Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: revisión a propósito de un caso

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: review, case and report

Heriberto Vidal N.^{1,a}, Claudio Meza P.^{2,b}, Javiera Benítez C.^{1,a},
Julio Jorquera O.^{1,a} y René Meza F.^{1,3,c}

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) can be defined as a spectrum of different clinical phenotypes which are characterized by autoimmune, inflammatory and demyelinating injuries, primarily affecting the peripheral nerves and nerve roots. Most patients with CIDP have a chronic course of neurological disability, but about a third of cases exhibit a relapsing-remitting course. Classic phenotype of CIDP involves symmetric compromise of proximal and distal muscle strength and sensitivity, associated with generalized areflexia. For an accurate diagnosis, demonstration of nerve demyelination by electromyography or nerve biopsy is required. Due to the affection of relatively young, labor-active people and the high risk for neurological disability by the disease, treatment should be initiated early. The predominant lines of therapy, in its initial phase, are high-dose intravenous corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis, while the maintenance therapy is mainly based on low-dose oral corticosteroids. This article presents a case report of a patient evaluated in our hospital and diagnosed with CIDP and exposes an updated literature review about this disease.

Key words: Chronic, Inflammatory Demyelinating, Polyneuropathy, Review, Case Reports, Intravenous Immunoglobulin, Corticoids.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2019; 57 (3): 283-294

Introducción

Las polineuropatías sensitivas y motoras son patologías cuya presentación puede atribuirse a una gran variedad de diagnósticos

diferenciales. En esta revisión, se presenta un caso clínico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o CIDP, por sus siglas en inglés, con el objetivo de profundizar en el conocimiento de su presentación clínica,

Recibido: 20/11/2018

Aceptado: 13/07/2019

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Escuela de Medicina Universidad de Talca.

² Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule.

³ Servicio de Medicina Hospital Regional de Talca.

^a Interno de Medicina.

^b Médico Cirujano

^c Neurólogo.

estudio diagnóstico, opciones terapéuticas actuales y pronóstico.

Caso clínico

Paciente masculino de 55 años sin antecedentes médicos, acude a consulta en atención primaria por cuadro progresivo de varios meses de debilidad muscular distal asociada a parestesias en ambas manos y pies. Dada la sintomatología y temporalidad del cuadro, se plantea inicialmente un estado carencial de vitamina B12. A razón de esta sospecha, se realiza aporte en dosis altas de vitamina B12, reduciéndose parcialmente sintomatología parestésica, con recuperación de fuerza motora a distal, pero sin recuperación completa de funcionalidad basal. Después de 6 meses de iniciado el cuadro, se exacerba sintomatología, con dificultad en la deambulación, levantamiento de peso y disminución de sensibilidad en ambas manos. Posterior a consultas reiteradas en atención primaria, acude a evaluación neurológica tras un año de evolución. Al examen físico se destaca tetraparesia distal M3/M5, asociada a leve compromiso de musculatura proximal. Concomitante, cursa con ausencia de reflejos osteotendíneos de manera global, marcha alterada no característica e hipoestesia a distal en miembros superiores e inferiores sin patrón radicular, además de parestesias en las cuatro extremidades. Debido a la clínica de tetraparesia flácida arrefléctica con componente sensitivo asociado, se decide realizar estudio electromiográfico, en el que se describe compromiso polineuropático motor y sensitivo con dificultad de reclutamiento de músculos distales. Dados los antecedentes y los hallazgos, es ingresado al Hospital Regional de Talca para complementar estudio, además de manejo sintomático con respuesta analgésica parcial. Al ingreso presenta niveles de vitamina B12 de 199,6 pmol/L (270 pg/ml [valor normal: 147,6 a 369 pmol/L, o 200 a 500 pg/ml]), con estudios para factor reumatoideo, antígeno prostático y hormonas tiroideas dentro de los valores normales. Se complementa el estudio con RM de columna cervical que describe discopatía degenerativa multinivel y cambios de espondilosis cervical, sin afección de raíces ni médula espinal.

Se realizan exámenes complementarios: Hemograma, VHS, perfil bioquímico, perfil lipídico, perfil hepático y pruebas de coagulación normales. Junto con esto, se estudia para anticuerpos ENA, ANCA, Anti DNA y ANA, resultando todos negativos. Examen de VIH negativo y VDRL no reactivo. Punción lumbar realizada evidencia hiperproteino-rraquia leve de 140,1 mg/dl (valor normal: 20 a 45 mg/dl). Finalmente, se rescatan los resultados de la electromiografía, que confirma afectación polineuropática severa de 4 extremidades de predominio motor, hallazgos compatibles con diagnóstico de CIDP (Figuras 1 y 2).

Se inicia tratamiento con prednisona 60 mg y azatioprina 50 mg diarios, demostrando mejoría en la respuesta motora y sensitiva objetivada en sesiones de kinesioterapia, con recuperación parcial de funcionalidad basal, logrando realizar actividades diarias. Se mantiene en control ambulatorio y kinesioterapia.

Revisión bibliográfica

Introducción

La CIPD corresponde a una neuropatía periférica adquirida que se presenta con compromiso predominantemente motor proximal y distal, acompañado con déficit sensorial de diferente magnitud, y elementos clínicos característicos como arreflexia global, de causa autoinmune que evoluciona en un período de más de 8 semanas, establecido por consenso, de manera de separar esta entidad de aquellas condiciones de curso agudo. De acuerdo a diferentes autores, también pudiese corresponder a un espectro de condiciones con variaciones inmunológicas y subsecuentes diversas manifestaciones clínicas^{1,2}.

Es una patología poco frecuente, con una prevalencia a nivel internacional de aproximadamente 1 a 8,9 casos por cada 100.000 habitantes, estableciéndose como la polineuropatía crónica tratable más frecuente en la clínica mundial, con inicio de la sintomatología principalmente en hombres entre 48 a 60 años. En Chile no existe un registro oficial de la prevalencia de polineuropatías en la población general¹⁻³.

Site	NR	Onset (ms)	O-P Amp (mV)	Site 1	Site 2	Vel (m/s)
Left Median Motor (Abd Poll Brev)						
Wrist		11.4	1.0	Elbow	Wrist	15.1
Elbow		28.0	0.5			
Right Median Motor (Abd Poll Brev)						
Wrist		12.0	2.3	Elbow	Wrist	17.0
Elbow		26.7	1.7			
Left Peroneal Motor (Ext Dig Brev)						
Ankle		13.6	0.3	B Fib	Ankle	26.9
B Fib		16.2	1.0			
Right Peroneal Motor (Ext Dig Brev)						
Ankle		12.4	0.1	B Fib	Ankle	19.5
B Fib		29.3	0.1			
Left Tibial Motor (Flex C Plantar)						
Mal Int		19.3	0.2	Pop	Mal Int	19.9
Pop		40.4	0.0			
Right Tibial Motor (Flex C Plantar)						
Mal Int		16.6	0.4	Pop	Mal Int	
Pop						
Site 3		39.8	0.0			

Figura 1. Resumen de hallazgos en fibras motoras.

Site	L Lat (ms)	R Lat (ms)	L-R Lat (ms)	L Amp (mV)	R Amp (mV)	L-R Amp (%)	Site 1	Site 2	L Vel (m/s)	R Vel (m/s)	L-R Vel (m/s)
Median Motor (Abd Poll Brev)											
Wrist	11.4	12.0	0.6	1.0	2.3	56.5	Elbow	Wrist	15.1	17.0	1.9
Elbow	28.0	26.7	1.3	0.5	1.7	70.6					
Peroneal Motor (Ext Dig Brev)											
Ankle	13.6	12.4	1.2	0.3	0.1	66.7	B Fib	Ankle	26.9	19.5	7.4
B Fib	16.2	29.3	13.1	1.0	0.1	90.0					
Tibial Motor (Flex C Plantar)											
Mal Int	19.3	16.6	2.7	0.2	0.4	50.0	Pop	Mal Int	19.9		
Pop	40.4		40.4	0.0							

Figura 2. Comparación motora izquierda *versus* derecha.

Fisiopatología

Esta patología corresponde a una neuropatía periférica autoinmune, donde se ha descrito la interacción de un componente humoral y celular en la desmielinización de nervios periféricos. La patogénesis inicia con la presentación de antígenos no especificados de neuronas mielinizadas, a células T autorreactivas, llevando a la producción de citoquinas e interleukinas proinflamatorias, las que permeabilizan la barrera hematonerviosa, permitiendo el paso de autoanticuerpos al endoneuro. Además, se perpetúa el daño a través de una respuesta exa-

cerbada por macrófagos y por la activación del complemento con formación de complejo C5b-9. Esta respuesta autoinmune se traduce en un daño en la mielina, con interrupción en la conducción nodal^{2,4}. A su vez, la afección humoral provoca la concentración de citoquinas y quimiokinas inflamatorias en el líquido cerebroespinal, destacando interleukinas 6, 8 y 17⁵.

En conjunto con estos mecanismos, hay daño por estrés oxidativo, que según lo descrito por Marrali y cols (2016), corresponde a un aumento de enzimas NOX2, cuya función es catalizar la

formación de radicales libres de oxígeno. Estas moléculas, producidas de manera fisiológica, contribuyen a la protección neuronal a través de la lisis de patógenos, sin embargo, en contextos proinflamatorios hay una producción acentuada que conduce procesos de citotoxicidad y daño neuronal⁶.

A través de estos mecanismos, se produce un daño difuso que afecta tanto raíces y plexos, como nervios periféricos. Debido a esta última característica, esta patología se manifiesta con diferentes fenotipos clínicos.

Presentación clínica

Clásicamente se describe un compromiso simétrico de la fuerza muscular proximal y distal, presentándose en un 94% de los pacientes afectados, siendo característica la ausencia global de los reflejos osteo-tendíneos, pudiendo además presentar dolor y dificultad en la marcha. No obstante, hasta en un 84% de las presentaciones típicas puede existir un compromiso sensitivo. La presentación clásicamente descrita de la CIDP, sólo corresponde a aproximadamente el 50% de los casos. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes incluyen el compromiso bulbar o de un par craneano en el 15 a 20% de los casos, ataxia o movimientos involuntarios. En casos severos puede haber un compromiso autonómico expresado en constipación y retención urinaria^{1,2}. Esta patología evidencia un curso progresivo de más de 8 semanas, sin embargo, hasta en un tercio de los afectados puede haber presentaciones con remisión y recaídas, principalmente en pacientes jóvenes.

Dentro de las formas atípicas, se encuentra aquella con compromiso predominantemente sensitivo, que se presenta aproximadamente en 5 a 35% de los pacientes. Estos casos suelen comenzar con parestesia e hipoestesia en miembros inferiores, inestabilidad de la marcha y disestesia. A pesar de no presentar un compromiso motor inicial, en los estudios electrofisiológicos es común encontrar anomalías de conducción motora consistentes con desmielinización. Puede llegar a asociar debilidad varios años tras el comienzo de

la patología. Otra manifestación clínica de CIDP corresponde a la neuropatía adquirida desmielinizante distal simétrica (DADS), de predominio sensitivo y distal, que generalmente se encuentra en pacientes mayores de 60 años. Este último fenotipo se asocia en un 50 a 70% a una paraproteína IgM con actividad antiglicoproteína asociada a mielina (anti-MAG), por lo cual algunos autores la describen como una entidad separada de la CIDP, mientras que el 30 a 50% que no se asocia a esta paraproteína es considerado como una variante de la CIDP^{1,2,7}.

Otro fenotipo menos frecuente es el denominado síndrome de Lewis-Sumner o neuropatía adquirida desmielinizante sensorial y motora multifocal (MADSAM), que puede verse en el 6 al 15% de los pacientes afectados por CIDP. Esta entidad cursa con mononeuropatías múltiples multifocales, principalmente en miembros superiores, pudiendo cursar con parálisis laríngea y de nervio vago⁸. Finalmente, se reconoce la CIDP con compromiso motor exclusivo, que se observa en 7 a 10% de los casos principalmente en menores de 20 años, habiendo casos de formas focales o con compromiso del SNC².

Además, es destacable que los pacientes afectados por neuropatías inflamatorias pueden desarrollar síntomas neuropsiquiátricos, destacando síntomas ansiosos y trastornos del ánimo^{9,10}.

Diagnóstico

El diagnóstico de CIDP implica cumplir con criterios clínicos en asociación a desmielinización de nervios periféricos, demostrada a través de estudios electrofisiológicos o biopsia de nervios. En la Tabla 1 se exponen los criterios diagnósticos de CIDP, propuestos en el año 2005 y actualizados en el año 2010 por la European Federation of Neurological Societies y la Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS), siendo estos los más aceptados en la actualidad. A pesar de la utilidad de estos criterios para reducir el subdiagnóstico de la patología, existe una limitación respecto a los resultados electrofisiológicos, ya que ciertos fenotipos de CIDP no evidencian desmielinización en la electromiografía, como es el caso de compromiso predomi-

Tabla 1. Criterios diagnósticos clínicos y electrofisiológicos de CIDP según la EFNS/PNS¹**Criterios clínicos**

Criterios de inclusión para presentación típica de CIDP, debe cumplir los dos siguientes aspectos:

1. Clínica crónicamente progresiva, o recurrente, de debilidad proximal y distal simétrica y de disfunción sensorial en todas las extremidades, evolucionando por al menos 2 meses, con o sin afectación de pares craneanos
2. Reflejos osteo-tendíneos reducidos o ausentes en todas las extremidades

Criterios de inclusión para presentación atípica de CIDP, requiere cumplir uno de los siguientes aspectos junto a los mismos puntos abarcados en el criterio anterior (los reflejos osteo-tendíneos pueden estar normales en caso de no afectarse todas las extremidades):

1. Compromiso predominantemente distal (DADS)
2. Compromiso asimétrico (MADSAM)
3. Compromiso focal
4. Compromiso puramente motor
5. Compromiso puramente sensitivo

Criterios de exclusión clínica:

1. Neuropatía probablemente causada por infección de *Borrelia burgdorferi*, difteria, drogas o toxinas
2. Neuropatía desmielinizante hereditaria
3. Alteración prominente de esfínteres
4. Diagnóstico de neuropatía motora multifocal
5. Gammapatía monoclonal IgM con títulos altos de anticuerpos contra glicoproteína asociada a mielina
6. Otras causas de neuropatía desmielinizante, como el síndrome POEMS, mieloma osteoesclerótico, neuropatía lumbosacra de raíz o plexo diabética o no diabética, linfoma de sistema nervioso periférico y amiloidosis

Criterios de apoyo:

1. Elevación de proteínas de líquido cerebroespinal con recuento de leucocitos $<10/\text{mm}^3$
2. RNM con evidencia de realce con gadolinio y/o hipertrofia de la cauda equina, raíces nerviosas cervicales o lumbosacras, o plexos braquiales o lumbosacros
3. Electrofisiología sensorial anormal en al menos un nervio:
 - a. Sural normal con mediano anormal (excluyendo neuropatía de nervio mediano) o amplitudes de potencial de acción nervioso sensorial (PANS) radial
 - b. Velocidad de conducción $< 80\%$ del límite inferior normal ($> 70\%$ si la amplitud de PANS $< 80\%$ del límite inferior normal)
 - c. Potenciales somatosensoriales evocados retrasados sin enfermedad de sistema nervioso central
4. Mejoría clínica objetiva posterior al tratamiento inmunomodulador
5. Biopsia de nervio que evidencia de forma inequívoca desmielinización y/o remielinización, a través de microscopía electrónica o análisis de fibras provocadas

Criterios electrofisiológicos

Estos criterios son aplicados al medir la actividad de los nervios mediano, ulnar, peroneo y tibial en un lado del cuerpo. Durante la prueba, la temperatura de las extremidades no debe ser menor a 33°C en la palma y no menor a 30°C en el maléolo externo

CIDP definitiva

Debe cumplir al menos uno de los siguientes parámetros:

1. Prolongación de la latencia distal motora $\geq 50\%$ sobre el límite superior normal en al menos 2 nervios
2. Reducción de la velocidad de conducción motora $\geq 30\%$ bajo el límite inferior normal en 2 nervios
3. Prolongación de la latencia de ondas F $\geq 20\%$ en 2 nervios, o $> 50\%$ si la amplitud del pico negativo de potencial de acción de complejo muscular (PACM) distal es $< 80\%$ del límite inferior normal
4. Bloqueo parcial de la conducción motora, definido como una reducción $\geq 50\%$ de la amplitud del pico negativo de PACM proximal en relación al distal, cuando este último es $\geq 20\%$ del límite inferior normal, en dos nervios, o en un nervio además de al menos otro parámetro de desmielinización en al menos otro nervio
5. Dispersión temporal anormal, definida como un aumento de $> 30\%$ en la duración entre los picos negativos de PACM proximal y distal en al menos dos nervios
6. Aumento en la duración de PACM distal en al menos un nervio (mediano $\geq 6,6$ ms, ulnar $\geq 6,7$ ms, peroneo $\geq 7,6$ ms, tibial $\geq 8,8$ ms) más otro parámetro de desmielinización en al menos otro nervio más

Tabla 1. Criterios diagnósticos clínicos y electrofisiológicos de CIDP según la EFNS/PNS¹ (continuación)

CIDP Probable Reducción de $\geq 30\%$ de la amplitud del pico negativo de PACM proximal en relación al distal, excluyendo el nervio tibial posterior, cuando el pico negativo de PACM distal es $\geq 20\%$ del límite normal inferior, en dos nervios, o en un nervio además de al menos otro parámetro de desmielinización en al menos otro nervio
CIDP Posible Mismos criterios que en "CIDP Definitiva" pero en un solo nervio
Categorías diagnósticas a partir de la combinación de criterios
CIDP Definitiva CIDP típica o atípica por criterios de inclusión clínica, sin criterios de exclusión, y con criterios electrofisiológicos de CIDP definitiva CIDP Probable más, al menos, un criterio de apoyo CIDP Posible más, al menos, dos criterios de apoyo
CIDP Probable CIDP típica o atípica por criterios de inclusión clínica, sin criterios de exclusión, y con criterios electrofisiológicos de CIDP probable CIDP Posible más al menos un criterio de apoyo
CIDP Posible CIDP típica o atípica por criterios de inclusión clínica, sin criterios de exclusión, y con criterios electrofisiológicos de CIDP posible
CIDP asociada a patologías concomitantes

nantemente proximal o localizado, pérdida axonal secundaria, mayor daño en fibras sensitivas o daño en fibras motoras por debajo del umbral definido por los criterios. En estos casos, es importante apoyarse en estudios alternativos^{1,11}.

Entre estos últimos, destaca el estudio de LCE, en donde puede existir disociación albúmino-citológica en un 80% de los casos. Otra prueba relevante es la biopsia de nervio clínica y electrofisiológicamente afectado. Presenta utilidad cuando las pruebas anteriores no entregan resultados definitivos, sin embargo, su uso es controversial, dado que al ser una patología multifocal, la muestra puede no ser representativa. Los hallazgos compatibles con CIDP en una biopsia de nervio corresponden a edema de endoneuro, infiltración mononuclear, y fibras desmielinizadas y remielinizadas, entregando una apariencia de "bulbo de cebolla" al corte transversal^{1,11,12}.

Para diferenciar la forma focal de CIDP se recomienda la resonancia magnética (RM), aplicada en las regiones de sospecha de afección. Generalmente se observa alargamiento de raíces nerviosas, hi-

perintensidad en T2 y captación de gadolinio. Por otro lado, en caso de CIDP puramente sensitiva, es importante estudiar con potenciales somatosensoriales evocados¹¹.

Existen patologías que cursan con clínica similar a CIDP y que determinan que la tasa de subdiagnóstico de esta última ronde el 40%. Dentro de las enfermedades que hay que tener en cuenta, destacan las vasculitis, linfomas y el síndrome POEMS, el cual corresponde a un síndrome para-neoplásico que cursa con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y alteraciones cutáneas.

Por otra parte, es fundamental diferenciar CIDP de otras polineuropatías periféricas que no comprenden una afectación puramente motora, proximal y distal simultánea, o arreflexia global. En este sentido, se diferencia CIDP del síndrome de Guillain-Barré (SGB), ya que si bien tienen una presentación clínica y estudio similar, el tiempo de evolución marca una diferencia importante entre ambas entidades, siendo 4 semanas para el SGB, mientras que 8 semanas o más para CIDP. Sin em-

bargo, existe una forma rápidamente progresiva de CIDP, de acelerada evolución clínica en 4 semanas. Esta forma está usualmente asociada a infecciones virales. No obstante, la orientación diagnóstica para CIDP la entregan las características clínicas destacadas anteriormente, a diferencia de la hiporreflexia generalizada observada en el SGB^{12,13}.

Dado el origen autoinmune de la CIDP, puede asociarse a enfermedades inmunológicas o neoplásicas, tales como el lupus, enfermedad de Crohn o carcinomas diversos, entre otros¹⁴⁻¹⁶.

Tratamiento

Actualmente las terapias de primera línea en CIDP son: Inmunoglobulina intravenosa, corticoides y plasmaféresis¹⁷.

Inmunoglobulina intravenosa (Ig IV)

Un número pequeño de ensayos clínicos randomizados (RCT) y revisiones sistemáticas han establecido su efectividad en el tratamiento a corto plazo de la enfermedad¹⁸⁻²⁰. Una revisión sistemática con metaanálisis Cochrane de 2013 identificó cinco RCT con un total de 235 pacientes con CIDP quienes fueron asignados a recibir tratamiento con Ig IV o con placebo, el cual evidenció que los pacientes tratados con Ig IV tuvieron una mejora significativamente mayor de la discapacidad a un mes del inicio del tratamiento con un NNT de 3¹⁹. Además, la RS identificó estudios que comparaban la efectividad de Ig IV *vs* plasmaféresis, prednisolona oral y metilprednisolona intravenosa, obteniéndose un beneficio similar con todas estas modalidades de tratamiento. El estudio clínico con mayor peso estadístico incluido en la RS, y que comparaba Ig IV *vs* placebo, fue el estudio ICE, multicéntrico y doble ciego, el cual incluyó a 117 pacientes con CIDP²¹. El régimen de tratamiento utilizado en este estudio consistió en una dosis de carga de Ig IV de 2 g/kg, seguido por una dosis de mantención de 1 g/kg cada tres semanas durante 24 semanas, logrando una mejora significativa en la discapacidad. Una segunda etapa, que incluyó sólo a aquellos pacientes respondedores a Ig IV y cuyo seguimiento fue de 24 semanas adicionales, evidenció que los pacientes que recibieron Ig IV

tuvieron una tasa de recurrencia significativamente menor que aquellos tratados con placebo (13% *vs* 45%) con un tiempo transcurrido a la recurrencia significativamente más largo.

Si bien la terapia con Ig IV es efectiva en lograr control de la enfermedad en el corto plazo, la mayoría de los pacientes van a requerir dosis de mantención del fármaco cada dos a seis semanas por varios años, ya que Ig IV en monoterapia usualmente no logra la remisión de la enfermedad²². Esto y el elevado costo, limitan su uso como monoterapia en pacientes con CIDP.

Dentro del perfil de efectos adversos de Ig IV cabe destacar que puede generar cefalea, náuseas, fiebre, hemólisis, neutropenia, meningitis aséptica e injuria renal aguda. Por esto, debe ser evitado como tratamiento en pacientes portadores de enfermedad renal crónica avanzada por el riesgo de reagudización de ésta^{17,23}.

Corticoides

Actualmente no hay reportes de estudios clínicos randomizados con un tamaño muestral importante. La evidencia de la utilidad de los corticoides en CIDP proviene de pequeños estudios, cuya calidad de evidencia fue catalogada como muy baja. Entre ellos, un RCT que incluyó 28 pacientes con CIDP, quienes fueron asignados a recibir prednisona oral en días alternos, mostró una mejora clínicamente significativa *versus* el grupo placebo²⁴. Otro estudio de corte transversal, multicéntrico que incluyó a 32 pacientes con CIDP evaluó la efectividad de prednisolona oral comparada con Ig intravenosa. Ambas terapias mostraron una mejora significativa en la discapacidad, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas²⁵.

Algunas series retrospectivas sugieren que los corticoides son beneficiosos en CIDP y que el máximo beneficio se alcanzaría luego de uno a seis meses de tratamiento. Sin embargo, las recurrencias serían comunes cuando se inicia el tapering progresivo^{23,26}.

No existe un consenso sobre la dosis y esquema más apropiado de corticoides, encontrándose esquemas con dosis diaria, dosis en días alternos y otros con pulsos de corticoides en altas dosis, ya

sea oral o intravenoso¹⁷. Sin embargo, se prefieren los pulsos de corticoides en altas dosis, ya que se asocian a una recuperación clínica más precoz y a un menor perfil de efectos adversos comparado con régimen de corticoides en dosis diaria²⁷.

El estudio PREDICT, con objetivo de comparar esquemas, asignó aleatoriamente a 40 pacientes con CIDP a recibir dexametasona en pulso oral de alta dosis o prednisolona en régimen diario, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de remisión a los 12 meses entre ambos grupos de tratamiento (42% vs 38%)²⁷.

Un esquema sugerido para corticoterapia en dosis diaria es prednisolona 1 a 1,5 mg/kg/día (50 a 80 mg al día, no sobrepasando los 100 mg). La dosis es luego titulada de acuerdo con la respuesta clínica, comenzando el decalaje uno a tres meses en casos con buena respuesta clínica¹⁷. Para régimen intravenoso, es útil metilprednisolona 1.000 mg/día por tres días, seguido de 1.000 mg una vez por semana por cuatro semanas. Luego se disminuye la dosis lentamente a frecuencia de una vez cada dos a doce semanas²⁸.

Es importante recalcar que el uso crónico de corticoides vía oral se asocia a importantes efectos adversos como ganancia de peso, aspecto cushingoide, fragilidad de la piel, cataratas, hipertensión y diabetes. Efectos más severos son la necrosis avascular de cabeza humeral o femoral, hemorragias gastrointestinales y fractura osteoporótica²³.

Plasmaféresis

La efectividad de la plasmaféresis como tratamiento de primera línea y a corto plazo en CIDP ha sido ratificada por una RS con metaanálisis que incluyó dos estudios clínicos aleatorizados²⁹. Esta RS demostró mejora significativa en el puntaje de una escala de discapacidad en 2/3 de los pacientes sometidos a plasmaféresis comparado con los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, tras el tratamiento se observó una alta tasa de recurrencia de hasta un 67% en uno de los estudios³⁰. De esta forma, la baja probabilidad de alcanzar la remisión utilizando esta terapia como monoterapia, en conjunto con el riesgo de trombosis, se limita a casos seleccionados y centros especializados¹⁷.

Otros fármacos inmunomoduladores

Un número considerable de agentes inmunosupresores han reportado un efecto beneficioso para pacientes con CIDP en estudios observacionales, sin embargo, esto no ha sido ratificado por ensayos clínicos aleatorizados de mejor calidad y mayor poder estadístico. Entre estas drogas se encuentran: azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, interferón alfa, metotrexato, rituximab y tacrolimus³¹.

La utilidad de estos fármacos se encuentra en pacientes con enfermedad refractaria a los tratamientos de primera línea o combinaciones de estos¹⁷.

De estos agentes inmunosupresores, los más usados por los clínicos son azatioprina y ciclofosfamida. Azatioprina se utiliza como ahorrador de corticoides, reservado para pacientes con enfermedad leve; tiene una respuesta terapéutica lenta, pudiendo tomar seis meses o más. Por otra parte, algunos estudios observacionales han sugerido que ciclofosfamida pudiese ser efectivo en pacientes con CIDP refractaria, sin embargo, su uso conlleva el riesgo de efectos adversos potencialmente graves, por lo cual debe ser usado con cautela³²⁻³⁴.

Evaluación de la respuesta a la terapia

La evaluación objetiva de la progresión clínica se hace con herramientas clínicas, como la fuerza de prensión con dinamómetro y algunos scores que miden nivel de discapacidad por la enfermedad (Rash-built Overall Disability Scale y la Overall Neuropathy Limitations Scale)³⁵⁻³⁹. Adicionalmente, el Test Timed Get Up and Go o el test de caminata de 10 metros son simples de realizar y aportan información útil y objetiva para el monitoreo de la progresión de CIDP^{40,41}. Estas evaluaciones deberían realizarse antes y durante la terapia.

Pronóstico

Se ha estimado que dos tercios de los pacientes con CIDP responderán inicialmente al tratamiento con fármacos de primera línea y sólo un 10 a 15% de los pacientes serán resistentes a estos¹⁷. No obstante, la información en relación con el pronóstico a largo plazo en CIDP es limitada. Un estudio retrospectivo que incluyó 106 pacientes

con diagnóstico de CIDP y que tuvo una media de seguimiento de 6,4 años, concluyó que sólo el 30% de los pacientes alcanzó la remisión de la enfermedad a largo plazo, mientras que un 18% de los pacientes tuvo una enfermedad activa inestable con curso progresivo o recurrente⁴².

Discusión

El caso descrito en este artículo corresponde a un paciente que cursa con el fenotipo clásico de CIDP, con una edad dentro del rango de mayor prevalencia. Existe una baja sospecha diagnóstica al inicio del estudio, probablemente explicado por una falta de exposición de médicos generales y especialistas a este tipo de casos.

Durante el estudio etiológico, se obtienen hallazgos electromiográficos compatibles con los criterios postulados por la EFNS/PNS, asociado a un estudio de LCE indicativo de disociación albúmino-citológica. De esta forma, con la clínica, se cumplen los criterios diagnósticos mencionados y sin existencia de algún criterio de exclusión, se diagnostica CIDP. Es importante recalcar que tanto la clínica como las pruebas electrofisiológicas son fundamentales para realizar el diagnóstico de CIDP.

En relación al tratamiento inicial con suplemento de vitamina B12, la mejoría clínica probablemente es por aumento de la disponibilidad de tal vitamina para la síntesis de mielina. Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento indicado corresponde a prednisona asociada a azatioprina, por vía oral con una evaluación y terapia kinésica previa, que se mantuvo concomitante a la admi-

nistración de los fármacos. La elección de iniciar el tratamiento con este esquema, se fundamenta en que no existe una diferencia demostrada en el uso de la vía oral vs la vía endovenosa y, debido a la mayor comodidad en la administración y a la mejor disponibilidad para continuar el tratamiento de forma ambulatoria. Por otro lado, es a través de la intervención kinesiológica que se logra evidenciar la evolución motora favorable en un período de tiempo menor al expuesto en la literatura actualizada. Si bien, en los artículos citados en este reporte y en la búsqueda bibliográfica realizada no existe mención de la asociación entre la terapia kinesiológica y la progresión de la patología, podría ser un elemento importante a considerar en el pronóstico de CIDP, por lo cual corresponde a un campo que requiere futuras investigaciones.

Las polineuropatías corresponden a patologías ampliamente estudiadas desde el punto de vista fisiopatológico, clínico y diagnóstico, pero con necesidad de mayores estudios en el área del tratamiento, de manera de elaborar esquemas de enfrentamiento de acuerdo al fenotipo y factores asociados a cada paciente. Además, es necesaria la realización de estudios demográficos sobre el tema, para reconocer los pacientes en los cuales sospechar CIDP ante la presentación de la sintomatología descrita anteriormente.

Para concluir, se recalca la necesidad de esquematizar el conocimiento de esta patología, tanto por médicos generales, como por parte de especialistas, con el fin de disminuir el subdiagnóstico y promover a un inicio precoz del tratamiento, mejorando la progresión y calidad de vida de los pacientes.

Resumen

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP por sus siglas en inglés) corresponde a un espectro de diferentes fenotipos clínicos caracterizados por lesiones de naturaleza autoinmune, inflamatoria y desmielinizante, que afectan primariamente nervios periféricos y raíces nerviosas. Generalmente, los pacientes con CIDP presentan un curso crónico de discapacidad neurológica, pero hasta un tercio de los casos puede exhibir un curso remitente-recidivante.

El fenotipo clásico involucra compromiso simétrico de la fuerza muscular y la sensibilidad proximal y distal, asociado a arreflexia generalizada. El diagnóstico requiere la demostración de la desmielinización de nervios mediante electromiografía o biopsia de nervios. Debido a la afectación de personas relativamente jóvenes, laboralmente activos, y a la gran discapacidad neurológica que puede generar, el tratamiento debiera ser iniciado precozmente. Los pilares de la terapia en su fase inicial son los corticoides intravenosos en altas dosis, inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis, mientras que la terapia de mantención se basa, principalmente, en el uso de corticoides orales a bajas dosis. Este artículo presenta el caso de un paciente evaluado en nuestro hospital y diagnosticado con CIDP, y expone una revisión bibliográfica actualizada de la enfermedad.

Palabras clave: Polineuropatía, Inflamatoria Desmielinizante, Crónica, Revisión, Reportes de Caso, Inmunoglobulina Intravenosa, Corticoides.

Referencias bibliográficas

- Lewis R, Shefner J, Eichler A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [acceso el 12 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- Mathey E, Park S, Hughes R, Pollard J, Armati P, Barnett M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 973-85.
- Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 5. Art. No.: CD003280. DOI: 10.1002/14651858.CD003280.pub5.
- Dalakas M. Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. Biochimica et Biophysica Acta 2015; 1852 (4): 658-66.
- Deisenhammer F, Teunissen C, Tumani H. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 146. Denmark: Elsevier; 2018. Chapter 9: Cerebrospinal Fluid in Neurologic Disorders; p. 125-38.
- Marrali G, Salamone P, Casale F, Fuda G, Cugnasco P, Caorsi C, et al. NADPH oxidase 2 (NOX2) enzyme activation in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Eur J Neurol 2016; 23: 958-63.
- Bourque P, Warman J, Massie R. Autoimmune peripheral neuropathies. Clin Chim Acta (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.02.039>.
- Lechien J, Finck C. Lewis-Sumner Syndrome Manifesting as Unilateral Vocal Fold Paresis and Laryngeal Fasciculations. [Internet] Journal of Voice 2017 [acceso el 20 de febrero de 2018]. Disponible en: [http://www.jvoice.org/article/S0892-1997\(17\)30146-7/fulltext](http://www.jvoice.org/article/S0892-1997(17)30146-7/fulltext).
- Rajabally Y, Seri S, Cavanna A. Neuropsychiatric manifestations in inflammatory neuropathies: a systematic review. [Internet]. Wiley Online Library; 2016 [acceso el 20 de febrero de 2018]. Disponible en: wileyonlinelibrary.com.
- Merkies I, Kieseier B. Fatigue, Pain, Anxiety and Depression in Guillain-Barré Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Eur Neurol 2016; 75: 199-206.
- Viala K. Diagnosis of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a practical overview based on some case studies. Int J Neuroscience 2015. DOI: 10.3109/00207454.2015.1096786.
- Garg N, Park S, Vucic S, Yiannikas C, Spies J, Howells J, et al. Differentiating lower motor neu-

- ron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 474-83. doi:10.1136/jnnp-2016-313526.
13. Lim JY, Lim Y, Choi E. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in hantavirus and hepatitis B virus coinfection. *J Med* 2016; 95: 49.
 14. Nishioka K, Fujimaki M, Kanai K, Ishiguro Y, Nakazato T, Tanaka R, et al. Demyelinating Peripheral Neuropathy Due to Renal Cell Carcinoma. *Intern Med* 2017; 56: 101-4.
 15. Kim S, Kang S, Ahn BK, Lee HL, Han DS, Jang K, Kim YS. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-like neuropathy as an initial presentation of Crohn's disease. *BMC Neurology* 2015; 15: 48.
 16. Abraham H, Kuzhiveli J, Rizvi S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP): An Uncommon Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Am J Case Rep* 2017; 18: 980-3.
 17. Lewis R, Shefner J, Dashe J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Treatment and prognosis. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [acceso el 12 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
 18. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78: 1009.
 19. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001797.
 20. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin *versus* intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493.
 21. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 136.
 22. van Doorn PA, Dippel DWJ, van Burken MMG, et al. Long-term IV Immunoglobulin treatment in CIDP. *J Periph Nerv Syst* 2003; 8 Suppl 1: 70.
 23. Ropper AH. Current treatments for CIDP. *Neurology* 2003; 60: S16.
 24. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KE, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136.
 25. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin *versus* oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195.
 26. Wertman E, Argov Z, Abrmashy O. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: features and prognostic factors with corticosteroid therapy. *Eur Neurol* 1988; 28: 199.
 27. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brussee E, van den Berg LH, van der Pol WL, et al. Pulsed high-dose dexamethasone *versus* standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 245.
 28. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005; 62: 249.
 29. Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD003906.
 30. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119 (Pt 4): 1055.
 31. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory

- treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD003280.
32. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; 35: 1173.
 33. Gladstone DE, Prestrud AA, Brannagan TH 3rd. High-dose cyclophosphamide results in long-term disease remission with restoration of a normal quality of life in patients with severe refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10:11.
 34. Lewis RA, Lisak RP. "Rebooting" the immune system with cyclophosphamide: taking risks for a "cure"? *Ann Neurol* 2003; 53: 7.
 35. Draak TH, Pruppers MH, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, Gorson KC, et al. Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs Jamar. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20: 269.
 36. Rajabally YA, Narasimhan M. Jamar hand-held grip dynamometry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2013; 325: 36.
 37. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011; 76: 337.
 38. Draak TH, Vanhoutte EK, van Nes SI, Gorson KC, Van der Pol WL, Notermans NC, et al. Changing outcome in inflammatory neuropathies: Rasch-comparative responsiveness. *Neurology* 2014; 83: 2124.
 39. Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: The Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 973.
 40. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142.
 41. Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1996; 243: 280.
 42. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies IS, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 326.

Correspondencia:

Heriberto Andrés Vidal Núñez

Dirección: 21 y media norte con 7 oriente C

#3238, Talca.

E-mail: hvidalnunez@gmail.com