

# Biomarcadores pronósticos y de seguimiento en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Arnau Llauradó, Daniel Sanchez-Tejerina, José M. Vidal-Taboada, María Salvado, Javier Sotoca, Raúl Juntas-Morales

Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Vall d'Hebron (A. Llauradó, D. Sanchez-Tejerina, M. Salvado, J. Sotoca, R. Juntas-Morales). Laboratorio de Sistema Nervioso Periférico. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) (A. Llauradó, D. Sanchez-Tejerina, J.M. Vidal-Taboada, M. Salvado, R. Juntas-Morales). Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España (A. Llauradó).

## Correspondencia:

Dr. Arnau Llauradó Gayete. Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035.

## E-mail:

allaurado@vhebron.net

## ORCID:

0000-0002-4655-6157

## Aceptado tras revisión externa:

04.03.22.

## Financiación:

A.L.G. es beneficiario de una beca pública del Institut de Recerca de Vall d'Hebron (VHIR) para la realización de un proyecto de investigación en neuropatías autoinmunes de un año de duración. La presente investigación no ha recibido ayudas específicas procedentes de agencias del sector comercial.

## Conflicto de intereses:

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

## Cómo citar este artículo:

Llauradó A, Sánchez-Tejerina D, Vidal-Taboada JM, Salvado M, Sotoca J, Juntas-Morales R. Biomarcadores pronósticos y de seguimiento en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. *Rev Neurol* 2022; 74: 232-41. doi: 10.33588/mn.7407.2021495.

© 2022 Revista de Neurología

**Introducción.** La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una entidad clínica con una variabilidad fenotípica muy importante tanto en el inicio como en la evolución. Por lo tanto, es importante disponer de biomarcadores objetivos para monitorizar la evolución. En esta revisión presentamos los biomarcadores clínicos, neurofisiológicos, de neuroimagen, y en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) para el seguimiento y el pronóstico de la PDIC.

**Desarrollo.** Se han desarrollado diferentes herramientas clínicas validadas para el seguimiento de la PDIC mediante la evaluación de la fuerza y la discapacidad. No obstante, falta determinar el mejor parámetro para monitorizar la marcha. El seguimiento mediante examen neurofisiológico también está ampliamente extendido, y la amplitud del *compound muscle action potential* es lo más utilizado. Más recientemente, se ha desarrollado la *Motor Unit Number Index sum score*, que es una técnica precisa y reproducible. El papel de la ecografía de nervio se encuentra en desarrollo, y se ha descrito correlación entre la evolución clínica y los hallazgos por ecografía. Se han descrito múltiples biomarcadores en sangre y el LCR, entre los que destacan los anticuerpos antinodales/paranodales, los neurofilamentos de cadena ligera, los niveles de inmunoglobulina G en el suero y los niveles de esfingomielina en el LCR. Asimismo, se han descrito variantes genéticas y citocinas relacionadas con el pronóstico y la respuesta a los tratamientos.

**Conclusiones.** Uno de los retos más importante en el manejo de la PDIC es la monitorización de los cambios clínicos tras el inicio del tratamiento. La combinación de biomarcadores que permitan una comprensión exacta de la enfermedad es crucial para el manejo óptimo de la PDIC.

**Palabras clave.** Actividad de la enfermedad. Biomarcadores. Monitorización farmacológica terapéutica. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Pronóstico. Respuesta.

## Introducción

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una neuropatía adquirida de mecanismo inmunomediado [1,2]. La prevalencia en nuestro territorio es de entre 1 y 10 casos por cada 100.000 habitantes [3].

La PDIC presenta una gran heterogeneidad fenotípica. El cuadro clínico típico consistente en un déficit motor y sensitivo de las cuatro extremidades, proximal y distal, que aparece de forma crónica en más de ocho semanas, puede presentar un curso progresivo o remitente-recurrente. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes presentan otras formas clínicas atípicas (Fig. 1), como la presentación asimétrica –*multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM)*–, las formas predominantemente motoras o sensitivas, y la de predominio distal y sensitivo [3].

Para el diagnóstico se utilizan los criterios de la European Federation of Neurological Societies y

la Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) [4], que combinan hallazgos clínicos y neurofisiológicos, y en caso de no ser éstos concluyentes, se utilizan los criterios de apoyo: características del líquido cefalorraquídeo (LCR), neuroimagen, biopsia de nervio sensitivo y respuesta al tratamiento. Al no haber ningún dato definitivo de diagnóstico de PDIC, es importante tener en cuenta que frecuentemente se pueden producir errores diagnósticos, tanto falsos positivos como negativos.

Los tres fármacos que han demostrado eficacia en ensayos clínicos en el tratamiento de la PDIC son las inmunoglobulinas (Ig) intravenosas (IgIV) o subcutáneas (IgSC), la plasmáferesis y los corticosteroides, con una respuesta alrededor del 80% con estas terapias [4-7].

## Importancia de biomarcadores de actividad de la enfermedad

Tras el inicio de una de las terapias previamente ci-

tadas deberemos monitorizar la mejoría clínica. En el caso de las Ig, que es el tratamiento más utilizado en nuestro medio, las guías de buena práctica clínica recomiendan iniciar con altas dosis (2 g/kg) cada cuatro semanas. Una vez que se objetive mejoría hasta la resolución total o parcial de la sintomatología, se deberá individualizar el tratamiento buscando el intervalo y la dosis óptimos para cada paciente. En caso de detectarse un empeoramiento progresivo o una persistencia de la clínica tras dos o tres ciclos de Ig, tendremos que replantear el diagnóstico y/o plantear tratamientos alternativos [4].

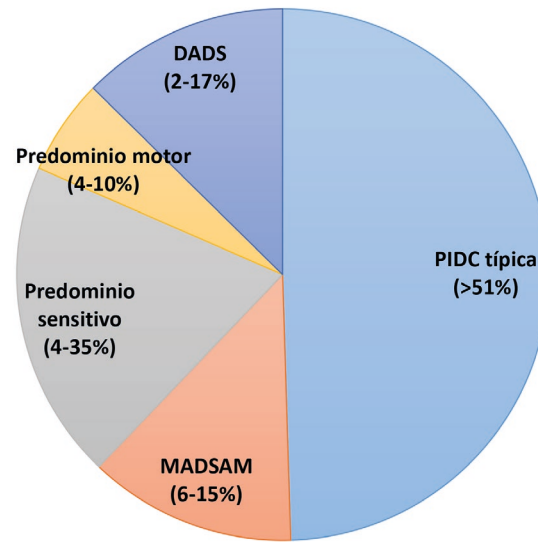
Es muy importante el concepto 'respuesta al tratamiento', ya que tiene unas implicaciones diagnósticas y por sí solo es un criterio de apoyo al diagnóstico [4]. No obstante, las herramientas de las que disponemos para objetivar esta mejoría no son del todo precisas, como se ha podido demostrar en ensayos clínicos donde casi el 40% de los pacientes refiere buena respuesta al placebo en las escalas de discapacidad [8].

En pacientes en tratamiento crónico con remisión completa mantenida o secuelas establecidas persistentes por un daño axonal no recuperable, se tiene que plantear la suspensión del tratamiento, si aproximadamente un tercio de los casos no presentara recurrencias tras la retirada [4]. En estos pacientes, cuando suspendemos las Ig pueden suceder, principalmente, dos situaciones: a) el paciente se mantiene sin nuevos síntomas y es cuando podremos hablar de una PDIC en remisión, y b) el paciente presenta una recurrencia de la clínica y en estos casos se considerará la enfermedad activa [4].

Así pues, la PDIC es una entidad clínica con una variabilidad fenotípica muy importante tanto en el inicio como en la evolución, y con una respuesta al tratamiento muy dispar entre los pacientes. Será de vital importancia durante el curso del tratamiento ir monitorizando la correcta evolución clínica con biomarcadores objetivos que permitan ajustar la dosis, plantear la retirada del tratamiento ante una respuesta mantenida, o intensificar o cambiar el tratamiento en caso de ausencia de respuesta.

En esta revisión presentamos los biomarcadores clínicos, neurofisiológicos, de neuroimagen y en sangre, y el LCR para el seguimiento y el pronóstico de los pacientes con PDIC. Haremos una revisión principalmente de dos tipos de biomarcadores: a) biomarcadores que permiten monitorizar los cambios clínicos durante el seguimiento y discriminan la actividad de la PDIC (enfermedad activa o en remisión), y b) biomarcadores pronósticos y de respuesta al tratamiento en el diagnóstico de la PDIC.

Figura 1. Variantes fenotípicas de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.



## Desarrollo

### Biomarcadores clínicos

#### Valoración de la fuerza

Para la evaluación sistemática de la fuerza dispondremos principalmente de dos herramientas: la fuerza de presión manual (*grip strength*) y el balance muscular manual de acuerdo con el *Medical Research Council Grading system (MRC sum)*.

Para el procedimiento de valoración de la fuerza de presión manual se utiliza uno de los dos siguientes instrumentos de medida: Martin Vigorimeter o Jamar Dynamometer. La validez y la fiabilidad de ambos instrumentos es similar, aunque el vigorímetro suele preferirse por los pacientes por su mayor comodidad [9,10]. Esta herramienta se correlaciona con el estado global neurológico [11]. La diferencia mínima clínicamente importante adoptada es 8 kPa.

El *MRC sum* consiste en el sumatorio de la puntuación MRC (0-5) de seis grupos musculares explorados bilateralmente y otorgando una puntuación total en una escala de 0-60 [12]. Esta conversión facilita y permite estandarizar la comparación entre diferentes observaciones. La diferencia mínima clínicamente importante es 3,6 puntos, aunque se utiliza el valor redondeado de 4 puntos.

**Tabla I.** Biomarcadores clínicos validados.

	Evaluación	Formato	Puntuación	DMCI	Duración estimada
Fuerza de prensión manual	Fuerza	Paciente	Numeral continua	8 kPa (Martin Vigorimeter) 14 kPa (Jamar Dynamometer)	1 minuto
MRC sum	Fuerza	Médico	0-60	4 puntos	3-5 minutos
INCAT	Discapacidad	Médico	0-10	1 punto	1 minuto
I-RODS	Discapacidad	Paciente	0-100	4 puntos	5-7 minutos

DMCI: diferencia mínima clínicamente importante; INCAT: *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*; I-RODS: *Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale*; MRC sum: *Medical Research Council Grading system*.

### Valoración de la discapacidad

Prácticamente no se han desarrollado escalas específicas para pacientes con neuropatías autoinmunes. Las dos más utilizadas en los ensayos clínicos y que se han extendido en la práctica clínica habitual son las escalas *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)* [13] e *Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale (I-RODS)* [14].

La escala INCAT es un cuestionario guiado por el médico que determina la discapacidad derivada de la afectación de las extremidades superiores e inferiores. Se trata de una escala ordinal puntuada de 0 a 10, con puntuaciones mayores indicativas de mayor discapacidad. Se subdivide en extremidades superiores e inferiores, y otorga 5 puntos a la discapacidad derivada de cada una de ellas por separado. La diferencia mínima clínicamente importante es de 1 punto. Como limitación importante de la escala es la dificultad para discriminar cambios significativos en las capacidades para la deambulación [15]. Asimismo, al tratarse de una escala ordinal, cambios en la puntuación, como, por ejemplo, el paso de 1 a 2 puntos o de 7 a 8 puntos, no representan el mismo grado de empeoramiento.

La I-RODS es un cuestionario autoadministrado por el propio paciente y puede completarse, por tanto, antes de la valoración por el médico. Consta de 24 preguntas sobre la dificultad para realizar tareas habituales, que se traducen en una puntuación de 0-48 puntos que posteriormente se transforma en una escala métrica lineal de 0-100 puntos. La diferencia mínima clínicamente importante es de 4 puntos en la escala métrica 0-100.

En la tabla I se resumen las características de las cuatro exploraciones mencionadas.

### Valoración de la marcha

La afectación de la marcha es muy importante en la

PDIC y carecemos de una herramienta eficaz, ya que no se ha validado ningún test de la marcha para neuropatías autoinmunes. Entre las principales escalas que se han utilizado en ensayos clínicos a pesar de no haberse validado son las siguientes: *Time up and go (TUG)*, *10 meter walking test (10MWT)* y el *6 minutes walking test (6MWT)*. El TUG es el tiempo que tarda el paciente en levantarse de una silla con reposabrazos, andar tres metros, darse la vuelta, volver andando a la silla y sentarse. El 10MWT es el tiempo que se tarda en andar 10 metros. Y, finalmente, el 6MWT son los metros que recorre el paciente durante un período de seis minutos. Mientras que el TUG y el 10MWT son muy rápidos de realizar, y se pueden realizar de forma rutinaria en la práctica clínica habitual, el 6MWT, en cambio, es una exploración más larga y difícil de realizar en una consulta de neurología, pero permite evaluar el grado de fatiga al andar comparando la velocidad durante el primer y el último minuto.

### Biomarcadores neurofisiológicos

El examen neurofisiológico es esencial para confirmar el diagnóstico de PDIC. Así pues, se tendrán que cumplir los criterios de desmielinización definidos en la guía de la EFNS/PNS y permitirán establecer el diagnóstico de PDIC definitiva o posible PDIC [4].

El estudio neurofisiológico es también una herramienta útil en la monitorización de la PDIC y se considera un biomarcador para el seguimiento [16]. Los resultados posteriores a ensayos clínicos con pacientes con PDIC en tratamiento con IgIV, IgSC y plasmáferesis han demostrado la mejoría en los parámetros electrofisiológicos después de iniciar dichos tratamientos [17-20]; asimismo, se ha demostrado una correlación entre el grado de mejoría objetivada en

los parámetros neurofisiológicos y las variables de mejoría clínica (*MRC sum* y *INCAT score*).

El parámetro neurofisiológico que mejor se han correlacionado con las variables clínicas en la monitorización de la PDIC es la amplitud del *compound muscle action potential* [18-20]. Si bien también se han descrito otros parámetros que pueden estar bien correlacionados con el cambio en las escalas clínicas, entre ellos destacan la amplitud del *sensory nerve action potential* [18], las latencias de las ondas F [21] y el sumatorio de velocidades de conducción motora [22].

También se ha demostrado que el examen neurofisiológico permite la predicción de recaídas clínicas tras la retirada del tratamiento. En un estudio [23], los pacientes que desarrollaban nuevas lesiones desmielinizantes en el electromiograma durante el tratamiento con IgIV eran más proclives a presentar recurrencias tras suspender el tratamiento.

El *Motor Unit Number Index* (MUNIX) es una novedosa técnica que permite estimar el número de unidades motoras funcionales en un músculo y se ha validado para el seguimiento de los pacientes con PDIC [24,25]. Se basa en una compleja relación matemática entre la amplitud máxima del *compound muscle action potential* y la superficie de contracción muscular voluntaria. Más recientemente, se ha desarrollado el *MUNIX sum score*, que en el caso de la PDIC se ha validado como el sumatorio del número de unidades motoras funcionales de tres músculos unilaterales (abductor corto del pulgar, abductor del meñique y tibial anterior) [25-29]. Dicho índice es significativamente menor en los pacientes con PDIC que en controles sanos y se correlaciona tanto con los cambios en la clínica motora y sensitiva y con las escalas de discapacidad [26-30]. Un estudio ha determinado que el *MUNIX sum score* es la técnica neurofisiológica que mejor se correlaciona con el cambio en las escalas clínicas y de discapacidad [30]. También se ha objetivado una mejoría rápida del *MUNIX sum score* tras el inicio del tratamiento con IgIV. Se ha demostrado con esta técnica una muy buena correlación interobservador.

### Biomarcadores de neuroimagen

En la resonancia magnética de los pacientes con PDIC se puede objetivar hipertrofia y captación de contraste en las raíces, la cauda equina, y el plexo braquial y el lumbosacro [31-33]. También se pueden objetivar ensanchamiento del plexo y los nervios, y aumento de la vascularización mediante ecografía de nervio [4,34,35]. Se desconoce hasta qué punto se puede utilizar la resonancia magnética

o la ecografía para controlar la actividad de la enfermedad o la respuesta al tratamiento.

### Ecografía de nervio

En la ecografía de nervio para la PDIC, el parámetro más fiable y reproducible es la área de sección transversal del nervio [36,37], y, dada la afectación característicamente parcheada del nervio, lo más preciso será comparar dicha área en diferentes puntos del nervio y entre diferentes nervios del paciente. Se ha observado que la técnica es más precisa en los segmentos proximales del nervio mediano y en el plexo braquial [38].

En un estudio que compara ambas técnicas se ha determinado que la resonancia magnética puede presentar variaciones importantes inter- e intraobservador y presenta frecuentemente falsos positivos, mientras que la ecografía es más reproducible y específica [39]. Así pues, los autores concluyen que la ecografía es una herramienta superior para el diagnóstico de la PDIC.

Si bien la ecografía de nervio ha sido claramente validada como una herramienta muy útil en el diagnóstico de la PDIC, también tiene potencial como biomarcador pronóstico y de monitorización de la enfermedad. Se ha caracterizado que en los pacientes que presentaban remisión clínica y una normalización del estudio neurofisiológico, también se reducía o normalizaba el diámetro del nervio [40].

Recientemente se ha creado la escala llamada *ultrasound pattern sum score*, en la cual se puntúan diferentes nervios y raíces de localizaciones predefinidas en función de si presentan o no engrosamientos [41]. Esta herramienta no sólo ha demostrado aumentar la rentabilidad diagnóstica, sino que también es muy útil para el seguimiento a largo plazo [42].

### Biomarcadores en la sangre y el líquido cefalorraquídeo

En la tabla II se resumen los principales biomarcadores en la sangre y el líquido cefalorraquídeo relacionados con el pronóstico y la monitorización clínica en la PDIC.

#### Anticuerpos nodales y paranodales

Aproximadamente el 10% de los pacientes con PDIC presentan anticuerpos contra proteínas paranodales (CNTN1, NF155, CASPR1) y nodales (NF140/186) [43-46], y producen la alteración de los canales iónicos en el nodo y la desestructuración de las uniones de la mielina al axón en el paranodo.

Los pacientes con PDIC que presentan estos anticuerpos tienen unas características muy diferen-

**Tabla II.** Resumen de los biomarcadores en la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

	Utilidad	Descripción
Anticuerpos nodales y paranodales	Fenotipo clínico Pronóstico	Inicio agudo/subagudo, distal y motor, afectación motora distal grave, temblor prominente y ataxia
	Respuesta al tratamiento	Peor respuesta a IgIV y corticoesteroides Buena respuesta al rituximab
Neurofilamentos de cadena ligera	Pronóstico	Daño axonal y correlación directa con el grado de afectación neurológica
	Monitorización de la actividad de la enfermedad	Si disminuye: marcador de respuesta al tratamiento Si persiste elevado a pesar del tratamiento: enfermedad activa y no respondedores
Niveles de IgG en el suero	Monitorización de la actividad de la enfermedad	Si los niveles de la IgG pre- y post-IgIV son estables: estabilidad de enfermedad
Esfingomielina	Fenotipo clínico Pronóstico	Si los niveles son normales: fenotipo de inicio distal y sensitivo Correlación directa con el grado de afectación neurológica
	Monitorización de la actividad de la enfermedad	Si persiste elevado a pesar del tratamiento: enfermedad activa
HGF	Fenotipo clínico Pronóstico	Niveles elevados: PDIC típica Niveles disminuidos: MADSAM
	Respuesta al tratamiento	Niveles disminuidos: peor respuesta a la IgIV
Endotelina-1	Pronóstico	Correlación directa con el grado de afectación neurológica
Repertorios de linfocitos T	Monitorización de la actividad de la enfermedad	Reducción significativa de las clonas de linfocitos T tras el tratamiento con IgIV
Gen <i>PRF1 p.(Ala91Val)</i>	Respuesta al tratamiento	Peor respuesta a la IgIV
Promotor <i>2B.4/2B.1 FCGR2B</i>	Respuesta al tratamiento	Mejor respuesta a la IgIV
Gen <i>CNTN2 p.(Ala145 Thr)</i>	Respuesta al tratamiento	Mejor respuesta a la IgIV

HGF: factor de crecimiento de hepatocitos; IgG: inmunoglobulina G; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; MADSAM: *multifocal acquired demyelinating*; PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

ciadas, entre las que destacan: inicio agudo o subagudo de los síntomas, refractariedad al tratamiento con IgIV o corticoesteroides, afectación motora distal grave, temblor prominente y ataxia [45,47]. A nivel electromiográfico, destaca la presencia de bloques de conducción y el desarrollo de un daño axonal temprano.

La gran mayoría de los pacientes que presentan estos anticuerpos son de la subfamilia IgG4, que les confiere unas características diferentes [48,49]. En este grupo de pacientes se ha descrito una respuesta excelente a la depleción de linfocitos B con inhibidores de CD20, como el rituximab [50,51].

Dadas sus características tan diferentes, la nueva guía de la EFNS/PNS considera a los pacientes con neuropatías autoinmunes con presencia de estos anticuerpos como con una entidad diferente a la PDIC [4], que recibe la denominación de nodopatías autoinmunes.

#### *Neurofilamentos de cadena ligera*

El equipo de van Lieverloo et al [52] publicó recientemente un estudio en el que los neurofilamentos de cadena ligera (sNfL) se correlacionaban con el daño axonal de los pacientes con PDIC, permitiendo predecir el pronóstico funcional. En este mismo estudio, se objetivó que en los pacientes en trata-

miento con IgIV y con niveles elevados de sNfL se asociaban a mala respuesta a las IgIV o con enfermedad activa con recurrencia de los síntomas al retirar el tratamiento. Estudios más recientes han validado estos hallazgos, incluso en pacientes con nodopatías autoinmunes [53,54]. Otro estudio ha demostrado que, en pacientes con inicio de PDIC, existe una disminución de los niveles de sNfL tras el inicio del tratamiento [55].

Por lo tanto, los sNfL podrían utilizarse como un marcador de mala respuesta al tratamiento en los pacientes en los que se mantengan elevados en el tiempo y también como un biomarcador de daño axonal temprano.

#### *Niveles de inmunoglobulina G en el suero*

En los pacientes que requieren tratamiento con IgIV se ha observado una variabilidad muy significativa de los niveles de IgG independiente del peso y del grado de discapacidad, que se cree secundaria a diferencias del metabolismo de las IgG entre pacientes [56,57]. Esta diferencia en el metabolismo entre pacientes justifica la individualización de la dosis de IgIV en la PDIC. Asimismo, se ha objetivado que en los pacientes con enfermedad activa, pero estable, en tratamiento con IgIV, la variabilidad intrapaciente en los niveles de IgG pre- y postinfusión es mínima [56], y podría convertirse en un marcador de estabilidad de la enfermedad.

#### *Esfingomielina*

La esfingomielina es un lípido que conforma la mielina, y existe una elevación patológica en el LCR cuando se produce remodelación de mielina en el sistema nervioso periférico [58]. Recientemente, se ha descrito la elevación de los niveles de esfingomielina en el LCR en la PDIC y en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, con una sensibilidad del 80,85% y una especificidad del 98,82%, lo que la convierte en un biomarcador muy relevante para el diagnóstico de las neuropatías disímunes [59]. La esfingomielina se considera el primer biomarcador descrito de daño de la mielina en pacientes con PDIC.

La esfingomielina en el LCR también tiene gran potencial como biomarcador pronóstico [59]. En este mismo estudio, en las formas menos graves (inicio distal y sensitivo), los niveles de esfingomielina se encontraban dentro de la normalidad. Además, se ha objetivado una correlación entre los niveles de esfingomielina y el grado de discapacidad clínica y de afectación de la neurografía. No sólo esto, sino que también se ha objetivado que los pacientes con una enfermedad activa presentaban niveles significativamente más elevados que los estables.

#### *Citocinas y otros parámetros relacionados con el sistema inmune*

Se ha descrito la relación de diferentes citocinas pro- y antiinflamatorias con la PDIC. Entre otras, destacan la interleucina (IL)-19 [60], la IL-34 [61], el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [62], la IL-1 $\beta$ , la proteína inflamatoria de macrófagos-1 $\alpha$ , la proteína inflamatoria de macrófagos-1 $\beta$ , el factor de crecimiento de hepatocitos y la proteína quimiotáctica de monocitos-1 [63,64].

No obstante, pocas citocinas se han definido como biomarcadores pronósticos. Entre ellas destaca el factor de crecimiento de hepatocitos [64], que se observó que se encontraba elevado en el grupo de pacientes con PDIC típicas mientras que estaba disminuido en los pacientes con MADSAM. Dicha citocina está implicada en el refuerzo y la regeneración de la barrera hematoencefálica, y la hipótesis que plantean los investigadores es que en los pacientes con MADSAM se puede desarrollar con más frecuencia una ruptura de la barrera hematoencefálica.

La endotelina-1 es un potencial activador del sistema inmune que actúa aumentando la expresión de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 [65]. En un reciente estudio se ha objetivado que los niveles de endotelina-1 se encontraban elevados en los pacientes con PDIC respecto a controles sanos y con otras enfermedades neurológicas, y estos niveles se correlacionaban con el grado de discapacidad neurológica [66].

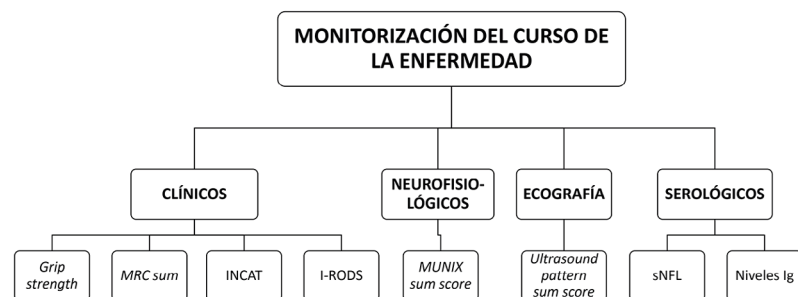
Finalmente, otro factor que se ha correlacionado con la PDIC son los repertorios de linfocitos T. Se ha objetivado una expresión oligoclonal aumentada de linfocitos T CD8<sup>+</sup> en los pacientes con PDIC, y se ha demostrado una reducción significativa de las clonas tras instaurar tratamiento con IgIV [67].

#### *Biomarcadores genéticos pronósticos en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica*

Se han estudiado diferentes variaciones génicas en relación con las respuestas a los tratamientos y el pronóstico funcional.

La proteína PRF1 es importante para las funciones efectoras de las células T citotóxicas y las células citolíticas naturales que se expanden clonalmente en la sangre y los nervios periféricos de los pacientes con PDIC [67,68]. Se sabe que la variante p.Ala91Val reduce la actividad citotóxica de la perforina debido al plegamiento incorrecto de la proteína [69]. Un estudio ha determinado que los pacientes con PDIC con la variante p. (Ala91Val) PRF1 son menos respondedores al tratamiento con IgIV [70].

**Figura 2.** Biomarcadores propuestos para la monitorización del curso de la enfermedad.



El efecto de las IgIV depende del funcionamiento del receptor Fc FcγRIIb (FCGR2B), que es un receptor inhibitorio y una diana conocida de IgIV. Se ha descrito que los pacientes con PDIC con el genotipo promotor 2B.4/2B.1 para FCGR2B tenían más probabilidades de responder a IVIg [70].

La contactina-2 (CNTN2) es una proteína que participa en el mantenimiento axonal y se expresa en la región yuxtaparanodal de las fibras mielinizadas. Un equipo japonés ha descrito que polimorfismos en el gen de la CNTN2 están asociados con una respuesta positiva al tratamiento con IgIV [71]. No obstante, un grupo europeo que analizó las mismas variantes en población caucásica no objetivó estas diferencias y existe la hipótesis de que se deba al sustrato genético de la población japonesa [70].

## Conclusiones

Uno de los retos más importantes para los neurólogos en el manejo de la PDIC es la monitorización de los cambios clínicos tras el inicio del tratamiento. Al tratarse de una entidad con presentaciones clínicas muy diversas, una sola medida puede no resultar efectiva en todos los casos. Es fundamental ser sistemáticos y, mediante la ayuda de escalas validadas, realizar el seguimiento de estos pacientes.

A pesar de esto, como ya se ha comentado, las evaluaciones clínicas y escalas de discapacidad se pueden ver alteradas por otras patologías médicas concomitantes y percepciones de los enfermos, y está ampliamente descrita la 'mejoría subjetiva' al tratamiento con IgIV. El desarrollo de biomarcadores nos da herramientas sólidas para la detección precoz de recaídas y diferenciar los casos en que existan dudas sobre si realmente el empeoramiento

de los síntomas es secundario a la progresión de la neuropatía.

En los últimos 20 años se han descrito múltiples biomarcadores neurofisiológicos, moleculares y de neuroimagen. A pesar de lo útiles que pueden parecer, aún no se han extendido en la práctica clínica, probablemente por la complejidad técnica, los elevados costes, el tiempo de realización y la falta de validación más amplia. Muy probablemente, la respuesta no la encontraremos en un solo biomarcador, sino en una combinación de algunos de ellos que permitan una comprensión exacta de la enfermedad. En la figura 2 proponemos algunos de los biomarcadores más validados y que consideramos más útiles en la actualidad para el seguimiento de la PDIC. Por lo tanto, en un futuro se tendrán que validar los biomarcadores descritos y buscar la forma de simplificarlos e introducirlos de forma habitual en nuestra práctica clínica. Recientemente se ha puesto en marcha la Inflammatory Neuropathy Consortium Base study (INbase) [16], que tiene como uno de sus principales objetivos buscar y validar biomarcadores en la PDIC.

Por otro lado, en el momento del diagnóstico de un paciente con PDIC nos será de gran utilidad tener toda la información pronóstica posible, tanto para enfocar el manejo terapéutico como para poder dar respuestas al paciente. Un claro ejemplo ha sido el desarrollo de los anticuerpos nodales y paranodales. Por lo tanto, el desarrollo y la validación de biomarcadores pronóstico y de respuesta al tratamiento en los próximos años también es clave para el manejo óptimo de la PDIC.

## Bibliografía

1. Querol L, Devaux J, Rojas-García R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 533-47.
2. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 2019; 18: 784-94.
3. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 981-7.
4. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021; 26: 242-68.
5. 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: 136-41.
6. van Schaik IN, Mielke O, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, et al. PATH study group. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in

- CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e590.
7. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010369.
  8. Van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 35-46.
  9. Mathiowetz V. Comparison of Rolyan and Jamar dynamometers for measuring grip strength. *Occup Ther Int* 2002; 9: 201-9.
  10. Draak TH, Pruppers MH, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, Gorson KC, et al. PeriNomS study group. Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs. Jamar. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20: 269-76.
  11. Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RA, Bril V, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG--the ICE study. *Eur J Neurol*. 2013; 20: 748-55.
  12. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Jacobs BC, van Doorn PA, van Koningsveld R, et al. PeriNomS Study Group. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain* 2012; 135: 1639-49.
  13. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195-201.
  14. 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: 337-45.
  15. Vanhoutte EK, Draak TH, Gorson KC, van Nes SI, Hoesmakers JG, Van der Pol WL, et al. PeriNomS Study Group. Impairment measures versus inflammatory RODES in GBS and CIDP: a responsiveness comparison. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20: 289-95.
  16. Allen JA, Eftimov F, Querol L. Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice. *Expert Rev Neurother* 2021; 21: 805-16.
  17. Bril V, Katzberg H, Donofrio P, Banach M, Dalakas MC, Deng C, et al. ICE Study Group. Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV. *Muscle Nerve* 2009; 39: 448-55.
  18. Cirillo G, Todisco V, Tedeschi G. Long-term neurophysiological and clinical response in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 967-73.
  19. Bril V, Banach M, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, et al. ICE Study Group. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. *Muscle Nerve* 2010; 42: 492-7.
  20. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 838-45.
  21. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Acute motor response following a single IVIG treatment course in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009; 39: 439-47.
  22. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1067-77.
  23. Chin RL, Deng C, Bril V, Hartung HP, Merkies IS, Donofrio PD, et al. Follow-up nerve conduction studies in CIDP after treatment with IGIV-C: Comparison of patients with and without subsequent relapse. *Muscle Nerve* 2015; 52: 498-502.
  24. Nandedkar SD, Nandedkar DS, Barkhaus PE, Stalberg EV. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 2209-11.
  25. Delmont E, Benvenuto A, Grimaldi S, Duprat L, Philibert M, Pouget J, et al. Motor unit number index (MUNIX): is it relevant in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)? *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1891-4.
  26. Lawley A, Abbas A, Seri S, Rajabally YA. Peripheral nerve electrophysiology studies in relation to fatigue in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 2926-31.
  27. Paramanathan S, Tankisi H, Andersen H, Fuglsang-Frederiksen A. Axonal loss in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy as determined by motor unit number estimation and MUNIX. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 898-904.
  28. Otto M, Markvardsen L, Tankisi H, Jakobsen J, Fuglsang-Frederiksen A. The electrophysiological response to immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 656-62.
  29. Lawley A, Seri S, Rajabally YA. Motor unit number index (MUNIX) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A potential role in monitoring response to intravenous immunoglobulins. *Clin Neurophysiol* 2019; 130: 1743-9.
  30. Lawley A, Seri S, Rajabally YA. Motor unit number index (MUNIX) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a potential role in monitoring response to intravenous immunoglobulins. *Clin Neurophysiol* 2019; 130: 1743-9.
  31. Rajabally YA, Knopp MJ, Martin-Lamb D, Morlese J. Diagnostic value of MR imaging in the Lewis-Sumner syndrome: a case series. *J Neurol Sci* 2014; 342: 182-5.
  32. Duggins AJ, McLeod JG, Pollard JD, Davies L, Yang F, Thompson EO, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 1999; 122: 1383-90.
  33. Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinating foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1997; 48: 874-7.
  34. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013; 260: 3115-21.
  35. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, Hendrikse J, Vrancken AFJE, Franssen H, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1307-13.
  36. Padua L, Martinoli C, Pazzaglia C, Lucchetta M, Granata G, Erra C, et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve* 2012; 45: 730-3.
  37. Di Pasquale A, Morino S, Loreti S, Bucci E, Vanacore N, Antonini G. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology*. 2015; 84: 803-9.
  38. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJ, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology* 2017; 88: 143-51.
  39. Oudeman J, Eftimov F, Strijkers GJ, Schneiders JJ, Roosendaal SD, Engbersen MP, et al. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2020; 94: e62-74.
  40. Zaidman CM, Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and

- therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve* 2014; 50: 733-8.
41. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2216-25.
  42. Härtig F, Ross M, Dammeier NM, Fedtke N, Heiling B, Axer H, et al. Nerve ultrasound predicts treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—a prospective follow-up. *Neurotherapeutics*. 2018; 15: 439-51.
  43. Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Querol L. Autoantibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 651-7.
  44. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014; 82: 879-86.
  45. Querol L, Devaux J, Rojas-García R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 533-47.
  46. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, Martínez-Hernández E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2013; 73: 370-80.
  47. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2017; 140: 1851-8.
  48. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1151-61.
  49. Shelly S, Klein CJ, Dyck PJB, Paul P, Mauermann ML, Berini SE, et al. Neurofascin-155 Immunoglobulin subtypes: clinicopathologic associations and neurologic outcomes. *Neurology* 2021; 97: e2392-403.
  50. Vural A, Doppler K, Meinel E. Autoantibodies against the node of ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance. *Front Immunol* 2018; 9: 1029.
  51. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e149.
  52. van Lieverloo GGA, Wieske L, Verhamme C, Vrancken AFJ, van Doorn PA, Michalak Z, et al. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2019; 24: 187-94.
  53. Fukami Y, Iijima M, Koike H, Yamada S, Hashizume A, Katsuno M. Association of serum neurofilament light chain levels with clinicopathology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, including NF155 reactive patients. *J Neurol* 2021; 268: 3835-44.
  54. Godelaine J, De Schaepdryver M, Bossuyt X, Van Damme P, Claeys KG, Poesen K. Prognostic value of neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Commun* 2021; 3: fcab018.
  55. Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, et al. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav* 2021; 11: e02084.
  56. Kuitwaard K, van Doorn PA, Vermeulen M, van den Berg LH, Brusse E, van der Kooij AJ, et al. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 859-61.
  57. van Doorn PA, Kuitwaard K, Jacobs BC. Serum IgG levels as biomarkers for optimizing IVIg therapy in CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16 (Suppl 1): S38-40.
  58. Capodivento G, Visigalli D, Garnero M, Fancellu R, Ferrara MD, Basit A, et al. Sphingomyelin as a myelin biomarker in CSF of acquired demyelinating neuropathies. *Scientific Reports* 2017; 7: 1-9.
  59. Capodivento G, Michelis C de, Carpo M, Fancellu R, Schirinzi E, Severi D, et al. CSF sphingomyelin: a new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021; 92: 303-310.
  60. Sangsefidi S, Ghafouri-Fard S, Komaki A, Mazdeh M, Taheri M, Eftekharian MM. High Levels of IL-19 in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Mol Neurosci* 2020; 70: 1997-2000.
  61. Rezaei S, Ghafouri-Fard S, Komaki A, Mazdeh M, Taheri M, Eftekharian MM. Increased levels of IL-34 in acquired immune-mediated neuropathies. *J Mol Neurosci* 2020 71: 1. 2020; 71: 137-141.
  62. Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Hattori T. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2001; 56: 666-9.
  63. Kieseier BC, Krivacic K, Jung S, Pischel H, Toyka KV, Ransohoff RM, et al. Sequential expression of chemokines in experimental autoimmune neuritis. *J Neuroimmunol* 2000; 110: 121-9.
  64. Beppu M, Sawai S, Misawa S, Sogawa K, Mori M, Ishige T, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2015; 279: 7-10.
  65. Yeager ME, Belchenko DD, Nguyen CM, Colvin KL, Ivy DD, Stenmark KR. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 14-22.
  66. Chang CW, Wu HC, Lyu RK, Lo YS, Chen CM, Ro LS, et al. Elevated serum levels of endothelin-1 in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Chim Acta* 2018; 476: 49-53.
  67. Mausberg AK, Dorok M, Stettner M, Müller M, Hartung HP, Dehmel T, et al. Recovery of the T-cell repertoire in CIDP by IV immunoglobulins. *Neurology* 2013; 80: 296-303.
  68. Schneider-Hohendorf T, Schwab N, Uçeyler N, Göbel K, Sommer C, Wiendl H. CD8<sup>+</sup> T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2012; 78: 402-8.
  69. House IG, Thia K, Brennan AJ, Tothill R, Dobrovic A, Yeh WZ, et al. Heterozygosity for the common perforin mutation, p.A91V, impairs the cytotoxicity of primary natural killer cells from healthy individuals. *Immunol Cell Biol* 2015; 93: 575-80.
  70. Kuitwaard K, van Doorn PA, Bengrine T, van Rijs W, Baas F, Nagelkerke SQ, et al. Genetic biomarkers for intravenous immunoglobulin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2021; 28: 1677-83.
  71. Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, et al. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology* 2009; 73: 1348-52.

### Prognostic and monitoring biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

**Introduction.** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a clinical entity with significant phenotypic variability both in its onset and in its course. Therefore, it is important to have objective biomarkers with which to monitor its evolution. In this review we present clinical, neurophysiological, neuroimaging, blood and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers for the monitoring and prognosis of CIDP.

**Development.** Different clinical tools have been developed and validated to monitor CIDP by assessing strength and disability. However, the best parameter for monitoring gait remains to be determined. Monitoring by neurophysiological examination is also widespread and the amplitude of the compound muscle action potential is the most commonly used. More recently, the Motor Unit Number Index sum score has been developed, which is an accurate and reproducible technique. The role of nerve ultrasonography is under development and a correlation between clinical evolution and ultrasound findings has been described. Multiple biomarkers have been described in blood and CSF, including antinodal/paranodal antibodies, neurofilament light chain, serum immunoglobulin G levels and CSF sphingomyelin levels. Genetic variants and cytokines associated with prognosis and response to treatment have also been described.

**Conclusions.** One of the most important challenges in the management of CIDP is the monitoring of clinical changes after treatment initiation. The combination of biomarkers that allow an accurate understanding of the disease is crucial for the optimal management of CIDP.

**Key words.** Biomarkers. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Disease activity. Outcome. Prognosis. Therapeutic drug monitoring.