35-91.
47. Mumenthaler M, Schliack H (edit). *Peripheral nerve lesions. Diagnosis and therapy*. Nueva York: George Thieme; 1991.
48. Saito A, Zacks SI. Ultrastructure of Schwann and perineural sheaths at the mouse neuromuscular junction. *Anat Rec*. 1969;164:379-90.
49. Hall SM, Hughes RA, Atkinson PF, McColl I, Gale A. Motor nerve biopsy in severe Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1992;31:441-4.
50. Kuwabara S, Kokubun N, Misawa S, Kanai K, Iose S, Shibuya K, et al. Neuromuscular transmission is not impaired in axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1174-7.
51. Izumo S, Linington C, Wekerle H, Meyermann R. Morphologic study on experimental allergic neuritis mediated by T cell line specific for bovine P2 protein in Lewis rats. *Lab Invest*. 1985;53:209-18.
52. Hahn AF, Feasby TE, Steele A, Lovgren DS, Berry J. Demyelination and axonal degeneration in Lewis rat experimental allergic neuritis depend on the myelin dosage. *Lab Invest*. 1988;59:115-25.
53. Hahn AF, Feasby TE, Wilkie L, Lovgren D. P2-peptide induced experimental allergic neuritis: a model to study axonal degeneration. *Acta Neuropathol*. 1991;82:60-5.
54. Berciano J, García A, Figols J, Muñoz R, Berciano MT, Lafarga M. Perineurium contributes to axonal damage

- in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2000;55:552-9.
55. Kanda T, Hayashi H, Tanabe H, Tsubaki T, Oda M. A fulminant case of Guillain-Barré syndrome: topographic and fibre size related analysis of demyelinating changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:857-64.
 56. Powell HC, Myers RR, Mizisin AP, Olee T, Brostoff SW. Response of the axon and barrier endothelium to experimental allergic neuritis induced by autoreactive T cell lines. *Acta Neuropathol*. 1991;82:364-77.
 57. Hahn AF, Feasby TE, Steele A, Lovgren DS, Berry J. Demyelination and axonal degeneration in Lewis rat experimental allergic neuritis depend on the myelin dosage. *Lab Invest*. 1988;59:115-25.
 58. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:208-12.
 59. Olsson Y. Topographical differences in the vascular permeability of the peripheral nervous system. *Acta Neuropathol*. 1968;10:26-33.
 60. Bannister RG, Sears TA. The changes in nerve conduction in acute idiopathic polyneuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25:321-8.
 61. Miyoshi T, Oh SJ. Proximal slowing of nerve conduction in the Guillain-Barre syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1977;17:287-96.
 62. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2001;58:913-7.
 63. Kimura J. Proximal versus distal slowing of motor nerve conduction velocity in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1978;3:344-50.
 64. McLeod JG. Electrophysiological studies in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1981;9 Suppl:20-7.
 65. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1985;8:528-39.
 66. Cornblath DR. Electrophysiology in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S17-20.
 67. Meulstee J, van der Meché FG. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:482-6.
 68. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 1995;118:597-605.
 69. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group*. *Ann Neurol*. 1998;44:780-8.
 70. Van den Bergh PY, Piéret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;29:565-74.
 71. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:115-9.
 72. Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, Sekiguchi Y, Kuwabara S. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: Criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128:1176-83.
 73. Islam B, Islam Z, Endtz HP, Jahan I, Jacobs BC, Mohammad QD, et al. Electrophysiology of Guillain-Barré syndrome in Bangladesh: a prospective study of 312 patients. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021;6:155-63.
 74. Asbury AK. Diagnostic considerations in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*. 1981;9 Suppl:1-5.
 75. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S21-4.
 76. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137:33-43.
 77. Berciano J, García A, Berciano MT, Lafarga M. Criteria for Guillain-Barre syndrome: additional insights from clinicopathological studies. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:819-21.
 78. Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, et al. Very early Guillain-Barre syndrome: a clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019;5:1-9.
 79. Nedkova V, Gutiérrez-Gutiérrez G, Navacerrada-Barrero FJ, Berciano J, Casasnovas C. Re-evaluating the accuracy of optimized electrodiagnostic criteria in very early Guillain-Barre syndrome: a sequential study. *Acta Neurol Belg*. 2021;121:1141-50.
 80. Brown WF, Feasby TE, Hahn AF. Electrophysiological changes in the acute "axonal" form of Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve*. 1993;16:200-5.
 81. Rauschka H, Jellinger K, Lassmann H, Braier F, Schmidbauer M. Guillain-Barré syndrome with marked pleocytosis or a significant proportion of polymorphonuclear granulocytes in the cerebrospinal fluid: neuropathological investigation of five cases and review of differential diagnoses. *Eur J Neurol*. 2003;10:479-86.
 82. Kurt Incesu T, Secil Y, Tokucoglu F, Gurgor N, Özdemirkiran T, Akhan G, et al. Diagnostic value of lumbar root stimulation at the early stage of Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:197-203.

83. Sevy A, Grapperon AM, Salort Campana E, Delmont E, Attarian S. Detection of proximal conduction blocks using a triple stimulation technique improves the early diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2018;129:127-32.
84. Powell HC, Myers RR. The axon in Guillain-Barré syndrome: immune target or innocent bystander? *Ann Neurol.* 1996;39:4-5.
85. Berciano J. Rational therapy of Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1998;351:754-5.
86. Berciano J. The rationale for the use of corticosteroids in early severe Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102907.
87. Ma L, Liu S, Xiao Z, Guan J, Liu Y, Yao J, et al. Comparison of the effects of different doses of Glucocorticoids on distinct subtypes of Guillain-Barre syndrome in Southern China. *BMC Neurol.* 2022;22:46.
88. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, García A, Orizaola P, Gallardo E, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol.* 2017;264:221-36.
89. Byun WM, Park WK, Park BH, Ahn SH, Hwang MS, Chang JC. Guillain-Barré syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. *Radiology.* 1998;208:137-41.
90. Berciano J, Gallardo E, Orizaola P, de Lucas EM, García A, Pelayo-Negro AL, et al. Early axonal Guillain-Barre syndrome with normal peripheral conduction: imaging evidence for changes in proximal nerve segments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:563-5.
91. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, Karli N; Pandemic Study Team. Guillain-Barré syndrome in a patient with minimal symptoms of COVID-19 infection. *Muscle Nerve.* 2020;62:E54-7.
92. Berciano J, Gallardo E. Spinal nerve pathology in Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection. *Muscle Nerve.* 2020;62:E74-5.
93. Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:1066-74.
94. Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:810-9.
95. Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:234-41.
96. Grimm A, Décard BF, Schramm A, Pröbstel AK, Rasenack M, Axer H, et al. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barre syndrome at disease onset and over a period of six months. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:1657-63.
97. Mori A, Nodera H, Takamatsu N, Maruyama-Saladini K, Osaki Y, Shimatani Y, et al. Sonographic evaluation of peripheral nerves in subtypes of Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci.* 2016;364:154-9.
98. Razali SNO, Arumugam T, Yuki N, Rozalli FI, Goh KJ, Shahrizaila N. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barre syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:1652-6.
99. Berciano J, Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A et al. Nerve ultrasonography in early Guillain-Barré syndrome: a need for large prospective studies. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:344.
100. Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF. *Mayo Clinic Medical Neurosciences. Organized by neurologic system and levels.* 5^a ed. Rochester (USA): Mayo Clinic Scientific Press; 2008.
101. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al (IGOS Consortium). Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2018;141:2866-77.
102. Berciano J, Berciano MT, Lafarga M. Cerebrospinal fluid pleocytosis with neutrophil leukocytes in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2004;11:645-6.
103. Goodfellow JA, Willison HJ. Antiganglioside, antiganglioside-complex, and antiglycolipid-complex antibodies in immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:572-80.
104. Kusunoki S, Willison HJ, Jacobs BC. Antiglycolipid antibodies in Guillain-Barré and Fisher syndromes: discovery, current status and future perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:311-8.
105. Kuwabara S, Ogawara K, Mizobuchi K, Koga M, Mori M, Hattori T, et al. Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barré syndrome with antiganglioside antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:191-5.
106. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90:870-81.
107. Altmann P, De Simoni D, Kaider A, Ludwig B, Rath J, Leutmezer F, et al. Increased serum neurofilament light chain concentration indicates poor outcome in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroinflammation.* 2020;17:86.
108. Berciano J. Inflammatory oedema of nerve trunks may be pathogenic in very early Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Belg.* 2020;120:1061-5.
109. Berciano J. Pathogenic events in very early Guillain-Barré syndrome: neither demyelination nor axonal degeneration but endoneurial inflammatory oedema. *J Neurol.* 2022;269:1035-7.

110. Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Díaz-Manera J, Rojas-García R, et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;jnnp-2020-323899.
111. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12:1180-8.
112. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397:1214-28.
113. Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand*. 1994;89:287-92.
114. Sedano MJ, Orizaola P, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, et al. A unicenter, prospective study of Guillain-Barré syndrome in Spain. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:546-54.
115. Doets AY, Hughes RA, Brassington R, Hadden RD, Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD008630.
116. Powell HC, Myers RR. The axon in Guillain-Barré syndrome: immune target or innocent bystander? *Ann Neurol*. 1996;39:4-5.
117. Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001446.
118. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al; COVID-19 Spanish ICU Network. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care*. 2021;25:2.
119. Ma L, Liu S, Xiao Z, Guan J, Liu Y, Yao J, et al. Comparison of the effects of different doses of Glucocorticoids on distinct subtypes of Guillain-Barre syndrome in Southern China. *BMC Neurol*. 2022;22:46.
120. Berciano J. Neuropathic pain in early Guillain-Barre syndrome. *Pain Physician*. 2018;21:E279-80.
121. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. *Guillain-Barré syndrome*. Filadelfia: F.A. Davis; 1991.
122. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders. Clinical-electrophysiologic correlations*; 2ª ed. Filadelfia: Elsevier/Butterworth Heinemann; 2005.
123. Fern R, Harrison PJ. The contribution of ischaemia and deformation to the conduction block generated by compression of the cat sciatic nerve. *Exp Physiol*. 1994;79:583-92.
124. Burke D, Halmagyi GM. Preservation of Ia afferent function in peripheral neuropathies. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021;6:168-9.
125. García A, Pelayo-Negro AL, Álvarez-Paradelo S, Antolín FM, Berciano J. Electromyographic tendon reflex recording: an accurate and comfortable method for diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease type 1a. *Muscle Nerve*. 2015;52:39-44.
126. Infante J, García A, Serrano-Cárdenas KM, González-Aguado R, Gazulla J, de Lucas EM, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol*. 2018;265:1454-62.
127. García A, Sedano MJ, Álvarez-Paradelo S, Berciano J. Reversible conduction failure on the deep tendon reflex response recording in early Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol Pract*. 2018;3:159-63.
128. García A, Infante J, Berciano J. Ia afferent fibers in peripheral nerve disorders: Evidence for divergent vulnerability. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021;6:133-4.
129. Alsop J. *Franklin Delano Roosevelt*. Barcelona: Torres de Papel; 2015.
130. Goldman AS, Schmalstieg EJ, Freeman DH Jr, Goldman DA, Schmalstieg FC Jr. What was the cause of Franklin Delano Roosevelt's paralytic illness? *J Med Biogr*. 2003;11:232-40.
131. Ditunno JF Jr, Becker BE, Herbison GJ. Franklin Delano Roosevelt: The Diagnosis of poliomyelitis revisited. *PM R*. 2016;8:883-93.
132. Goldman AS, Schmalstieg EJ, Dreyer CF, Schmalstieg FC Jr, Goldman DA. Franklin Delano Roosevelt's (FDR's) (1882-1945) 1921 neurological disease revisited; the most likely diagnosis remains Guillain-Barré syndrome. *J Med Biogr*. 2016;24:452-9.
133. Goldman AS, Goldman DA. *Prisoners of time: the misdiagnosis of FDR's 1921 illness*. San Bernardino (USA): EHDP Press; 2017.
134. Berciano J. Additional arguments supporting that Franklin Delano Roosevelt's paralytic illness was related to Guillain-Barré syndrome. *J Med Biogr*. 2018;26:142-3.