

Descifrando el papel pronóstico de la inmunoglobulina G sérica en el síndrome de Guillain-Barré durante el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa

Javier A. Galnares-Olalde,^{*ID} Juan C. López-Hernández,^{ID} Verónica Domínguez-Tobón^{ID}
y Edwin S. Vargas-Cañas^{ID}

Departamento de Enfermedades Neuromusculares, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se asocia a una frecuencia de 20 % de discapacidad a largo plazo. Este estudio examina la fisiopatología del SGB y el papel de la inmunoglobulina (Ig) intravenosa. **Objetivo:** Investigar si niveles elevados de inmunoglobulina G (IgG) tras la administración de Ig intravenosa están relacionados con mejor recuperación de la marcha independiente a los seis meses. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 42 pacientes. Los niveles de IgG se midieron antes del tratamiento y a los siete y 30 días postratamiento. Se empleó regresión binaria para analizar el impacto de factores individuales en el pronóstico y las secuelas. La curva de Kaplan-Meier evaluó la proporción de pacientes incapaces de caminar sin ayuda. **Resultados:** El nivel medio basal de IgG fue de 832.25 mg/dL, que se incrementó a 3053.48 mg/dL al día 7 y disminuyó a 1091.72 mg/dL al día 30 postratamiento. Los pacientes con incremento < 1945.5 mg/dL de IgG mostraron manifestaciones clínicas más graves, mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva, disfunción autonómica y peores resultados en la marcha a los seis meses. **Conclusiones:** El menor incremento de los niveles de IgG al día 7 postratamiento se asoció a peor pronóstico a los seis meses y menor probabilidad de marcha independiente.

PALABRAS CLAVE: Discapacidad. IgG sérica. Inmunoglobulina intravenosa. Pronóstico. Síndrome de Guillain Barré.

Deciphering the prognostic role of serum immunoglobulin G in Guillain-Barré syndrome during intravenous immunoglobulin treatment

Abstract

Background: Guillain-Barré syndrome (GBS) is associated with 20% rate of long-term disability. This study explores the pathophysiology of GBS and the mechanism of intravenous immunoglobulin (IVIg). **Objective:** To investigate whether elevated immunoglobulin G (IgG) levels following IVIg administration are linked to improved recovery of independent walking at 6 months. **Material and methods:** A retro-prospective observational study was conducted. IgG levels were measured before treatment, 7- and 30-days post-initiation. Binary regression analysis assessed the impact of individual factors on prognosis and sequelae. The Kaplan-Meier curve was used to evaluate the proportion of patients who couldn't walk unaided. **Results:** Forty-two patients were included. The mean baseline IgG level was 832.25 mg/dl, increasing to 3053.48 mg/dl at 7 days and decreasing to 1091.72 mg/dl at 30 days. IgG increases at 7 days were categorized into quartiles. Patients with a low increase in IgG levels (< 1945.5 mg/dl) at 7 days exhibited more severe clinical manifestations, including greater needs for invasive mechanical ventilation and increased autonomic dysfunction. Also had poorer walking outcomes at 6 months. **Conclusions:** Lower increase in IgG levels at 7 days post-treatment is associated with a worse prognosis at 6 months, including a reduced likelihood of walking unaided.

KEYWORDS: Disability. Serum IgG. Intravenous immunoglobulin. Prognosis. Guillain Barré syndrome.

*Correspondencia:

Javier A. Galnares-Olalde

E-mail: jgalnareso@innn.edu.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-09-2024

Fecha de aceptación: 14-10-2024

DOI: 10.24875/GMM.M24000906

Gac Med Mex. 2024;160:648-653

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) constituye la causa predominante de parálisis flácida aguda en el mundo.¹ Se manifiesta con una incidencia anual de uno o dos casos por cada 100 000 individuos.² El SGB es una emergencia neurológica crítica, dado que 20 % de los pacientes puede experimentar consecuencias graves y duraderas, con una tasa de mortalidad de hasta 5 %. Además, 30 % de los afectados necesitará ventilación mecánica, especialmente en los casos en los cuales se retrasa el diagnóstico. La gravedad clínica y el pronóstico exhiben una variabilidad significativa, dependiendo de las características clínicas y paraclínicas.³

Una de las principales preocupaciones en el manejo del SGB es la identificación de factores que influyen directamente en el pronóstico, determinando así qué pacientes corren un mayor riesgo de desarrollar secuelas importantes o experimentar recuperaciones más lentas. En la actualidad, estos factores no están claramente definidos, ni se ha establecido por qué la respuesta inmunológica podría ser mayor en ciertos individuos. La inmunoglobulina (Ig) intravenosa se reconoce como un tratamiento efectivo del SGB dentro de las primeras cuatro semanas de iniciados los síntomas.⁴

La dosis terapéutica estándar de Ig intravenosa para pacientes con SGB, fijada en 2 g/kg, se deriva de las dosis empleadas en pacientes hematológicos con inmunodeficiencias.⁵ Esta dosis podría no bastar para todos los pacientes con SGB, ya que aproximadamente 10 % experimenta un fenómeno conocido como fluctuación asociada al tratamiento, caracterizada por un descenso de al menos un punto en la Global Deterioration Scale (GDS), tras una mejora o estabilización inicial dentro de las primeras ocho semanas de iniciado el tratamiento.⁶ Se postula que en estos pacientes, la enfermedad permanece activa con producción continua de anticuerpos, por lo que puede requerirse un segundo ciclo de Ig intravenosa. Por otro lado, algunos pacientes continúan empeorando a pesar de la Ig intravenosa.

Hasta donde se tiene conocimiento, en la actualidad no existe un biomarcador pronóstico para el SGB. La Ig intravenosa actúa a través de varios mecanismos, incluyendo la modulación de la activación y funciones efectoras de los linfocitos B y T, la neutralización de autoanticuerpos patógenos, la unión a las fracciones Fc de los anticuerpos, la interrupción de la presentación de antígenos y un potente

impacto antiinflamatorio a través de interacciones con complemento, citoquinas y células endoteliales.⁷ Al ser un compuesto de la inmunoglobulina G (IgG) sérica de donantes, se anticipa que la administración de Ig intravenosa elevará significativamente los niveles de IgG, dado que se trata de una suplementación exógena. Los estudios de farmacocinética de Ig intravenosa sugieren que el incremento de los niveles de IgG podría asociarse al pronóstico de pacientes con SGB. Este estudio tiene como objetivo determinar si los niveles elevados de IgG sérica tienen un efecto pronóstico beneficioso o perjudicial en el SGB, medido mediante la GDS al cabo de seis meses.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo-prospectivo y unicéntrico. Se incluyó a pacientes diagnosticados con SGB dentro de las primeras cuatro semanas tras el inicio de los síntomas, incapaces de caminar sin asistencia (GDS ≥ 3), que recibieron la dosis estándar de tratamiento de Ig intravenosa (2 g/kg) y con muestras séricas adecuadas para la medición basal del nivel de IgG, y a los siete y 30 días después de iniciado el tratamiento. Los criterios de exclusión fueron pacientes tratados previamente con plasmáferesis, esteroides o Ig intravenosa durante la fase aguda, quienes recibieron Ig intravenosa el mes previo al diagnóstico, con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o episodios previos de SGB. Los participantes dieron su consentimiento informado para la utilización de muestras séricas y el estudio recibió la aprobación del comité de ética e investigación.

Análisis estadístico

La variabilidad de los niveles de IgG entre los pacientes se expresó como media y desviación estándar. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para valorar la posible correlación entre los niveles de IgG sérica. La estratificación de los pacientes en cuartiles se basó en el incremento de los niveles de IgG siete días después del inicio de la Ig intravenosa. Se compararon las características clínicas de los cuartiles utilizando análisis de varianza y prueba de χ^2 . El análisis univariado empleó la prueba de χ^2 para datos no paramétricos y la prueba t de Student para las variables independientes. El tiempo para caminar más de 10 m con ayuda (GDS > 2) se examinó con curvas de Kaplan-Meier y pruebas de rango logarítmico. El análisis multivariado incluyó variables tales como cambios en los

niveles de IgG, tiempo para caminar más de 10 m con ayuda, edad, antecedente de diarreas y valoración de la fuerza con la escala del Consejo de Investigación Médica (MRC, Medical Research Council). La prueba de Hosmer y Lemeshow se empleó para valorar la bondad de ajuste del modelo. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 25; los valores $p < 0.05$ se consideraron indicativos de significación estadística.

Resultados

En este estudio, se seleccionaron 42 individuos con diagnóstico de SGB según los criterios de inclusión y exclusión predefinidos. No obstante, solo 40 completaron el protocolo de investigación; un paciente fue derivado a otro centro médico y otro se perdió durante el seguimiento debido a una muestra no disponible.

El análisis demográfico basal reveló un predominio de participantes masculinos (63.4 %), con una media de edad de 43.5 ± 17.82 años. La media del tiempo transcurrido desde que cursaron los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4.85 ± 2.92 días. Antes del estudio, 48.8 % de los participantes había experimentado diarrea, 17.7 % infecciones respiratorias y 2.4 % había sido vacunado contra la influenza en un período de dos a ocho semanas. Los criterios de admisión incluían puntuaciones en la GDS ≥ 3 , el umbral para iniciar el tratamiento. Más de la mitad de los pacientes (51 %) registró puntuaciones ≤ 30 en la MRC, con una media de 25.78 ± 14.76 . Los diagnósticos clínicos fueron diversos: 44 % presentó una variante motora pura; 39 %, una variante sensorimotora; 2.4 %, una variante faringocervicobraquial; y 14.6 %, una variante de solapamiento de Guillain-Barré. En la clasificación electrofisiológica, 61 % calificó con neuropatía axonal motora aguda; 31.7 %, con polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; y 7.3 %, con neuropatía axonal sensorimotora aguda (Tabla 1).

Los niveles de IgG sérica se midieron antes de la administración de Ig intravenosa y nuevamente a los siete y 30 días de iniciado el tratamiento. Como cabía esperar, al séptimo día se observó un repunte significativo en los niveles de IgG (Figura 1), que coincidió con la vida media de 21 días de la Ig intravenosa, lo cual llevó a una posterior normalización de los niveles. Los niveles medios de IgG fueron 832.25 ± 144.4 mg/dL en la medición basal, 3053.48 ± 628.9 mg/dL a los siete días y 1091.72 ± 1449.6 mg/dL al cabo de 30 días. Un análisis comparativo de los niveles de IgG y los eventos médicos previos no reveló diferencias estadísticamente

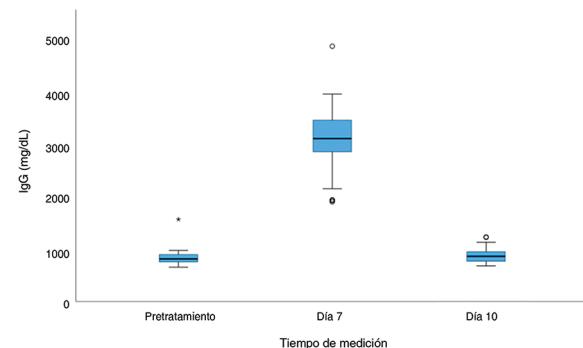


Figura 1. Diagrama de caja que confirma la variabilidad de los niveles de IgG en distintos momentos.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré

Característica	Media ± DE	
Edad en años	43.51 ± 17.82	
Inicio del cuadro al diagnóstico (días)	4.85 ± 2.9	
IgG sérica (mg/dL)		
Pretratamiento	832.25 ± 144.4	
7 días	3053.48 ± 628.9	
30 días	1091.72 ± 1449.6	
Medical Research Council Score	25.78 ± 14.76	
	n	%
Sexo masculino	26	63.4
Evento precedente		
Diarrea	20	48.8
Infección de vías respiratorias	7	17.7
Vacunación	1	2.4
Escala clínica al ingreso		
Guillain-Barré Disability Scale ≥ 3	41	100.0
Escala del Medical Research Council ≤ 30	21	51.2
Clasificación clínica		
Sensitivomotora	16	39.0
Motora pura	18	43.9
Faringocervicobraquial	1	2.4
Sobreposición	6	14.6
Clasificación electrofisiológica		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	13	31.7
Neuropatía axonal motora aguda	25	61
Neuropatía axonal sensitivomotora aguda	3	7.3

DE: desviación estándar.

significativas. Se debe mencionar que todos los sujetos obtuvieron puntuaciones ≥ 3 en la GDS al ingreso, sin que se observara disparidad en las puntuaciones de MRC entre los distintos cuartiles.

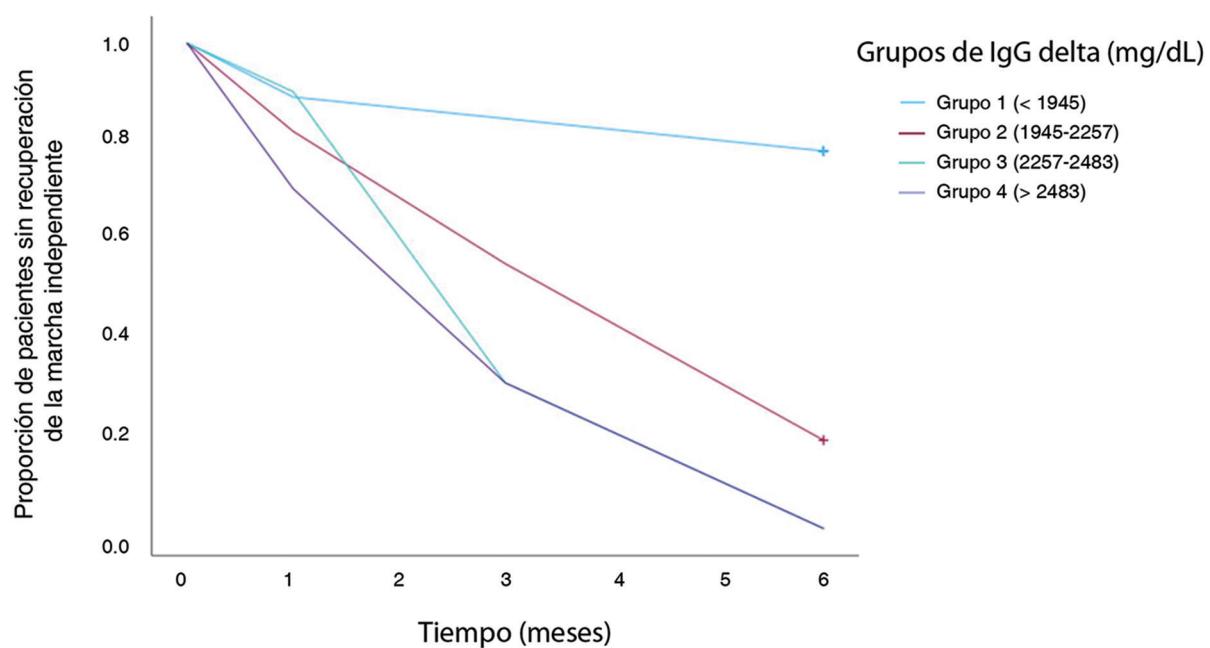


Figura 2. Las curvas de Kaplan-Meier muestran la proporción de pacientes sin recuperación de la marcha independiente en cuartiles en base a subidas de la inmunoglobulina G sérica 7 días después de iniciar el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Los valores *p* basados en la prueba de log-rank son *p* < 0.001.

Tabla 2. Variables estudiadas ajustadas al IgG a los siete días agrupadas por cuartiles

Característica	IgG (mg/dL)								<i>p</i>	
	< 1945.5 (n = 9)		1945.5-2257 (n = 11)		2257-2483 (n = 10)		> 2483 (n = 10)			
	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media		
Edad en años	60.2	35.6	40	36.8					0.33	
Escala del Medical Research Council	23.11	23.6	27	32.1					0.26	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Sexo masculino	7	77.9	5	45.4	7	70	7	70	0.43	
Evento precedente										
Diarrea	5	55.5	6	54.5	5	50	4	40	0.89	
Infección de vías respiratorias	1	11.1	2	18.8	2	20	2	20	0.94	
Vacunación	0	0	0	0	0	0	1	10	0.41	
Escala clínica al ingreso										
Guillain-Barré Disability Scale ≥ 3	9	100	11	100	10	100	10	100	*	
Escala del Medical Research Council ≤ 30	5	55.5	7	63.6	4	40	4	40	0.62	
Características pronósticas										
Ventilación mecánica	7	77.7	7	63.6	1	10	0	0	< 0.001	
Disautonomía	6	66.6	4	36.3	1	10	0	0	0.002	
Disociación albúmino-citológica	4	44.4	1	90.9	3	30	5	50	0.15	
Desenlace a tres meses										
Guillain-Barré Disability Scale > 2	3	33.3	7	63.6	4	40	6	60	0.32	
Desenlace a seis meses										
Guillain-Barré Disability Scale ≤ 2	4	44.4	10	90.9	7	70	8	80	0.05	

*No se calculó porque es una constante.

Un segmento de la cohorte que tuvo un menor incremento en los niveles de IgG siete días después del tratamiento (< 1945.5 mg/dL) mostró características clínicas más graves, signos de disfunción autonómica y necesitó ventilación mecánica invasiva (hallazgos estadísticamente significativos, Tabla 2). Este subgrupo también mostró peores resultados a los seis meses según la escala GDS ($p = 0.05$); además, la probabilidad de no recuperar la movilidad independiente ($GDS \geq 3$) fue mucho mayor, tal y como se pudo confirmar con el análisis de Kaplan-Meier (Figura 2) y se avaló en el análisis multivariado, que tuvo en cuenta la edad y el historial de diarrea, ambos factores asociados a pronósticos menos favorables.

Discusión

La dosis terapéutica estándar de Ig intravenosa para pacientes con SGB se ha establecido en 2 g/kg, dosis extrapolada de la prescrita para el tratamiento de las inmunodeficiencias. No obstante, esta dosis podría no ser la adecuada para un subconjunto de pacientes (aproximadamente de 10 %) que experimentan lo que se denomina “fluctuación asociada al tratamiento”. Se piensa que esto se debe a la persistente actividad de la enfermedad, incluso después de completar el tratamiento con Ig intravenosa.⁵ Aunque la Ig intravenosa resulta efectiva cuando se administra durante las primeras cuatro semanas tras el inicio del síndrome, la recuperación completa no está garantizada. Los resultados varían ampliamente y se ven influidos por diversos factores tales como la edad del paciente, la necesidad de ventilación mecánica, el grado de debilidad muscular según la MRC y los antecedentes de diarrea.⁶

Otros estudios han documentado un incremento de cinco veces de los niveles de inmunoglobulina durante la infusión, seguido de retorno a los niveles basales al cabo de tres a cuatro semanas.⁸ Cambios subóptimos de los niveles de IgG sérica (< 1945 mg/dL) se asocian estadísticamente a la incapacidad de recuperar la ambulación independiente en los seis meses después de recibir el tratamiento, lo cual contrasta con los pacientes que presentan un incremento significativo de IgG posterior a la administración de Ig intravenosa.

La variabilidad en las concentraciones de IgG entre los pacientes durante el tratamiento es algo que no termina de entenderse, aunque se plantea la hipótesis de que ciertas características demográficas de la población con Guillain-Barré podrían estar relacionadas

con el rápido agotamiento de la inmunoglobulina (los denominados “depredadores rápidos” del tratamiento). En los casos que presentan síntomas más acusados, parece plausible que una barrera hematonerviosa comprometida conduzca a mayor fuga y redistribución de la inmunoglobulina y a tasas más altas de catabolismo proteico.⁹

Esta hipótesis es respaldada por los hallazgos de Kuitwaard *et al.*, quienes asociaron el incremento irrelevante de IgG tras el tratamiento a signos clínicos más graves y peores perspectivas de recuperación. Nuestra investigación refleja estos resultados: los pacientes con incrementos marginales de los niveles de IgG dependieron más de la ventilación mecánica y se observó una mayor prevalencia de la disfunción autonómica, lo cual fue estadísticamente significativo.¹⁰

Estos hallazgos sugieren el posible beneficio de dosis más altas de Ig intravenosa para incrementar los niveles de IgG sérica en ciertos pacientes. Investigaciones previas, como el estudio ISID, han examinado la eficacia de un segundo ciclo de Ig intravenosa en pacientes con debilidad pronunciada, aunque sin una ventaja pronóstica definitiva. No obstante, ese estudio se vio limitado por el sesgo de selección y el momento de la administración de la segunda dosis, entre otros factores.

En última instancia, la gravedad del SGB en el momento del tratamiento con Ig intravenosa parece afectar la respuesta de la IgG sérica: los incrementos marginales de IgG se dieron en pacientes con debilidad grave según la escala MRC. Ante el avance monofásico de la enfermedad, la farmacocinética de la inmunoglobulina se puede mapear y replicar con facilidad, con lo que se allana el camino para regímenes de dosificación personalizados que podrían mejorar los resultados de los pacientes.

Conclusiones

Posterior a la administración de la dosis convencional de Ig intravenosa (2 g/kg) en casos de SGB, han surgido notables disparidades farmacocinéticas con una correlación significativa con los resultados clínicos. Los incrementos moderados de los niveles de IgG siete días después de iniciar el tratamiento se asocian a pronósticos menos favorables a los seis meses. Tales hallazgos sugieren que una mayor dosis o un ciclo adicional de inmunoglobulina IV podría beneficiar a estos pacientes. Se necesitan más estudios clínicos en el futuro que validen estas observaciones preliminares y ayuden a descubrir los mecanismos subyacentes a

través de los cuales ciertos pacientes muestran un agotamiento rápido de las concentraciones de IgG. Comprender y abordar este fenómeno podría mejorar significativamente el panorama pronóstico de este subconjunto de pacientes.

Agradecimientos

Ninguno.

Financiamiento

Este trabajo no recibió ningún tipo específico de financiamiento de alguna fuente gubernamental, privada o sin ánimos de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses respecto a los materiales o métodos utilizados en el estudio o resultados específicos de este manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores reconocieron y siguieron las recomendaciones según las guías SAGER, dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos

obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Servir JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36:123-133. DOI: 10.1159/000324710
2. Galnares-Olalde JA, López-Hernández JC, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Briseño-Godínez ME, de-Sarachaga AJ, et al. Guillain-Barré Syndrome in Mexico: an updated review amid the coronavirus disease 2019 ERA. *Rev Invest Clin.* 2022;74(3):121-130. DOI: 10.24875/RIC.22000006
3. Willison H, Jacobs B, van Doorn P. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-727. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1
4. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9):CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub6
5. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:346-352. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314862
6. López-Hernández JC, Colunga-Lozano LE, García-Trejo S, Gómez-Figueroa E, Delgado-García G, Bazán-Rodríguez L, et al. Electrophysiological subtypes and associated prognosis factors of Mexican adults diagnosed with Guillain-Barré syndrome, a single center experience. *J Clin Neurosci.* 2020;80:292-297. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.059
7. Bayry J, Misra N, Latry V, Prost F, Delignat S, Lacroix-Desmazes S, et al. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol.* 2003;10(3):165-169. DOI: 10.1016/s1246-7820(03)00035-1
8. van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol.* 2010;30 Suppl 1(Suppl 1):S74-S78. DOI: 10.1007/s10875-010-9407-4
9. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WC, van Gelder T, van Toorenbergen AW, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2009;66(5):597-603. DOI: 10.1002/ana.21737
10. Verboon C, van den Berg B, Cornblath DR, Venema E, Gorson KC, Lunn MP, et al. Original research: Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: the non-randomised ISID study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(2):113-121. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321496