

## Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré infantil: ensayo aleatorizado

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda que se manifiesta por una parálisis flácida progresiva<sup>1,2</sup>. Tras la erradicación de la poliomielitis, el SGB ha pasado a ser la causa más frecuente de parálisis motora aguda en los niños. Se ha postulado que el mecanismo de la etiología y la fisiopatología del SGB está mediado por el sistema inmunitario<sup>3,4</sup>. En el SGB clásico, la destrucción de la vaina de mielina del nervio periférico produce la sintomatología fundamental. También presenta variantes axonales, menos frecuentes, con y sin afección sensorial, y un síndrome oftalmológico-atáxico sin debilidad (síndrome de Miller-Fisher). Estas variantes axonales cuentan con una base inmunológica mejor conocida, que consiste en el ataque de anticuerpos a una serie de antígenos glucolipídicos objetivo de las terminales nerviosas y los axones<sup>4</sup>. El clásico SGB desmielinizante tiene una patogenia peor definida. La alteración comienza, típicamente, tras la recuperación de una enfermedad o vacunación anterior. Las parestesias distales evolucionan a una debilidad ascendente, progresiva y simétrica, distal y proximal de las extremidades. Los reflejos tendinosos de estiramiento disminuyen o desaparecen, a menudo en asociación con debilidad facial, de las extremidades y dolor lumbar<sup>1,2</sup>. Al cabo de unos días, el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra un aumento de proteínas sin pleocitosis importante (disociación albuminocitológica). La debilidad puede continuar su rápido progreso, con necesidad de apoyo respiratorio y, a menudo, con disfunción asociada del sistema nervioso autónomo. En general, el curso clínico en los niños se percibe como algo más leve, con mayor probabilidad de recuperación, que en los adultos<sup>1</sup>.

En el SGB se han postulado mecanismos inmunitarios, consistentes en respuestas celulares y humorales. Los estudios microscópicos han demostrado la infiltración de las fibras nerviosas por linfocitos y macrófagos<sup>3,4</sup>. La neuritis alérgica experimental (NAE) puede simular los síntomas del SGB en los roedores y los conejos tras la inmunización con extractos de nervio periférico<sup>5,6</sup>. Pese a la falta de exacerbación de la NAE leve de los roedores mediante la transferencia de suero de pacientes con SGB, el beneficio de la plasmaféresis como tratamiento del SGB indica un mecanismo mediado por anticuerpos<sup>4</sup>. En el suero de los pacientes con SGB se encuentra una serie de citocinas y de anticuerpos dirigidos a antígenos específicos de la mielina, aún por definir<sup>3,7,8</sup>. Los mecanismos por los que la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede ser terapéutica en el SGB y en otras alteraciones neurológicas autoinmunes incluyen, entre otros, la inhibición de la fijación del complemento, la neutralización de determinadas citocinas, la regulación a la baja de

la producción de anticuerpos y la modulación de la fagocitosis mediada por el receptor Fc<sup>3,7,9</sup>. La IgIV es tan eficaz como la plasmaféresis para acelerar el proceso de recuperación<sup>10</sup>. La IgIV es un producto purificado derivado del plasma humano<sup>9</sup>. Las concentraciones séricas de IgG aumentan al quíntuplo tras la infusión intravenosa de 2 g/kg de peso, y disminuyen en un 50% durante las siguientes 72 h, para regresar a los valores iniciales al cabo de 21-28 días<sup>9</sup>. A las 48 h de la infusión se observa un aumento paralelo de la IgG en el LCR<sup>9</sup>.

En este número, Korinthenberg et al<sup>11</sup> presentan los resultados de un ensayo aleatorizado multicéntrico de tratamiento de niños con SGB mediante IgIV. Los resultados constituyen la culminación de los esfuerzos de 63 hospitales pediátricos alemanes, suizos y austriacos durante un período de inclusión de 40 meses. Los niños fueron elegibles entre las edades de deambulación independiente y los 18 años. El diagnóstico fue establecido mediante los criterios internacionales aceptados y publicados de investigación, incluyendo los resultados de los estudios del líquido cefalorraquídeo. No fue obligatorio el estudio paraclínico aplicando mediciones neurofisiológicas (velocidad de conducción nerviosa), respuesta de la onda F, EMG y RM medular). Los niños con sospecha clínica de SGB fueron asignados aleatoriamente si satisfacían los criterios de inclusión y exclusión y se había obtenido el consentimiento informado.

El estudio fue diseñado para responder a 2 preguntas clínicas: *a)* ¿modifica la gravedad de la enfermedad y el resultado a largo plazo el tratamiento temprano (aleatorización temprana) con IgIV de los niños todavía capaces de caminar sin ayuda en el momento del diagnóstico?, y *b)* en los niños incapaces de caminar (5 m) sin ayuda en el momento del diagnóstico, ¿modifica el intervalo hasta la recuperación de la capacidad de caminar sin ayuda una mayor dosis diaria de IgIV durante un menor tiempo (2 g de IgIV/kg, fraccionados durante 2 días) frente a una menor dosis diaria durante más tiempo (2 g de IgIV/kg fraccionados a 0,4 g/kg y día durante 5 días)? Desgraciadamente, la estimación del tiempo necesario para incluir un número suficiente de pacientes impidió que el estudio fuera definitivo, por lo que se planeó como estudio piloto de exploración. La valoración final se realizó por intención de tratar (ITT).

De los 101 niños inicialmente incluidos, 5 fueron excluidos por diagnóstico incorrecto, lo que dejó a 95 niños que cumplieron los criterios diagnósticos de SGB. Fueron 53 niños y 42 niñas, de edades comprendidas entre 1-16,5 años y con una mediana de edad de 6,2 años. Al inicio del estudio, 26 de los 95 pacientes podían caminar y fueron asignados aleatoriamente al brazo de tratamiento temprano, para recibir o no IgIV. Sin embargo,

tras la inclusión 5 siguieron en deterioro y fueron asignados aleatoriamente por segunda vez al brazo de tratamiento tardío. Dos fueron excluidos posteriormente, lo que nos dejó 21 niños en el brazo de tratamiento temprano y 51 en el de tratamiento tardío. Otros 28 sujetos no pudieron ser asignados aleatoriamente a causa de violaciones del protocolo.

En el tratamiento temprano, el estudio contó con 21 sujetos, de los que 7 fueron asignados aleatoriamente a no recibir tratamiento y 14 a recibir IgIV; 4/7 del brazo sin tratamiento y 7/11 del brazo de tratamiento temprano perdieron finalmente la capacidad de caminar sin ayuda. Los sujetos del brazo sin tratamiento fueron asignados aleatoriamente luego, por segunda vez, a la entrada en el estudio de tratamiento tardío. Uno de ellos fue diagnosticado finalmente de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica recidivante. Comparados con los asignados aleatoriamente a no recibir tratamiento, los 14 sujetos del grupo IgIV mostraron una mejoría más temprana (4,5 días frente a 30 días;  $p = 0,001$ ). También mejoró la principal puntuación de discapacidad, que fue máxima a una mediana de 8 días en el grupo tratado y de 32 días en el grupo no tratado ( $p = 0,046$ ). La mediana de la puntuación de discapacidad a las 4 semanas de la asignación aleatoria en el grupo tratado con IgIV también fue significativamente menor que la del grupo sin tratamiento. Sin embargo, el número de sujetos fue pequeño, por lo que se debe evitar esta sobreinterpretación de los resultados. Un estudio, publicado anteriormente, de 9 niños tratados con 1 gramo de IgIV por kilogramo y día durante 2 días, comparados con pacientes no tratados, obtuvo resultados similares<sup>12</sup>. También demostró que estos sujetos se recuperaban con mayor rapidez (7-5 días frente a 11-8 días)<sup>12</sup>. En otro pequeño estudio realizado en 9 niños, una dosis aislada de IgIV (2 gramos por kilogramo) también redujo el intervalo de recuperación hasta la deambulación independiente<sup>13</sup>. Podríamos argumentar que la disminución de la máxima discapacidad temprana y la menor duración de la discapacidad máxima hacen muy interesante el tratamiento. Esto es especialmente cierto cuando tenemos en cuenta que, aun cuando estos niños tratados tempranamente todavía caminaban y probablemente padecían una enfermedad más leve, seguían estando débiles, inestables y probablemente incómodos. No obstante, desde el punto de vista del diseño del estudio, el tratamiento no consiguió modificar la gravedad ni el resultado a largo plazo y no se ofrecieron datos de la estancia hospitalaria ni diferencias de los servicios de rehabilitación necesarios. Una pregunta igualmente importante quizás hubiera sido: ¿Se sintieron mejor los sujetos con mayor rapidez y volvieron antes a casa?

El análisis ITT del estudio de tratamiento tardío incluyó a 51 sujetos. El intervalo entre los primeros síntomas y la asignación aleatoria, el tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el tratamiento y la duración de la progresión de la enfermedad no fueron significativamente distintos entre los 2 brazos de tratamiento. Veinticinco sujetos fueron asignados a IgIV en una tanda de 2 días, y 26 a IgIV en una tanda de 5 días. No hubo diferencias significativas de las puntuaciones de discapacidad entre los grupos: en el momento de la inclusión en el estudio, intensidad de la enfermedad a las 4 semanas de la asignación aleatoria o mediana del tiempo necesario para mejorar un punto en la puntuación

de discapacidad. No obstante, la mayor puntuación de discapacidad se correlacionó con una recuperación más lenta. Es importante destacar la presencia de deterioros transitorios tempranos en el grupo tratado durante 2 días, comparado con el grupo tratado durante 5 días. Además, la duración de la fase de progresión fue mayor en los sujetos que mostraron un deterioro secundario. El análisis determinó la falta de influencia de la pauta de tratamiento sobre los criterios del resultado principal en "días hasta recuperar la deambulación sin ayuda". Los efectos secundarios fueron casi idénticos en ambos grupos (el 18 y el 20%, tanda de 2 días de tratamiento frente a tanda de 5 días de tratamiento).

En el otro único estudio prospectivo a gran escala en niños que utilizó IgIV en el SGB, Koule et al<sup>14</sup> documentaron una duración más breve de la enfermedad, una menor estancia hospitalaria, un menor número de pacientes que necesitaron ventilación mecánica y ausencia de mortalidad en una cohorte de 42 niños al utilizar 2 g de IgIV/kg, fraccionados en 0,4 g/kg y día, durante un intervalo de 5 días. También observaron un deterioro transitorio temprano en el 11,9% (5/42)<sup>14</sup>. Esta cifra se compara con el 21% (5/23) en el actual estudio de Korinthenberg et al<sup>11</sup>, en el que las recidivas sólo aparecieron en los niños tratados con un régimen de 2 días. Así, las recidivas transitorias tempranas pueden aparecer tanto con la tanda de tratamiento durante 5 días como con la de 2 días. Es dudoso si esta diferencia se debe a factores individuales específicos del sujeto, relacionados con la inmunidad, o al modo y la cronología de la administración de IgIV.

Debemos felicitar a Korinthenberg et al<sup>11</sup> por su intento de aclarar el mejor modo y cronología de la IgIV en los niños con SGB. Aunque la gravedad y el resultado a largo plazo no fueron significativamente distintos entre los sujetos tratados y no tratados con enfermedad leve, la IgIV aceleró el inicio de la recuperación motora. Incluso este punto vale la pena tras ponderar los beneficios percibidos del más temprano inicio de la recuperación frente a los riesgos del tratamiento, como reacciones alérgicas, episodios de hiperviscosidad y tromboembólicos, cefalea, infección, meningitis y otros efectos<sup>3,15</sup>. El régimen de dosis altas de IgIV durante 2 días no mostró claros beneficios sobre el régimen más prolongado, durante 5 días, respecto a la recuperación de la enfermedad. Desgraciadamente no se dieron datos sobre la duración de la estancia hospitalaria ni las diferencias de los servicios de rehabilitación necesarios para evaluar otros posibles beneficios indirectos en cualquiera de los grupos (brazos de tratamiento temprano o tardío). El régimen de dosis elevada de IgIV durante 2 días mostró mayor probabilidad de deterioro secundario (21%), que puede ser inaceptablemente elevada. Aunque el estudio actual no indicó específicamente la cronología del deterioro secundario, publicaciones anteriores indican que sucede a lo largo de las 3 semanas siguientes a la finalización del tratamiento (mediana de 11 días)<sup>14</sup>. Aunque Korinthenberg et al no lo observasen, las infusiones de grandes dosis de IgIV pueden plantear mayores riesgos de otras complicaciones relacionadas con el tratamiento.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bradshaw DJ, Jones HR. Guillain-Barré syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve*. 1992;15:500-6.
2. Hartung HP, Kieseier BC, Kiefer R. Progress in Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2001;14:597-604.
3. Sater RA, Rostami A. Treatment of Guillain-Barré syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1998;51(6 Supl 5):S9-S15.
4. Hartung HP, Willison HJ, Kieseier BC. Acute immunoinflammatory neuropathy: update on Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:571-7.
5. Waksman BH, Adams RD. Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med*. 1955;102:213-35.
6. Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. *Mol Med Today*. 2000;6:88-91.
7. Rostami AM. Guillain-Barré syndrome: clinical and immunologic aspects. *Springer Semin Immunopathol*. 1995;17:29-42.
8. Sharief MK, McLean B, Thompson EJ. Elevated serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1993;33:591-6.
9. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology*. 1998;51(6 Supl 5):S2-S8.
10. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002063.
11. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Schulte Moenting J. Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116:8-14.
12. Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous gamma globulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scand J Infect Dis*. 1995;27:241-3.
13. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Katzos GS, Gombakis NP, Kanakoudi FG. Single dose immunoglobulin therapy for childhood Guillain-Barré syndrome. *Brain Dev*. 1997;19:323-5.
14. Koul R, Chacko A, Ahmed R, Varghese T, Javed H, Al-Lamki Z. Ten-year prospective study (clinical spectrum) of childhood Guillain-Barré syndrome in the Arabian peninsula: comparison of outcome in patients in the pre- and post-intravenous immunoglobulin eras. *J Child Neurol*. 2003;18:767-71.
15. Sekul EA, Capler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy; frequency and risk factors. *Ann Intern Med*. 1994;121:259-62.