



Introducción

La polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP, acrónimo del inglés *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) es una neuropatía sensitivomotora adquirida que evoluciona durante al menos 8 semanas. Puede tener un curso progresivo en dos tercios de los casos, o con recaídas.

Comparte con el síndrome de Guillain-Barré características electrofisiológicas y patológicas, pero difiere en la evolución más prolongada y en la respuesta al tratamiento con esteroides.

Afecta a personas de ambos sexos en igual proporción, con una incidencia mayor entre sujetos de 40 y 60 años de edad. Puede estar asociada con otras enfermedades, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), gammopatías monoclonales, diabetes, linfoma de Hodgkin o lupus eritematoso sistémico.

Clínica

En la forma clásica de CIDP, las características iniciales son debilidad y pérdida de la sensibilidad en los miembros, progresiva, simétrica, que generalmente comienza por los miembros inferiores (tabla 1). Los pacientes se quejan de dificultad para caminar, subir escaleras, levantarse de una silla y tendencia a las caídas. El compromiso de miembros superiores puede causar dificultad para utilizar utensilios, atarse los cordones y sostener objetos. Una característica central es la debilidad proximal, que distingue a esta entidad de otras polineuropatías distales más frecuentes. Un hallazgo clínico útil es la discrepancia entre la debilidad y la ausencia de atrofia en los músculos afectados, lo que sugiere desmielinización.

El compromiso sensitivo causa pérdida de la sensibilidad, parestesias distales, alteraciones del equilibrio y de la propiocepción. El dolor neuropático es infrecuente.

El compromiso facial, orofaríngeo y ocular ocurre en menos del 15% de los pacientes. La disfunción autonómica y la falla ventilatoria se desarrollan en menos del 10% de los casos. Sólo un 10% de los pacientes se presentan con trastornos sensitivos aislados.

Un 3% de los enfermos pueden tener evidencia subclínica (potenciales evocados o imágenes por resonancia magnética [IRM]) de desmielinización central.

| | | |
|---------------|--------------------------------|------------------|
| Copia N° : | Representante de la Dirección: | Fecha: |
| | <u>Revisó</u> | <u>Aprobó</u> |
| <u>Nombre</u> | Dr. Leonardo Gilardi | Dra. Inés Morend |
| <u>Firma</u> | | |
| <u>Fecha</u> | 07/10 | 22/10 |

Variantes Clínicas

Este grupo de cuadros clínicos (tabla 2) comparte características electrofisiológicas y del líquido cefalorraquídeo (LCR) con la CIDP:

- **Variante motora:** es una neuropatía desmielinizante motora pura, generalizada, que se puede diferenciar de la neuropatía motora multifocal por la presencia de debilidad proximal y distal de 4 miembros, simetría, ausencia de compromiso sensitivo y respuesta a corticoides.
- **Variante sensitiva:** produce un patrón de pérdida de la sensibilidad distal, que se puede identificar por la presencia de compromiso desmielinizante en nervios motores en el estudio de neuroconducción.
- **Variante atáxica:** simula una ganglioneuropatía sensitiva, con potenciales sensitivos ausentes y estudios motores normales. Puede requerir biopsia de nervio para arribar al diagnóstico.
- **Polirradiculopatía inflamatoria crónica sensitiva (CISP):** se caracteriza por ataxia secundaria a daño de fibras gruesas, con desmielinización e inflamación restringidas a las raíces sensitivas. Los estudios electrofisiológicos de rutina suelen ser normales, mientras que los potenciales evocados somatosensitivos muestran enlentecimiento a nivel de las raíces lumbares y cervicales.
- **Neuropatía motora y sensitiva desmielinizante multifocal adquirida (MADSAM o síndrome de Lewis-Sumner):** puede simular una mononeuritis múltiple. Tiende a involucrar músculos distales y afecta más los miembros superiores que los inferiores.
- **Neuropatía sensitiva simétrica desmielinizante adquirida (DADS):** se trata de una polineuropatía distal, simétrica, predominantemente sensitiva, que es difícil de diferenciar de otras neuropatías distales, incluso axonales. Sólo debe diagnosticarse cuando los hallazgos electrofisiológicos y del LCR son consistentes con CIDP.

Enfermedades Asociadas

La CIDP puede asociarse con una gran cantidad de enfermedades y condiciones (Tabla 3). Es de resaltar que en cerca del 15% a 20% de los casos se halla una gammopatía monoclonal por inmunofijación sérica, incluyendo hemopatías malignas, linfoma o, en la mayoría de los casos, gammopatía monoclonal de significado indeterminado.

Exámenes Complementarios

- **Electromiograma y estudios de neuroconducción:**
 - Su realización es mandatoria para confirmar el diagnóstico. Los estudios de neuroconducción muestran hallazgos compatibles con desmielinización (disminución de la velocidad de conducción, prolongación de las latencias motoras distales y de las ondas F, bloqueo de la conducción, dispersión temporal anormal).
 - La alteración o la ausencia de respuestas sensitivas se observa en el 80% al 100% de los casos. Existen múltiples criterios diagnósticos para CIDP, muchos de ellos desarrollados para estudios de investigación, por lo que su aplicabilidad clínica es cuestionable. Por ejemplo, sólo el 50% a 60% de los pacientes con clínica típica de CIDP cumplen los criterios electrofisiológicos de la *American Academy of Neurology* (AAN). En la tabla 4 se muestran los criterios de Koski por ser de mayor utilidad clínica. Si no se cumplen los criterios diagnósticos para CIDP, inicialmente se puede repetir la evaluación en un tiempo prudencial.
- **LCR:**
 - Junto con las IRM de raíces lumbares o plexos (braquial o lumbar) y la prueba terapéutica con inmunoterapia, el examen del LCR puede apoyar el diagnóstico en los casos en que queden dudas luego del estudio de neuroconducción.
 - El LCR presenta disociación albúmino-citológica, con aumento de la concentración de proteínas y celularidad normal en al menos 80% de los pacientes. Puede haber bandas oligoclonales en LCR y en suero.
- **IRM de columna lumbar:** puede mostrar realce de las raíces lumbares con gadolinio.
- **Biopsia de nervio:**
 - Puede aportar evidencia que apoye el diagnóstico, pero los hallazgos positivos son inespecíficos y los negativos no excluyen el diagnóstico. El nervio a biopsiar debe estar afectado clínica y electrofisiológicamente; por lo general se elige el sural.
 - En la biopsia se observa desmielinización segmentaria y remielinización como hallazgos más prominentes. Dado que la CIDP es una enfermedad multifocal, sólo se demuestran cambios inflamatorios en 10% a 50% de los especímenes y degeneración axonal en el 20% a 40%; el 20% de las biopsias son normales. La biopsia de nervio es útil cuando las características clínicas y electrofisiológicas son atípicas, no se cumplen los criterios diagnósticos aceptados para CIDP o el diagnóstico diferencial requiere descartar amiloidosis o vasculitis. En la tabla 5 se detallan los exámenes complementarios que se pueden solicitar para descartar otros diagnósticos y para confirmar la CIDP.



Criterios Diagnósticos

Se han propuesto distintos criterios diagnósticos para CIDP. Los criterios de la AAN se elaboraron en 1991 para ser aplicados en investigación; tienen una especificidad del 100%, pero una baja sensibilidad (45.7%), por lo que no son adecuados para la práctica clínica. Los criterios de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas y de la Sociedad de Nervio Periférico (EFNS/PNS) parecen ser más útiles para el escenario clínico (especificidad: 96.2%; sensibilidad: 81.3%), comparados con los de la AAN. A diferencia de éstos toman en cuenta los cambios en el LCR y la respuesta al tratamiento inmunomodulador. Los criterios de la EFNS/PNS se muestran en las tablas 6 (criterios clínicos), 7 (criterios de soporte) y 8 (categorías diagnósticas).

Tratamiento

El objetivo primario es reducir los síntomas, mejorar el *status* funcional y, de ser posible, inducir la remisión a largo plazo. Dentro de los tratamientos de primera línea se incluyen los corticoides, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y la plasmaféresis. Con una de estas terapias se puede esperar mejoría en 40% a 80% de los pacientes. En la tabla 9 se muestran las diversas drogas que se han utilizado con distintos niveles de evidencia para el tratamiento de la CIDP.

Corticosteroides: en un estudio aleatorizado y controlado, sin diseño ciego (n = 28), la prednisona demostró ser mejor que el placebo (evidencia clase II). En otro protocolo de 6 semanas de tratamiento con 60 mg/día de prednisona se demostraron beneficios similares a los de un curso único de 2 g/kg de IGIV (evidencia clase II). Se puede recomendar una prueba con corticoides en pacientes con discapacidad significativa (recomendación nivel C). No hay consenso acerca del modo de administración, pero el más aceptado es el uso de prednisolona 60 mg/día como inducción, con terapia de mantenimiento y *tapering* lento durante meses o años.

Plasmaféresis: en 2 estudios pequeños (n = 47 entre ambos), de diseño aleatorizado, controlado y a doble ciego, se informó beneficio significativo a corto plazo en dos tercios de los casos, aunque podía aparecer deterioro rápido posterior (evidencia clase I). La tasa de respuesta varía del 33% al 80% y los pacientes mejoran dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento. La plasmaféresis se puede considerar como una terapia inicial de la CIDP dado que la discapacidad neurológica mejora rápidamente (recomendación nivel A). Para la estabilización de la CIDP, la plasmaféresis debe ser combinada muchas veces con otras terapias, dado que el 50% a 67% de los pacientes pueden deteriorarse en

semanas a meses luego de dicho tratamiento. Debido a las complicaciones potenciales de la plasmaféresis, se deberían considerar como primeras opciones los corticoides o la IGIV

IGIV: en un metanálisis de 4 estudios aleatorizados, controlados y con diseño a doble ciego (n = 235) se señaló que la IGIV (2 g/kg) produce mejoría significativa de la discapacidad que dura de 2 a 6 semanas (evidencia clase I, recomendación nivel A). Del 45% al 70% de los pacientes responden a la IGIV. La presencia de pérdida axonal (manifiesta por atrofia muscular o por disminución o ausencia de la amplitud motora en los estudios de neuroconducción) es el principal factor pronóstico de falta de respuesta a IGIV. Debido a que el beneficio de esta terapia es de corta duración, el tratamiento se debe repetir en dosis e intervalos que se adecuan de acuerdo con cada paciente

Agentes inmunosupresores: se han publicado estudios aleatorizados y controlados con metotrexato, interferón beta-1a y azatioprina; en ninguno de los 3 casos se pudo demostrar beneficio significativo. Los inmunosupresores se suelen utilizar junto con los esteroides para disminuir la necesidad de plasmaféresis o IGIV, o bien para pacientes que no toleran o no respondieron a tratamientos de primera línea.

Conclusión: Recomendaciones

Tratamiento de Inducción

1. La IGIV o los corticoides se deben considerar en pacientes con CIDP con compromiso sensitivo y motor con síntomas discapacitantes. La plasmaféresis tiene eficacia similar pero es menos tolerada.
2. Las ventajas y desventajas de cada tratamiento deben ser explicadas al paciente, quien debe tomar parte de la decisión.
3. En la CIDP motora pura, la IGIV debe ser considerada como tratamiento inicial, dado que los corticosteroides pueden producir peoría del cuadro clínico.

Tratamiento de Mantenimiento

1. Si la terapia de primera línea es efectiva, se debe continuar hasta que se alcance el máximo beneficio, para luego reducir la dosificación hasta la menor dosis efectiva para el mantenimiento.
2. Si la respuesta es inadecuada o la dosis de mantenimiento de la terapia de primera línea produce efectos adversos, se recomienda probar otro de los tratamientos de primera línea antes de realizar terapias combinadas o de utilizar inmunosupresores.



Bibliografía

1. Van de Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a Joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 356-363.
2. Patel K, Bhanushali M, Muley SA. Management strategies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol India* 2010; 58: 351-360.
3. Reisin RC, Bertotti A, Castillo Carrasco JL et al. Neuropatías periféricas en Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardal MM, Biller J. *Tratado de Neurología Clínica*. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2002.
4. Gorson KC, Katz J. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Neurol Clin* 2013; 31: 511-532.
5. Mahdi-Rogers M, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *The Cochrane Library* 2013; 6

**Anexo: Tablas****Tabla 1. Características clínicas clásicas de la CIDP**

| |
|---|
| Curso con recaídas, o progresivo por más de 8 semanas. |
| Debilidad simétrica generalizada, con predilección por músculos proximales y distales |
| Hiperreflexia o arreflexia generalizadas. |
| Pérdida de sensibilidad de fibra gruesa distal en miembros (tacto fino, vibración y posición articular) |

Tabla 2. Variantes clínicas de la CIDP

| |
|--|
| Variantes funcionales <ul style="list-style-type: none">• Motora pura• Sensitiva pura• Atáxica• CISP |
| Variantes regionales <ul style="list-style-type: none">• Multifocal o focal (MADSAM)• Patrón de miembros superiores• Patrón paraparético• CIDP distal (DADS)• Neuropatías craneales aisladas |
| Curso temporal <ul style="list-style-type: none">• Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria subaguda• Síndrome de Guillain-Barré con recaídas |

Tabla 3. Enfermedades Relacionadas con CIDP

| |
|--|
| <p>Desórdenes asociados a paraproteínas Gammapatía monoclonal de significado indeterminado Mieloma osteosclerótico (síndrome POEMS) Mieloma múltiple Macroglobulinemia de Waldenström Amiloidosis Enfermedad de Castleman</p> |
| <p>Infecciones crónicas VIH HTLV-1 Enfermedad de Lyme Hepatitis C Enfermedad por arañazo de gato Epstein-Barr</p> |
| <p>Enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Sjögren Artritis reumatoidea Arteritis de células gigantes Sarcoidosis Enfermedad inflamatoria intestinal Miastenia gravis Hepatitis crónica activa Esclerosis múltiple</p> |
| <p>Enfermedades sistémicas Diabetes mellitas Tirotoxicosis Insuficiencia renal crónica con requerimiento de diálisis Glomerulonefropatía membranosa</p> |
| <p>Enfermedades oncológicas Carcinoma hepatocelular Melanoma Carcinoma pancreático Adenocarcinoma de colon Linfoma</p> |
| <p>Fármacos Interferón alfa Procaïnamida Tacrolimus Antagonistas del factor de necrosis tumoral</p> |
| <p>Otras asociaciones posibles Vacunas, trasplante de órgano sólido, neuropatías hereditarias (Charcot-Marie-Tooth)</p> |

Tabla 4. Criterios Diagnósticos Electrofisiológicos (Koski)

Debe haber evidencia de una polineuropatía crónica por al menos 2 meses sin anomalía genética ni paraproteína sérica documentada, y:

Se debe detectar respuesta en al menos el 75% de los nervios motores evaluados, y se deben satisfacer 1 o más de las siguientes condiciones:

Utilizando los criterios para desmielinización de la AAN:

- a) Más del 50% de los nervios motores evaluados tienen una latencia distal anormal, o
- b) Más del 50% de los nervios motores evaluados tienen una velocidad de conducción anormal, o
- c) Más del 50% de los nervios motores evaluados tienen una latencia de la onda F anormal.

Tabla 5. Exámenes Complementarios

Para diagnosticar CIDP

- a) Estudio de neuroconducción
- b) Examen de LCR (*)
- c) IRM de raíces espinales, plexo braquial, plexo lumbosacro (*)
- d) Biopsia de nervio (*)

Para detectar enfermedades concomitantes

- a) Recomendados: glucemia en ayunas, hemograma, función renal, hepatograma, factor antinuclear, función tiroidea, inmunofijación en suero y orina
- b) En casos seleccionados: centellograma óseo, prueba de tolerancia oral a la glucosa, proteína C-reactiva, anticuerpos antinucleares extraíbles, radiografía de tórax, enzima convertidora de angiotensina, serología para VIH

Para detectar neuropatías hereditarias

- a) Evaluación de los padres e hijos del paciente
- b) *Tests* genéticos (especialmente duplicación de *PMP22* y mutaciones de *conexina 32*)
- c) Biopsia de nervio

(*) en pacientes seleccionados

Tabla 6. Criterios Diagnósticos Clínicos

| |
|--|
| <p>Criterios de inclusión</p> <p>a) CIDP típica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Debilidad proximal y distal simétrica de evolución progresiva, escalonada o con recaídas y disfunción sensitiva en 4 miembros, que evoluciona durante al menos 2 meses, y - Ausencia o disminución de reflejos osteotendinosos en 4 miembros <p>b) CIDP atípica:</p> <p>Una de las siguientes pero el resto igual que en (a) (los reflejos osteotendinosos pueden ser normales en los miembros no afectados)</p> <ul style="list-style-type: none"> - predominantemente distal (DADS) - asimétrica (MADSAM: síndrome de Lewis–Summer) - focal - motora pura - sensitiva pura |
| <p>Criterios de exclusión</p> <p>Enfermedad de Lyme, difteria, exposición a tóxicos o drogas como causa probable de neuropatía</p> <p>Neuropatía desmielinizante hereditaria</p> <p>Trastorno esfinteriano prominente</p> <p>Diagnóstico de neuropatía motora multifocal</p> <p>Gammapatía monoclonal IgM con títulos altos de anticuerpos anti-glicoproteína asociada con la mielina</p> <p>Otras causas de neuropatía desmielinizante: POEMS, mieloma osteosclerótico, linfoma, amiloidosis</p> |

Tabla 7. Criterios que Soportan el Diagnóstico de CIDP

| |
|---|
| Aumento de las proteínas en LCR con recuento celular $< 10/mm^3$ (recomendación nivel A) |
| IRM con realce con gadolinio y/o hipertrofia de la cola de caballo, raíces lumbosacras o cervicales o de los plexos braquial o lumbosacro (recomendación nivel C) |
| Alteración electrofisiológica en al menos 1 nervio sensitivo: <ul style="list-style-type: none"> a) sural normal con amplitud del potencial de acción nervioso sensorial (SNAP) del mediano o radial anormal; o b) velocidad de conducción $< 80\%$ del LIN; o c) enlentecimiento de los potenciales evocados somatosensitivos sin evidencia de lesión central |
| Mejoría clínica objetiva luego del tratamiento inmunomodulador (recomendación nivel A) |
| Biopsia de nervio que muestre evidencia inequívoca de desmielinización y/o remielinización por microscopía electrónica análisis de la tinción de las fibras |

Tabla 8. Categorías Diagnósticas

| |
|--|
| <p>CIDP definida Criterios clínicos 1 (a o b) y 2 con criterio electrodiagnóstico 1; o CIDP probable + al menos 1 criterio de soporte; o CIDP posible + al menos 2 criterios de soporte</p> |
| <p>CIDP probable Criterios clínicos 1 (a o b) y 2 con criterio electrodiagnóstico 2; o CIDP posible + al menos 1 criterio de soporte</p> |
| <p>CIDP posible Criterios clínicos 1 (a o b) y 2 con criterio electrodiagnóstico 3</p> |
| <p>CIDP (definida, probable o posible) asociada con enfermedades concomitantes</p> |

Tabla 9. Tratamiento de la CIDP

| |
|---|
| <p>Terapias con evidencia proveniente de estudios aleatorizados <i>IGIV</i>: 2 g/kg dosis de carga; luego, 1g/kg cada 3 semanas durante 6 meses ó 0.5 g/kg diariamente por 4 días mensualmente durante 6 meses. <i>Prednisona</i>: 1 mg/kg/día por 3 meses, con régimen de descenso paulatino en 3 meses. <i>Prednisolona</i>: 60 mg por 4 semanas, con régimen de descenso paulatino en 22 semanas. <i>Plasmaféresis</i>: 2 veces por semana durante 3 semanas o 10 recambios durante 4 semanas. <i>Pulsos de dexametasona vía oral</i>: 40 mg/día por 4 días, luego mensualmente por 6 meses. <i>Pulsos de metilprednisolona intravenosa</i>: 500 mg diarios por 4 días, luego mensualmente por 6 meses.</p> |
| <p>Terapias probablemente inefectivas basadas en estudios aleatorizados, con problemas metodológicos en el diseño. <i>Azatioprina</i> <i>Interferón beta-1a</i> <i>Metotrexato</i></p> |
| <p>Tratamientos alternativos cuyo beneficio no ha sido probado, basados en series de casos o experiencia clínica <i>Micofenolato mofetil</i> <i>Inmunoglobulina subcutánea</i> <i>Metilprednisolona en pulsos endovenosos semanales</i> <i>Prednisolona en pulsos orales semanales</i> <i>Ciclosporina A</i> <i>Ciclofosfamida</i> <i>Rituximab</i> <i>Interferón alfa-2a</i> <i>Otros: etanercept, tacrolimus, alemtuzumab, trasplante de células madre hematopoyéticas</i></p> |