

## POLINEUROPATÍAS INMUNOMEDIADAS

SILVIA CERZO, JESICA EXPÓSITO, LAURA CARRERA, DANIEL NATERA, ANDRÉS NASCIMENTO, CARLOS ORTEZ

Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

**Dirección postal:** Carlos Ortez, Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu No. 2, 08950 Esplugues, Barcelona, España

**E-mail:** carlos.ortez@sjd.es

### Resumen

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) representa un grupo de polineuropatías periféricas inmunomediadas que constituyen la causa más frecuente de parálisis flácida aguda en la práctica clínica. Su forma más común es la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (AIDP), aunque se reconocen múltiples variantes, como las neuropatías axonales (AMAN, AMSAN) y el síndrome de Miller-Fisher. El diagnóstico continúa siendo clínico, apoyado por hallazgos en el líquido cefalorraquídeo, estudios neurofisiológicos y, en algunos casos, serología específica. Su detección precoz es crítica para evitar complicaciones potencialmente fatales, como insuficiencia respiratoria o disautonomía grave. Este artículo ofrece una revisión actualizada del abordaje diagnóstico y terapéutico del SGB, con especial énfasis en su fisiopatología, manifestaciones clínicas, y estrategias terapéuticas de primera línea, así como en variantes emergentes tratables con inmunoterapia dirigida.

**Palabras clave:** síndrome de Guillain-Barré, inmunoglobulinas, plasmaféresis, inmunoadsorción, corticoides

(AIDP), though multiple variants are also recognized, such as axonal neuropathies (AMAN, AMSAN) and Miller-Fisher syndrome. Diagnosis remains primarily clinical, supported by findings in cerebrospinal fluid analysis, neurophysiological studies, and, in certain cases, specific serology. Early detection is crucial to prevent potentially fatal complications such as respiratory failure or severe dysautonomia. This article provides an updated review of the diagnostic and therapeutic approaches to GBS, emphasizing its pathophysiology, clinical manifestations, first-line therapeutic strategies, and emerging variants treatable with targeted immunotherapy.

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, immunoglobulins, plasmapheresis, immunoadsorption, corticosteroids

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) fue descrito en 1916 por Guillain, Barré y Strohl tras observar a dos soldados con parálisis ascendente, arreflexia y recuperación espontánea. Su incidencia se estima en 1-2 casos por 100 000 habitantes/año, con predilección por el sexo masculino y aumento de casos en la infancia y adultez tardía<sup>1,2</sup>.

### Abstract

#### *Immune-mediated polyneuropathies*

The Guillain-Barré syndrome (GBS) represents a group of immune-mediated peripheral polyneuropathies, which are the most common cause of acute flaccid paralysis in clinical practice. Its most prevalent form is acute inflammatory demyelinating polyneuropathy

#### Patogénesis

Los antecedentes infecciosos son comunes en el SGB y se cree que suponen el *trigger* que producirá la respuesta inmune. Dos tercios de los pacientes presentan antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal. La infección por *Campylobacter* es la más frecuente. Otras infec-

ciones incluyen citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), *Mycoplasma pneumoniae* e infecciones *influenza-like*, coronavirus, etc.<sup>3,4</sup>.

En aproximadamente la mitad de los pacientes con SGB se han identificado anticuerpos séricos contra gangliósidos de los nervios periféricos: LM1, GM1, GM1b, GM2, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a y GQ1b.

Los anticuerpos con GM1, GM1b, GD1a y GalNAc-GD1a se asocian a las variantes motoras puras o axonales.

- Los anticuerpos contra GD3, GT1a y GQ1b se relacionan con oftalmoplejía y síndrome de Miller-Fisher<sup>5-6</sup>.

## Clínica

En pacientes con polirradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante los síntomas comienzan 2-4 semanas después de las infecciones respiratorias o gastrointestinales. Inicialmente pueden presentar parestesias distales seguidas de debilidad de miembros inferiores simétrica, o ligeramente asimétrica, que puede ascender de forma variable hasta afectar los brazos, y en casos graves, a la musculatura respiratoria. En los SGB axonales los síntomas predominantes en el momento de presentación son el dolor y el rechazo de la marcha con imposibilidad para caminar.

La debilidad rápidamente progresiva es la característica clínica principal del SGB. A la exploración, el paciente presenta una debilidad simétrica con disminución o ausencia de reflejos. Los síntomas sensitivos son normalmente positivos (dolor, parestesias, irritabilidad refleja del nervio) más que negativos (pérdida de sensación).

La disfunción autonómica ocurre en aproximadamente la mitad de los niños con SGB, y puede incluir síntomas cardiovasculares, abdominales, etc.

Para poder establecer la afectación clínica se ha utilizado la Escala de clasificación clínica de Paradiso modificada por Hugges. Se trata de una escala de 7 puntos que va desde el paciente asintomático hasta la muerte. Evalúa principalmente la deambulación y la necesidad de ventilación<sup>7-10</sup>.

1. Paciente sano, normal

2. Síntomas y signos leves, pero que le permiten caminar, correr aun con dificultad, vestirse, comer y asearse

3. Puede caminar más de 5 metros sin ayuda ni apoyo, pero no saltar ni realizar actividades para su cuidado personal

4. Puede caminar más de 5 metros con ayuda o apoyo

5. No puede caminar

6. Ventilación asistida a tiempo parcial o total

7. Fallece

## Subtipos del síndrome de Guillain-Barré

La presentación clásica de parálisis ascendente es la más común, pero existen un amplio espectro de variantes atípicas. Cada tipo de SGB se distingue clínica y fisiopatológicamente del resto<sup>11-13</sup>:

- Polineuropatía aguda desmielinizante (AIDP)

- Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)

- Neuropatía axonal motor-sensitiva aguda (AMSAN)

- Síndrome de Miller-Fisher (SMF) o neuropatía aguda atáxica sin oftalmoplejía

- Encefalitis de Bickerstaff (EB): esta variante se caracteriza por síntomas de encefalitis e hiperreflexia en combinación con síntomas de SMF como oftalmoplejía y ataxia

- Debilidad faringo-cérvico-braquial

- Polineuritis craneal

Otras variantes:

o Pandisautonomía aguda

o SGB puramente sensitivo

o Diplejía facial con parestesia distal de extremidades (se considera una variante de AIDP)

o Parálisis del VI par craneal

o Radiculopatía lumbar bilateral, etc.

## Estudios complementarios

- Líquido cefalorraquídeo (LCR): la punción lumbar suele revelar una elevación de proteínas (>45 mg/dL) con recuento celular normal (disociación albúmino citológica). Durante la primera semana de los síntomas solo el 50-66% de los pacientes presentará este hallazgo, aumentado hasta más del 75% en la tercera semana.

- Estudios neurofisiológicos: la neurografía es útil para confirmar el diagnóstico y es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de SGB y establece la fisiopatología. En las formas desmielinizantes pueden mostrar bloqueos motores, enlentecimiento de la conducción nerviosa motora y sensitiva, dispersión temporal,

y prolongación de las latencias distales. En las formas axonales de SGB, los estudios de conducción nerviosa muestran disminución de la amplitud de las respuestas motoras, con velocidades de conducción normales. La onda F puede estar prolongada en más del 50%, predominantemente en las variantes desmielinizantes.

- Resonancia magnética (RM) medular con contraste: se ha descrito que durante las primeras semanas del SGB se puede observar un realce de las raíces nerviosas que puede ser difuso, localizado en la raíz anterior del nervio, y con menos frecuencia en la raíz dorsal.

Anticuerpos: la detección nos ayudará a confirmar la etiología inmunomediada. Se detectan aproximadamente en el 50% de los casos.

- Otros estudios analíticos: se deberán realizar estudios serológicos para investigar el germen relacionado. Dentro de estos estudios habrá que incluir: *Campylobacter jejuni*, Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, *Haemophilus influenzae*, virus varicela-zóster, *Mycoplasma pneumoniae*, coronavirus, etc.<sup>14</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico del SGB se basa sobre todo en la presentación clínica. Los hallazgos clínicos típicos son la debilidad muscular progresiva ascendente, simétrica (o ligeramente asimétrica) y la disminución o ausencia de reflejos con antecedente de un proceso infeccioso en las semanas previas.

Clásicamente se han utilizado los criterios de Asbury para el diagnóstico de SGB (Tabla 1).

El diagnóstico de SGB es clínico, en ningún caso la realización de los estudios complementarios retrasará el inicio del tratamiento ante la sospecha clínica de SGB.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las características de presentación del SGB (parálisis flácida, arreflexia o la combinación de ambas) es extenso y puede incluir diferentes afecciones:

- Polineuropatía desmielinizante crónica (CIDP): existe un *continuum* temporal entre AIDP (forma desmielinizante de SGB) y CIDP. La AIDP es una enfermedad monofásica subaguda que tiene su nadir a las 3-4 semanas de evolución, en cambio la CIDP continúa su progreso y no mejora hasta pasadas 8 semanas.

- Otras polineuropatías: ciertas polineuropatías agudas pueden asemejar a un SGB incluyendo déficit de vitamina B1 grave, envenenamiento por arsénico, vasculitis, enfermedad de Lyme, porfiria, sarcoidosis, enfermedad leptomeníngea o paraneoplásica, neuropatía del paciente crítico. La combinación de datos clínicos, hallazgos de laboratorio, así como la electromiografía del nervio son normalmente suficientes para descartar otras causas menos comunes de neuropatía.

- Lesiones de la médula espinal
- Enfermedades de la unión neuromuscular
- Neuromiopatía del paciente crítico, etc.

## Tratamiento

El tratamiento farmacológico del SGB está orientado a bloquear la respuesta autoinmune, para lo cual se indica inmunoglobulina intravenosa (IgIV) 2 g/kg/dosis, repartido en 5 días (400 mg/kg/día)<sup>15,16</sup>.

- IgIV: la dosis total de tratamiento es de 2 g/kg que se puede administrar con dosis de 1g/kg durante dos días o 400 mg/kg durante 5 días. Normalmente se administra un solo ciclo, aunque se han descrito algunos estudios con un segundo ciclo de tratamiento en casos con escasa mejoría.

- Plasmaféresis: el recambio plasmático actúa retirando los anticuerpos circulantes que producen el daño nervioso.

- Inmunoadsorción: esta técnica se basa en la extracción de sangre completa y su paso por un filtro absorbiéndose distintos factores humorales de forma selectiva, sobre todo inmunoglobulinas G. Una vez completado este proceso la sangre filtrada se devuelve al paciente. En general es muy bien tolerada por aquellos con trastornos neurológicos.

- Corticoides: en los casos de SGB axonales, con fenotipos graves (4-5), dado que la fisiopatología implica un edema grave de las raíces nerviosas con afectación anterógrada del asta anterior de la médula espinal, actualmente se recomiendan *bolus* de corticoides en los SGB, asociado al uso de IgIV<sup>17,18</sup>.

- Inmunomoduladores (rituximab): los anticuerpos contra las proteínas del paranódulo y el nodo de Ranvier (contactina-1, proteína asociada a la contactina 1, y neurofascina 155 y 186) se han descrito recientemente en varios pacientes

**Tabla 1** | Criterios de Asbury en síndrome de Guillain-Barré

## Criterios necesarios para el diagnóstico:

1. Debilidad motora progresiva de más de un miembro
2. Arreflexia o hiporreflexia marcada

## Criterios que avalan firmemente el diagnóstico:

1. Progresión a lo largo de días o semanas
2. Relativa simetría
3. Pérdida leve de la sensibilidad
4. Comienzo con dolor o malestar de una extremidad
5. Compromiso de nervios craneales
6. Comienzo de la recuperación a las 2-4 semanas de detenerse la progresión
7. Trastorno funcional autonómico
8. Ausencia de fiebre al comienzo de la evolución
9. Aumento del nivel de proteínas en el LCR una semana después de la aparición de los síntomas
10. Electrodiagnóstico anormal con conducción más lenta u ondas F prolongadas

## Criterios que hacen dudar el diagnóstico:

1. Nivel sensitivo
2. Asimetría marcada y persistente
3. Disfunción vesical o intestinal persistente
4. Más de 50 células/mm<sup>3</sup> en el LCR
5. Presencia de PMN en LCR
6. Niveles sensitivos agudos

## Criterios que excluyen el diagnóstico:

1. Diagnóstico de botulismo, miastenia, poliomielitis o neuropatía tóxica
2. Metabolismo anormal de las porfirinas
3. Difteria reciente
4. Síndrome sensitivo puro sin debilidad

LCR: líquido cefalorraquídeo; PMN: polimorfonucleares

con SGB recidivantes que no responden de forma adecuada a Ig4. En particular, el SGB recurrente o formas de CIDP asociada a anticuerpos contra la isoforma 155 de la neurofascina, se desarrolla a edades más tempranas, incluso en pacientes pediátricos.

Estos anticuerpos son predominantemente subclase IgG4 y se asocian a una forma de CIDP que se manifiesta con un inicio de síntomas agresivo, parecido al SGB, con debilidad motora predominante, ataxia, temblor y una respuesta ausente o limitada a IgIV o esteroides, pero una respuesta excelente al rituximab<sup>19,20</sup>.

Basándonos en los distintos estudios realizados, se recomienda el siguiente esquema de tratamiento (Fig. 1):

- Pacientes con escala de SGB menor de 4, síntomas leves o estables, se iniciará tratamiento

con IgIV a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días. La infusión se realizará de forma lenta para evitar posibles efectos adversos. Si existe una buena tolerancia, las siguientes dosis se pueden administrar de una forma más rápida.

- Pacientes con escala de SGB mayor o igual a 4, debilidad progresiva rápida o clínica de disfunción bulbar precisarán ingreso en unidad de cuidados intensivos para inicio de aféresis terapéutica. Se iniciará tratamiento idealmente con plasmaféresis o inmunoadsorción durante 5 días consecutivos, si no es posible, utilizar el tratamiento con IgIV. Tras este periodo, se evaluará de forma conjunta con la respuesta terapéutica y situación clínica del paciente y se decidirá una de las siguientes opciones:

o Continuar plasmaféresis o inmunoadsorción hasta completar un máximo de 10 sesio-

**Figura 1** | Esquema de tratamiento de pacientes con síndrome de Guillain-Barré

<p>Escala SGB &lt; 4 Síntomas leves o estables:            Inmunoglobulinas IV 400 mg/kg/día durante 5 días</p>	<p>Escala GBSDS &gt;:4            Rápida progresión, tetraparesia, afectación bulbar            Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos            Si es axonal:  <i>Bolus</i> de corticoides (3 días), asociado a: plasmaféresis o inmunoadorción 5 recambios en días continuos, si no mejora, valorar 5 sesiones más en días alternos</p>
---	--

SGB: síndrome de Guillain-Barré; GBSDS: Guillain-Barré Syndrome Disability Scale

nes, realizando las sesiones 6–10 en días alternos.

La decisión de utilizar plasmaféresis o inmunoadorción dependerá de la experiencia y los recursos disponibles del centro donde se trate al paciente.

### Recaída clínica post-tratamiento

Existen alrededor de un 5-10% de los pacientes afectados de SGB que presentarán un deterioro después de una mejoría o estabilización clínica tras el tratamiento con IgIV. Esta condición clínica se denomina “fluctuación clínica relacionada con el tratamiento”. En estos casos se podría administrar un segundo ciclo de IgIV o iniciar tratamiento con aféresis terapéutica, pero se habrá de discutir cada caso individualmente.

Algunos pacientes pueden incluso presentar varios episodios de deterioro agudo, en los que habrá que plantear el diagnóstico diferencial con el inicio de un cuadro de CIDP aguda. Aunque no está establecido tras cuántos episodios de deterioro tendremos que hablar de CIDP, algunos estudios concluyen que cuando el paciente presenta tres o más episodios de deterioro o progresión de la debilidad pasadas 8 semanas del inicio de los síntomas, se debería plantear el diagnóstico diferencial con CIDP y la necesidad de un tratamiento crónico de mantenimiento.

### Pronóstico

En general el pronóstico en pacientes pediátricos es mejor que en adultos, con una mortalidad en torno al 3-4% (normalmente secundaria a fallo respiratorio o complicaciones cardíacas).

Entre el 85 y el 92% de los pacientes presentarán una excelente recuperación a largo plazo (libres de síntomas o síntomas leves sin discapacidad). Aproximadamente el 88% de los niños caminarán antes de los 6 meses del debut y todos caminarán antes del año.

En un estudio con 52 niños con un seguimiento medio de 11 años, se reportaron secuelas (incluidas leves) en el 65%. Los síntomas más comunes fueron parestesias, dolor o fatiga.

Aunque la evidencia es limitada, impresiona que los resultados son más desfavorables en los siguientes grupos:

- Menores de 2 años
- Importante debilidad al inicio del cuadro
- Implicación nervios craneales
- Cuadriplejía antes del 10º día de evolución
- Necesidad de ventilación mecánica
- Inexcitabilidad neuronal en estudio electrofisiológico
- Formas axonales graves

### Conclusiones

El diagnóstico del SGB es clínico, sin embargo, las pruebas complementarias como la punción lumbar y los estudios neurofisiológicos ayudan a confirmar el diagnóstico y a su clasificación.

El tratamiento dependerá de la gravedad y del tipo de SGB (axonal o desmielinizante).

Es necesario recalcar que, dado la demostración fisiopatológica del edema de raíces nerviosas y afectación secundaria del asta anterior en los casos graves de SGB axonal, actualmente se recomienda el uso de *bolus* de corticoides (metilprednisolona) en los estadios tempranos de la enfermedad.

Según la experiencia de cada centro médico, en los casos graves se recomienda realizar plasmáferesis y/o inmunoadsorción.

En el caso que se sospechen nodopatías por anticuerpos anticontactina y neurofisiña, está indicado el uso de rituximab.

## Bibliografía

- Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-41.
- Ortez C, Diaz A. Síndrome de Guillain-Barré en la infancia. *An Pediatr Contin* 2013; 11: 98-103.
- Arcila-Londono X, Lewis RA. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 2012; 32: 179-86.
- Temme JS, Butler DL, Gildersleeve JC. Anti-glycan antibodies: roles in human disease. *Biochem J* 2021; 478: 1485-509.
- Latov N. Immune mechanisms, the role of complement, and related therapies in autoimmune neuropathies. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 12: 1269-81.
- Pan PC, Haggiagi A. Neurologic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 108-34.
- Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: S21-4.
- Asbury AK. New concepts of Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 183-91.
- Coşkun A, Kumandaş S, Paç A, Karahan OI, Guleç M, Baykara M. Childhood Guillain-Barré syndrome. MR imaging indagnosis and follow-up. *Acta Radiol* 2003; 44: 230-5.
- Ramírez-Zamora M, Burgos-Ganuzza CR, Alas-Valle DA, Vergara-Galán PE, Ortez-González CI. Síndrome de Guillain-Barré en edad pediátrica. Perfil epidemiológico, clínico y terapéutico en un hospital de E Salvador. *Rev Neurol* 2009; 48: 292-6.
- Hughes RAC, Swan AV, Van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002063.
- Bellantini R, Rinaldi S. Guillain-Barré syndrome: a comprehensive review. *Eur J Neurol* 2024; 31:e16365.
- 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: 1009-15.
- Shang P, Feng J, Wu W, Zhang HL. Intensive care and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Front Pharmacol* 2021; 12: 608130.
- 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.
- Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *J Neurol* 2021; 268: 3728-43.
- Berciano J. Inflammatory oedema of nerve trunks may be pathogenic in very early Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Belg* 2020; 120: 1061-5.
- Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol* 2017; 264: 221-36.
- Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J. et al Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e149.
- Carrera-García L, Natera-de Benito D, Lleixà C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with contactin-1 antibodies in a child. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e602.