

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**ESTUDIO DE BIOMARCADORES
PARA LA MONITORIZACIÓN
DE LA RESPUESTA
TERAPÉUTICA EN LA
POLIRRADICULONEUROPATÍA
DESMIELINIZANTE
INFLAMATORIA CRÓNICA**

TESIS DOCTORAL

Doctorando: Arnau Llauredó Gayete
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona, 2025





Tesis doctoral

ESTUDIO DE BIOMARCADORES PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LA POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

Doctorando

Arnau Llauredó Gayete

Director de tesis

Raúl Juntas Morales

Tutor

José Álvarez Sabín

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, 2025

AGRADECIMIENTOS

Al meu director de tesis, Raúl, per donar-me l'oportunitat i la confiança per emprendre aquest projecte i per tot el suport en el llarg camí fins aquí.

Al Dani, al Jose i al Juan per tots els bons moments compartits en la unitat de neuromuscular. Heu estat font de calma i diversió en els moments més difícils.

A la Consu per l'ajuda incondicional amb la recollida de mostres. Sense tu, aquest projecte no hagués estat possible.

A tots els companys de la unitat de neuromuscular durant aquest 4 anys que he tingut la oportunitat de formar-ne part. Maria, Ana, Mireia, Helena, Cinta, i un llarg etcètera de persones amb les que he tingut la sort de compartir aquests anys.

Als residents i molts ara ja adjunts de Vall d'Hebron, perquè és un orgull haver pogut compartir aquests anys al vostre costat.

A les infermeres, sense vosaltres tampoc hagùs estat possible.

Al Dani i l'Alejandro, companys de mil batalles, la comunitat del martell continua.

Al Monxo per donar-li color en aquesta tesis.

Als meus avis, Francina, Apolònia, Vicenç i Gaietà, per ser sempre un exemple de vida i de valors.

Als meus pares, Montserrat i Xavier, gràcies per creure amb mi i ser un suport incondicional en tot moment.

I finalment, a la Clara, per treure'm un somriure cada dia i acompanyar-me en el dia a dia d'aquest llarg camí. Només tu saps realment l'esforç que ha suposat. No et puc estar més agraït.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

10MWT	Del inglés, <i>10-Meter Walk Test</i>
30SCS	Del inglés, <i>30-Second Chair Stand</i>
6MWT	Del inglés, <i>Six-Minute Walk Test</i>
2021 EAN/PNS	Del inglés, <i>European Academy of Neurology y Peripheral Nerve Society 2021</i>
APC	Del inglés, <i>Antigen-Presenting Cells</i>
AUC	Del inglés, <i>Area Under the Curve</i>
BHN	Barrera hemato-neural
Caspr1	Del inglés, <i>contactin-associated protein 1</i>
CDAS	Del inglés, <i>CIDP Disease Activity Status</i>
CIDP	Del inglés, <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy</i>
CMAP	Del inglés, <i>Compound Muscle Action Potential</i>
CNTN1	Del inglés, <i>contactin-1</i>
DMCI	Diferencia mínima clínicamente importante
EEG	Electroencefalograma
FcRn	Del inglés, <i>Neonatal Fc Receptor</i>
IC	Intervalo de confianza
IgIV	Inmunoglobulinas intravenosas
IgSC	Inmunoglobulina subcutánea
INCAT	Del inglés, <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>
I-RODS	Del inglés, <i>Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale</i>
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LIN	Límite inferior normal
LSN	Límite superior normal

MRC sum	Del inglés, <i>medical Research Council scale for muscle strength sum score</i>
MUNIX	Del inglés, <i>Motor Unit Number Index</i>
NF155	Del inglés, <i>Neurofascin 155</i>
NfL	Del inglés, <i>Neurofilament light chain</i>
PESS	Potenciales evocados somatosensoriales
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROC	Del inglés, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
sNfL	Del inglés, <i>serum neurofilament light chain</i>

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Criterios electrodiagnósticos de CIDP	32
Tabla 2. Criterios de apoyo	33
Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta 2025 para el tratamiento de la CIDP con resultados positivos	35
Tabla 4. Clasificación CDAS	40
Tabla 5. Resumen de las 4 escalas clínicas	43
Tabla 6. Resumen de las 4 escalas de marcha	48
Tabla 7. Resumen de los resultados de los estudios realizados para el estudio de NfL en sangre en CIDP	55
Tabla 8. Resumen de los resultados de los de potenciales biomarcadores en la CIDP tras revisión de la literatura científica	56
Tabla 9. Variabilidad de cada escala (media y error estándar) diferenciando según la mejoría clínica	95
Tabla 10. Análisis de sensibilidad y especificidad de los 3 test estudiados	97
Tabla 11. Análisis de sensibilidad y especificidad de los PESS para la monitorización de la mejoría clínica de la CIDP	98
Tabla 12. Niveles de sNfL en la cohorte CIDP-I, antes y después del inicio del tratamiento, correlacionando con la mejoría clínica	101
Tabla 13. Correlación entre las puntuaciones en las escalas clínicas y los niveles de sNfL en el grupo CIDP-I antes del tratamiento y en el grupo CIDP-M. Los resultados se expresan como coeficiente de correlación de Spearman (p-valor).	102

Tabla 14. Correlación entre la amplitud distal del CMAP y los niveles iniciales de sNfL en el grupo CIDP-I antes del tratamiento. Los resultados se expresan como coeficiente de correlación de Spearman (p-valor)

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Inmunopatogénesis de la CIDP.	26
Figura 2 Tinción por inmunofluorescencia indirecta de suero de pacientes con CIDP	28
Figura 3 Variantes fenotípicas de la CIDP	30
Figura 4 Adaptación esquemática de los criterios diagnósticos de la CIDP (2021 EAN/PNS)	31
Figura 5 Adaptación esquemática del abordaje terapéutico de la CIDP (2021 EAN/PNS)	36
Figura 6 Representación esquemática de la evolución clínica de la CIDP tras el inicio de tratamiento inmunomodulador	38
Figura 7 Representación esquemática de la evolución clínica de la CIDP tras el fin o reducción del tratamiento inmunomodulador	39
Figura 8 Extracto de las guías 2021 EAN/PNS	42
Figura 9 Representación esquemática de la raíz nerviosa	51
Figura 10 Esquema de funcionamiento de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS)	52
Figura 11 Curvas ROC de las tres pruebas de la marcha	96

Figura 12	Diagrama de flujo del tratamiento, con la evolución de los PESS en cada estadio	98
Figura 13	Caso ilustrativo de la evolución de los PESS en correlación la mejoría clínica	99
Figura 14	Comparación de los niveles de sNfL entre tres grupos: CIDP-I antes del tratamiento, CIDP-I cinco meses después del inicio del tratamiento y CIDP-M	100

ÍNDICE

Abstract	15
Resumen	19
I. INTRODUCCIÓN.....	23
I.1. Concepto y generalidades de la CIDP	25
I.1.1. Epidemiología	25
I.1.2. Fisiopatología y etiopatogenia	25
I.1.2.1. Inmunidad celular	27
I.1.2.2. Inmunidad humoral	27
I.1.3. Presentación clínica	29
I.1.4. Criterios diagnósticos	31
I.1.5. Opciones terapéuticas	33
I.1.5.1. Otras alternativas terapéuticas	34
I.1.5.2. Abordaje terapéutico de la CIDP	36
I.1.6. Evolución de la enfermedad	37
I.1.7. Definición del estado de actividad de la enfermedad	39
I.2. Importancia de los biomarcadores de respuesta terapéutica y de actividad	40
I.2.1. Escalas validadas en CIDP	42
I.2.1.1. Escalas motoras	43
I.2.1.2. Escalas de valoración de discapacidad	44
I.2.1.3. Limitaciones de las escalas en la detección de respuesta al tratamiento y monitorizar la actividad de la enfermedad	44
I.2.2. Necesidades no cubiertas	46
I.3. Potenciales biomarcadores para la monitorización clínica de la CIDP	46
I.3.1. Biomarcadores clínicos	47
I.3.2. Biomarcadores neurofisiológicos	48
I.3.2.1. Potenciales evocados somatosensoriales (PESS) como biomarcador de seguimiento	50
I.3.3. Biomarcadores de neuroimagen	53

I.3.3.1. Resonancia magnética	53
I.3.3.2. Ecografía	53
I.3.4. Biomarcadores en fluidos biológicos	54
I.3.4.1. Neurofilamentos de cadena ligera	55
I.3.4.2. Otros potenciales biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo en la CIDP	55
I.3.4.3. Biomarcadores genéticos pronósticos en CIDP	57
I.4. Conclusión	58
 2. HIPÓTESIS	 59
 3. OBJETIVOS	 63
 4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA	 67
4.1. Gait Assessment in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	69
4.2. Usefulness of somatosensory evoked potentials for monitoring the clinical course of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	77
4.3. Usefulness of serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	85
 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	 93
 6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	 103
6.1. Limitaciones	109
6.2. Relevancia y aplicabilidad de los hallazgos	109
 7. CONCLUSIONES	 111
 8. LINEAS DE FUTURO	 115

9. BIBLIOGRAFÍA..... I 19

10. ANEXOS..... I 45

10.1. Escalas I 47

ABSTRACT

Introduction:

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is characterized by significant clinical heterogeneity, along with variable progression and responses to immunomodulatory treatments. Currently used clinical biomarkers have limited utility in monitoring therapeutic response. Therefore, developing and validating novel clinical, electrophysiological, and proteomic biomarkers may enable a more objective assessment of patient improvement after the initiation of immunomodulatory therapy. The identification and proper characterization of such biomarkers would have a direct application in clinical practice, promoting more personalized and precision-based medicine. Additionally, the combined use of different biomarkers would allow for a comprehensive approach to the disease, grounded in its underlying pathophysiological mechanisms.

Objectives:

The aim of this study is to identify clinical, neurophysiological, and proteomic biomarkers that can improve the monitoring of therapeutic response in CIDP. To this end, the utility of three types of tools was evaluated:

- Functional gait tests — Timed Up and Go Test (TUG), 10-Meter Walk Test (10MWT), and 30-Second Chair Stand (30SCS);
- Somatosensory evoked potentials (SSEPs); and
- Serum neurofilament light chain (sNfL) levels.

The ultimate goal is to determine their value as monitoring tools for clinical improvement after the initiation of immunomodulatory treatment.

Methods:

This thesis comprises two prospective single-center studies (gait tests and sNfL) and one retrospective single-center study (SSEPs). Patients with a diagnosis of definite or probable active CIDP were included and evaluated before and after starting immunomodulatory treatment. The correlation between objective clinical improvement and the proposed biomarkers was analyzed. Additionally, the accuracy of each tool to monitor clinical improvement after treatment initiation was assessed.

Results:

Gait Test Study:

Twenty CIDP patients were included. Significant improvements were observed in patients with clinical response in TUG (-4.8 seconds (s) vs. +1.5 s; $p=0.025$), 10MWT (-2.6 s vs. +1.1 s; $p=0.039$), and 30SCS (+2.5 repetitions (reps) vs. -1 rep; $p=0.002$). ROC curve analysis demonstrated high discriminative capacity for TUG (AUC 0.919; 95% CI 0.804–1) and 30SCS (AUC 0.961; 95% CI 0.900–1). Cut-off points with high sensitivity and specificity were established to detect clinical improvement (TUG ≤ 1 s: 82.6% and 87.5%; 30SCS ≥ 1 rep: 78.3% and 100%).

SSEP Study:

Eighteen CIDP patients were included; 94.4% showed pathological SSEPs at baseline. Among the 17 who showed clinical improvement, 15 also demonstrated improvement in SSEPs (88.2%). In the three patients without clinical improvement, SSEPs worsened. Statistical analysis showed a

significant association between clinical improvement and SSEP changes ($p=0.009$), with a sensitivity of 88.2% and specificity of 100%.

sNfL Study:

Thirty-eight patients were included: 19 initiating induction therapy (CIDP-I) and 19 receiving maintenance therapy (CIDP-M). Baseline sNfL levels were higher in CIDP-I (23.4 vs. 7.7 pg/mL; $p=0.002$). After five months of treatment, sNfL levels significantly decreased (23.4 vs. 15.0 pg/mL; $p=0.001$). Of the 19 CIDP-I patients, 16 showed clinical improvement; 15 of these showed a reduction in sNfL levels. The average reduction was 33.7%, and it was significantly greater in treatment responders (-9.1 pg/mL vs. +1.2 pg/mL; $p=0.033$). A significant correlation was found between sNfL levels and various clinical scales in the CIDP-I group: INCAT ($r=0.611$; $p=0.007$), I-RODS ($r=-0.648$; $p=0.004$), and MRC-SS ($r=-0.556$; $p=0.016$), as well as with tibial CMAP amplitude ($r=-0.532$; $p=0.023$).

Conclusion:

In our cohort of CIDP patients, the TUG and 30SCS tests enable accurate monitoring of clinical response following initiation of immunomodulatory treatment. SSEPs are sensitive to clinical change and serve as a useful neurophysiological tool for therapeutic follow-up, especially in the absence of other electrophysiological markers. sNfL levels correlate with clinical severity and axonal damage, making them a reliable biomarker of treatment response. The combination of these biomarkers may support a more individualized and comprehensive approach to CIDP management.

RESUMEN

Introducción:

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) se caracteriza por una elevada heterogeneidad clínica junto a una evolución y respuestas variables a los tratamientos inmunomoduladores. Los biomarcadores clínicos utilizados en la actualidad tienen una utilidad limitada en la monitorización de la respuesta terapéutica. Por esta razón, el desarrollo y validación de nuevos biomarcadores clínicos, electrofisiológicos y proteómicos podrían facilitar la detección objetiva de la mejoría tras el inicio del tratamiento inmunomodulador. La identificación y correcta caracterización de dichos biomarcadores tendría una aplicación directa en la práctica clínica, favoreciendo una medicina más personalizada y de precisión. Además, la utilización combinada de distintos biomarcadores permitiría un abordaje integral de la enfermedad, fundamentado en sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Objetivos:

El objetivo del presente trabajo es identificar biomarcadores clínicos, neurofisiológicos y proteómicos que permitan mejorar la monitorización de la respuesta terapéutica en la CIDP. Para ello, se ha evaluado la utilidad de tres tipos de herramientas: 1) pruebas funcionales de marcha —Timed Up and Go Test (TUG), 10-Meter Walk Test (10MWT) y 30-Second Chair Stand (30SCS)— 2) los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), y 3) los niveles séricos de neurofilamentos de cadena ligera (sNfL). El objetivo final es determinar su valor como instrumentos de monitorización de la mejoría clínica tras el inicio del tratamiento inmunomodulador.

Métodos:

La presente tesis se compone de dos estudios prospectivos unicéntricos (test de marcha y sNfL) y un estudio retrospectivo unicéntrico (PESS). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CIDP o

CIDP posible activa, evaluados antes y después de iniciar tratamiento inmunomodulador. Se analizó la correlación entre la mejoría clínica objetiva y los diferentes biomarcadores propuestos. Asimismo, se estudió la precisión de cada herramienta para monitorizar la mejoría clínica tras el inicio de tratamiento inmunomodulador.

Resultados:

Estudio de test de marcha: Se incluyeron 20 pacientes con CIDP. Se observó una mejoría significativa en los pacientes con respuesta clínica en el TUG (-4,8 segundos (s) vs. +1,5 s; $p=0,025$), 10MWT (-2,6 s vs. +1,1 s; $p=0,039$) y 30SCS (+2,5 repeticiones (rep) vs. -1 rep; $p=0,002$). El análisis de curva ROC demostró una elevada capacidad discriminativa para TUG (AUC 0.919; IC 95% 0.804–1) y 30SCS (AUC 0.961; IC 95% 0.900–1). Se establecieron puntos de corte con alta sensibilidad y especificidad para detectar mejoría clínica (TUG ≤ 1 s: 82,6% y 87,5%; 30SCS ≥ 1 rep: 78,3% y 100%).

Estudio de PESS: Se incluyeron 18 pacientes con CIDP; el 94,4% presentaban PESS patológicos al inicio. Entre los 17 que mejoraron clínicamente, 15 mostraron mejoría en los PESS (88,2%). En los tres pacientes sin mejoría clínica, los PESS empeoraron. El análisis estadístico mostró una asociación significativa entre la mejoría clínica y los cambios en los PESS ($p=0,009$), con una sensibilidad del 88,2% y una especificidad del 100%.

Estudio de sNfL: Se incluyeron 38 pacientes: 19 que iniciaban terapia de inducción (CIDP-I) y 19 con tratamiento de mantenimiento (CIDP-M). Los niveles basales de sNfL fueron más altos en CIDP-I (23,4 vs. 7,7 pg/mL; $p=0,002$). Tras cinco meses de tratamiento, los niveles de sNfL disminuyeron significativamente (23,4 vs. 15,0 pg/mL; $p=0,001$). De los 19 pacientes CIDP-I, 16 mostraron mejoría clínica; en 15 de ellos se observó una disminución de los niveles de sNfL. La reducción media fue del 33,7%, siendo significativamente mayor en los pacientes que respondieron al tratamiento (-9,1 pg/mL vs. +1,2 pg/mL; $p=0,033$). Se identificó una correlación significativa entre los niveles de sNfL y diversas escalas clínicas en el grupo CIDP-I: INCAT

($r=0,611$; $p=0,007$), I-RODS ($r=-0,648$; $p=0,004$) y MRC-SS ($r=-0,556$; $p=0,016$), así como con la amplitud del CMAP tibial ($r=-0,532$; $p=0,023$).

Conclusión: En nuestro cohorte de pacientes con CIDP, los test TUG y 30SCS permiten monitorizar de forma precisa la respuesta clínica tras el inicio del tratamiento inmunomodulador. Los PESS son sensibles al cambio clínico y útiles como herramienta neurofisiológica para el seguimiento terapéutico, especialmente en ausencia de otros marcadores electrofisiológicos. Los niveles de sNfL se correlacionan con la gravedad clínica y el daño axonal, siendo un biomarcador fiable de respuesta al tratamiento. La combinación de estos biomarcadores puede favorecer un abordaje individualizado y más completo de la CIDP.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Concepto y generalidades

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) es una neuropatía adquirida de origen inmunomediado que afecta a las raíces nerviosas y los nervios periféricos.

1.1.1. Epidemiología

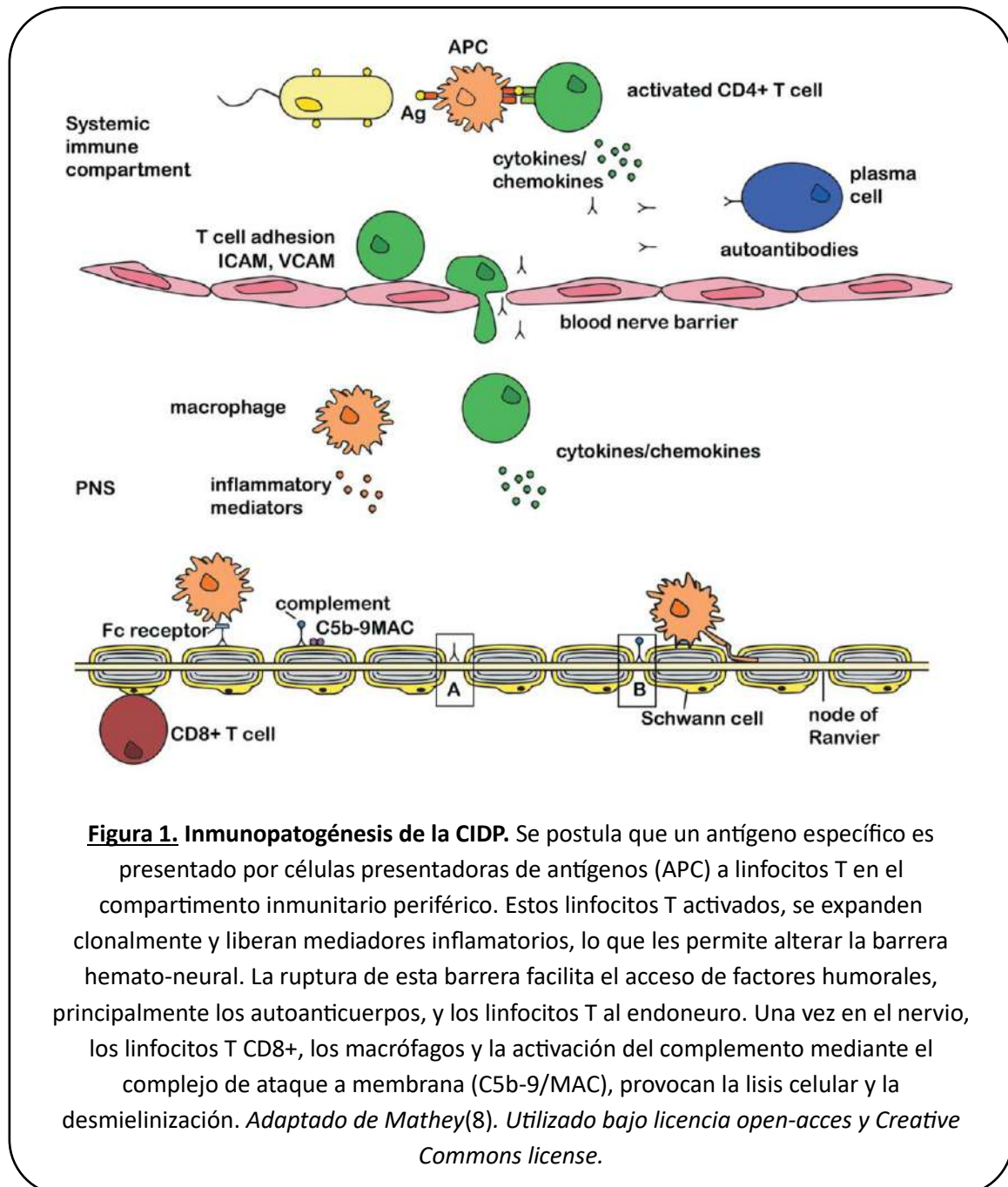
La CIDP es la neuropatía inmunomediada crónica más frecuente, con una incidencia estimada de entre 0.2-1.6 casos por cada 100,000 personas por año, y una prevalencia de entre 0.8-10.3 casos por cada 100,000 personas, en función de la región geográfica(1–4). La causa exacta de estas variaciones regionales aún se desconoce. Es posible que se derive de variaciones metodológicas como la aplicación de diferentes criterios diagnósticos(5), si bien también se ha propuesto como explicación las verdaderas diferencias geográficas, como ocurre con otras enfermedades autoinmunes(6).

La CIDP presenta una mayor prevalencia en hombres que en mujeres (aproximadamente 2:1), con una edad media de debut alrededor de los 60 años(1,4,7)

1.1.2. Fisiopatología y etiopatogenia

La CIDP es una enfermedad autoinmune en la que participan tanto la inmunidad celular como la humoral, produciendo un daño estructural y funcional en el sistema nervioso periférico(8). Si bien la fisiopatología de la enfermedad aún no ha sido completamente caracterizada, existe evidencia sólida que respalda el papel central de ambos componentes en su patogenia(8) (Figura 1).

La CIDP no constituye una única entidad, sino más bien un espectro de variantes fenotípicas que probablemente reflejan diferentes mecanismos inmunopatológicos. Esta heterogeneidad clínica y fisiopatológica ha dificultado la identificación de biomarcadores y el diseño de tratamientos uniformes. Por lo tanto, comprender estos subtipos inmunológicos es crucial para la estratificación de los pacientes y el desarrollo de terapias más individualizadas.



1.1.2.1. Inmunidad celular

La evidencia de la inmunidad celular en la patogénesis de la CIDP, se sustenta en la presencia de infiltrados inflamatorios y de linfocitos T observados en biopsias del nervio sural(9–11), diferencias en la frecuencia y función de distintos subtipos de linfocitos T en los pacientes con CIDP(12), y en la expresión anómala de citocinas y otros mediadores inflamatorios relacionados con la inmunidad celular detectados tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con CIDP(13–18).

Un evento clave en el proceso fisiopatológico de la CIDP es la alteración de la barrera hemato-neural (BHN), cuya integridad es esencial para mantener la homeostasis del endoneuro. En condiciones normales, esta barrera impide el paso de proteínas séricas y células inmunes. Sin embargo, en la CIDP, la activación de linfocitos T conduce a la liberación de mediadores inflamatorios que provocan disrupción de la BHN, facilitando la entrada de autoanticuerpos y otros componentes proinflamatorios al interior del nervio.

1.1.2.2. Inmunidad humoral

La respuesta terapéutica observada en pacientes con CIDP tras la plasmaféresis ha respaldado la hipótesis de que la CIDP se trata de una enfermedad inmunomediada, específicamente mediada por anticuerpos(19–21).

Más recientemente, el ensayo clínico con el fármaco efgartigimod (22), dirigido específicamente contra la inmunidad humoral, ha demostrado ser eficaz en aproximadamente un 50% de los pacientes con CIDP. El mecanismo de acción de efgartigimod se basa en la inhibición del receptor neonatal de Fc (FcRn), que bloquea la vía de reciclaje de las inmunoglobulinas, lo que conlleva una reducción de los niveles de IgG, incluidos los autoanticuerpos. En este contexto, la eficacia clínica observada con efgartigimod en pacientes con CIDP constituye una evidencia directa del papel patogénico de los anticuerpos en la fisiopatología de la enfermedad.

El papel de la inmunidad humoral también ha sido respaldado por diferentes líneas de investigación experimental, entre las que se incluyen la presencia de inmunoglobulinas y depósitos de complemento en biopsias del nervio sural de pacientes con CIDP(23), y la inducción de desmielinización en los nervios periféricos en modelos animales tras la administración de IgG aislada de pacientes con CIDP(24).

Como dato interesante, se ha demostrado el depósito de anticuerpos en diferentes estructuras del nervio periférico (Figura 2). Este hecho refuerza la hipótesis de la gran heterogeneidad en la fisiopatología de la CIDP(8), demostrando la presencia de múltiples dianas inmunológicas.

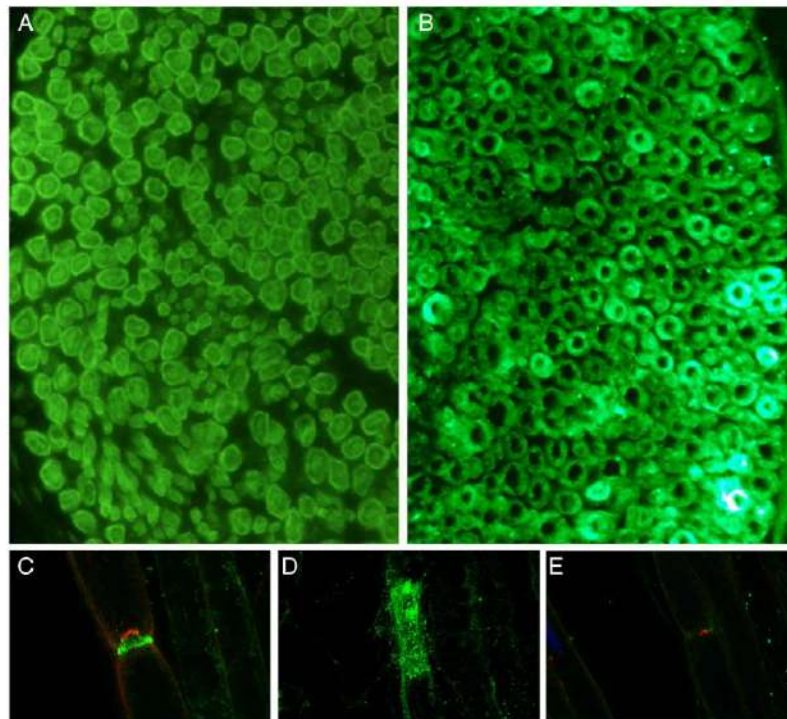


Figura 2. Tinción por inmunofluorescencia indirecta de suero de pacientes con CIDP en cortes transversales de nervio (A y B) o en fibras nerviosas disgregadas (C y D). Los anticuerpos (en verde) presentes en el suero de pacientes con CIDP se observan unidos a (A) las células de Schwann, (B) mielina compacta, (C) nodos de Ranvier, o (D) regiones paranodales. El suero de un donante sano (E) no muestra unión a las fibras nerviosas disgregadas ni a los nodos de Ranvier teñidos con gliomedina (rojo). *Adaptado de Mathey(8). Utilizado bajo licencia open-acces y Creative Commons license.*

A pesar de toda esta evidencia que respalda un papel de los autoanticuerpos en la CIDP, no ha sido hasta en la última década cuando se han identificado anticuerpos patógenos directamente relacionados. Concretamente se han identificado autoanticuerpos contra proteínas localizadas en las regiones del nodo y el paranodo de los axones mielinizados, entre los que se incluyen la contactina-1 (CNTN1), la proteína asociada a contactina-1 (Caspr1) y neurofascina 155 (NF155)(25). Dichos anticuerpos se han reportado en aproximadamente un 5–10% de los pacientes con CIDP, y dado que confieren unas características clínicas, inmunológicas y fisiopatológicas diferentes, actualmente se consideran una entidad nosológica distinta diferente de la CIDP, motivo por el cual se agrupan bajo el término de *nodopatías autoinmunes*(26).

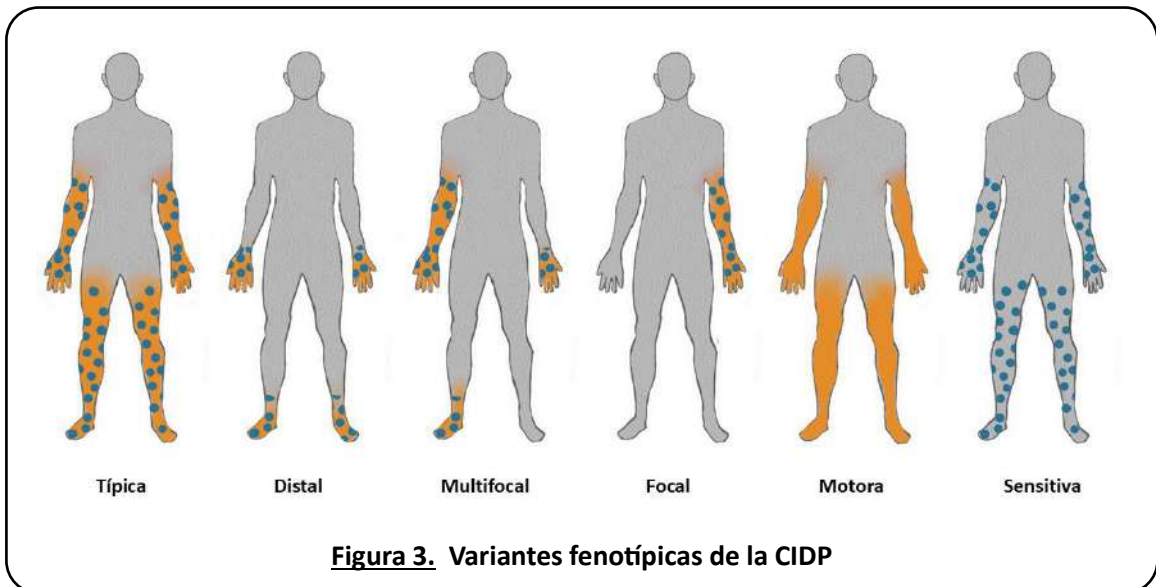
1.1.3. Presentación clínica

El cuadro clínico típico (CIDP típica) se caracteriza por un déficit motor y sensitivo que afecta de forma simétrica las cuatro extremidades, tanto en la parte proximal como distal, con una disminución o abolición de los reflejos profundos en todas las extremidades. Este cuadro evoluciona durante un período superior a ocho semanas, con un curso que puede ser progresivo o remitente-recurrente(5).

Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes presentan variantes fenotípicas diferentes al cuadro típico de CIDP, las cuales se distinguen según la distribución y el predominio de los síntomas clínicos(26). Encontramos las siguientes variantes (Figura 3):

- **CIDP distal:** Se caracteriza por pérdida sensitiva y en menor medida debilidad muscular exclusiva distal, predominantemente en los miembros inferiores.
- **CIDP multifocal:** Presenta pérdida sensitiva y debilidad muscular con un patrón claramente asimétrico, con predominio en los miembros superiores, afectando más de una extremidad.

- **CIDP focal:** Los síntomas motores y sensitivos se limitan a una sola extremidad.
- **CIDP motora:** Manifiesta exclusivamente síntomas motores, sin compromiso sensitivo evidente.
- **CIDP sensitiva:** Se presenta únicamente con signos y síntomas sensitivos, sin afectación motora asociada.

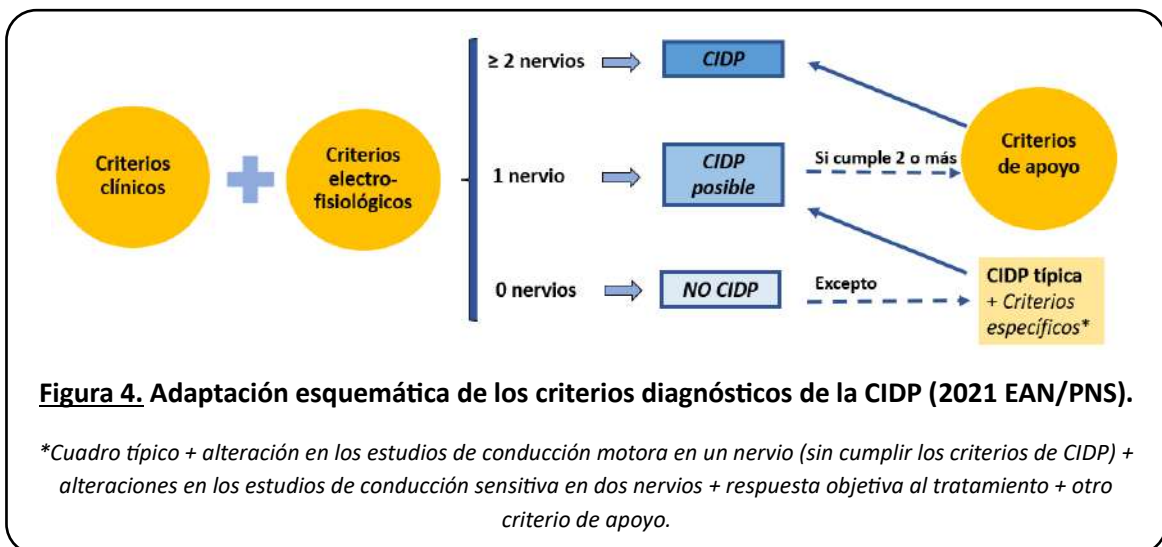


La existencia de estas variantes fenotípicas de la CIDP apoya la hipótesis de posibles variaciones inmunogénicas que determinan las diferencias clínicas observadas.

Como se ha mencionado, la CIDP suele presentarse con un curso progresivo gradual durante más de 8 semanas. No obstante, existe un subgrupo de pacientes con *CIDP de inicio agudo*; caracterizado por una progresión rápida de los síntomas dentro de un periodo menor a 8 semanas, lo que inicialmente puede generar un solapamiento con el síndrome de Guillain-Barré (SGB), si bien a diferencia del SGB los síntomas siguen progresando pasadas estas 8 semanas. Se estima que entre el 2% y el 16% de los pacientes con CIDP presentan esta forma de inicio agudo(27–29).

1.1.4. Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de CIDP se utilizan los criterios establecidos por la European Academy of Neurology y Peripheral Nerve Society 2021 (2021 EAN/PNS)(26). El diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, electrofisiológicos y de apoyo, junto con la exclusión de otras enfermedades que puedan simular una CIDP. En la Figura 4 se presenta un diagrama de flujo que resume la aplicación práctica de los criterios diagnósticos.



Para establecer el diagnóstico, es necesario que el paciente presente un cuadro clínico compatible con CIDP típica o con alguna de las variantes previamente descritas, junto con un estudio neurofisiológico compatible (Tabla 1). Así pues, el diagnóstico de CIDP se considerará confirmado si se cumplen los criterios electrofisiológicos de desmielinización motora en dos o más nervios (*altamente indicativo de desmielinización*) a la vez que se objetiva afectación de 2 o más nervios sensitivos. No obstante, si estos criterios se cumplen en un solo nervio motor (*débilmente indicativo de desmielinización*), se clasificará como CIDP posible.

Ante el diagnóstico de CIDP posible, la presencia de dos o más criterios de apoyo (Tabla 2) permite reclasificar al paciente como CIDP.

En caso de no cumplirse los criterios neurofisiológicos en ningún nervio motor no se considerará el diagnóstico de CIDP; con excepción de las CIDP típicas que podrán ser consideradas CIDP posible si cumplen los siguientes criterios específicos: cuadro típico, alteración en los estudios de conducción motora en un nervio (sin cumplir los criterios de CIDP), alteraciones en los estudios de conducción sensitiva en dos nervios, respuesta objetiva al tratamiento y otro criterio de apoyo.

Tabla 1. Criterios electrodiagnósticos de CIDP (Adaptados de 2021 EAN/PNS)

Criterios en conducciones nervios motores	
(a) Prolongación de la latencia motora distal	≥50% por encima del límite superior normal (LSN) (excluyendo neuropatía del mediano en la muñeca por síndrome del túnel carpiano)
(b) Reducción de la velocidad de conducción motora	≥30% por debajo del límite inferior normal (LIN)
(c) Prolongación de la latencia de onda F	≥20% por encima de LSN (≥50% si la amplitud del CMAP distal <80% de LIN)
(d) Ausencia de ondas F	En dos nervios (si estos nervios tienen amplitudes del CMAP distal ≥20% de LIN) + ≥1 otro parámetro de desmielinización en ≥1 otro nervio
(e) Bloqueo de conducción motora	≥30% de reducción en la amplitud del CMAP proximal con respecto al distal, excluyendo el nervio tibial
(f) Dispersión temporal anormal	>30% de aumento en la duración entre el CMAP proximal y distal (≥100% en el nervio tibial)
(g) Prolongación de la duración del CMAP distal	Prolongación de la duración del CMAP distal en ≥1 nervio + ≥1 otro parámetro desmielinizante en ≥1 otro nervio
Categorías diagnósticas de los criterios en conducciones nervios motores	
Altamente indicativo de desmielinización	Al menos uno de los criterios en 2 o más nervios .
Débilmente indicativo de desmielinización	Al menos uno de los criterios en 1 nervio (excluyendo el criterio g).
Criterios en conducciones nervios sensitivos	
(a) CIDP	Anomalías de conducción sensitiva (latencia distal prolongada, amplitud de SNAP reducida, o velocidad de conducción reducida) en dos nervios.
(b) CIDP posible	Como en (a) pero en solo un nervio.

Tabla 2. Criterios de apoyo (Adaptados de 2021 EAN/PNS)

Criterios de apoyo	
(1) Líquido cefalorraquídeo (LCR)	Proteínas elevadas con recuento celular normal
(2) Neuroimagen (RMN o ecografía)	Engrosamiento o realce tras administración de contraste de raíces espinales, plexos o nervios periféricos
(3) Respuesta clínica al tratamiento	Mejoría objetiva con inmunoterapia (corticoides, IgIV o plasmaféresis)
(4) Biopsia de nervio	Evidencia de desmielinización segmentaria o infiltrados inflamatorios

1.1.5. Opciones terapéuticas

Las guías de práctica clínica (2021 EAN/PNS) consideran 3 posibles tratamientos de inducción para la CIDP: las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), los corticoides y la plasmaféresis. Entre el 60-80 % de los pacientes con CIDP responden a una o más de estas terapias(30–32).

Al inicio del tratamiento (inducción) estas terapias se administrarán a dosis máximas para asegurar que el paciente sea respondedor o refractario a dichos tratamientos(26). En el caso de los corticoides, la administración puede ser diaria por vía oral o en pulsos, ya sea orales o intravenosos. Se recomiendan algunas de las siguientes pautas: prednisona oral a 60 mg diarios durante 4 semanas, seguida de una reducción progresiva y lenta de la dosis; o, en el caso de los corticoides en régimen pulsado, metilprednisolona oral o intravenosa a dosis de 500 mg, o dexametasona 40 mg, administradas durante 4 días y repetidas cada 4 semanas, durante un mínimo de 6 meses. Respecto a las IgIV, para demostrar una respuesta terapéutica, se recomienda un primer ciclo de 2 gramos/Kg; seguido de 2-5 ciclos de 1 gramo/kg cada 3 semanas o un segundo ciclo de 2 gramos/Kg.

Las guías consideran tanto las IgIV como los corticoides como opciones de primera línea, sin una preferencia clara por una sobre la otra, ya que ambas han demostrado ser eficaces. La elección entre estos tratamientos depende de factores como la efectividad a corto o largo plazo, los riesgos, la facilidad de uso y el coste. Las IgIV suelen ofrecer una respuesta clínica más rápida y con mejor adherencia al tratamiento(33). Asimismo, las IgIV se asocian a menos efectos adversos a largo plazo, por lo que puede ser preferida cuando existen contraindicaciones relativas para el uso de corticoides, especialmente en pacientes con riesgo de desarrollar osteoporosis o diabetes. Por otro lado, es posible que los corticoides podrían inducir a remisiones más prolongadas que las IgIV(34).

En cuanto a la plasmaféresis, a pesar de haber demostrado eficacia en la CIDP, se considera segunda opción para pacientes que no responden a IgIV o corticoides dado que requiere un acceso venoso central y una técnica de realización más compleja.

La Tabla 3 resume los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta 2025 para el tratamiento de la CIDP con resultados positivos.

1.1.5.1. Otras alternativas terapéuticas

En los últimos años se han desarrollado inmunoglobulinas de administración subcutánea (IgSC) (40–42). Estas inmunoglobulinas tienen la ventaja de poder administrarse en el domicilio, aportando una mayor autonomía a los pacientes. No obstante, en general se considera un tratamiento de mantenimiento y no de inducción, dado que no se pueden administrar altas dosis como con las IgIV.

Más recientemente, se ha aprobado el uso de efgartigimod (22,44), el cual también se posiciona como una opción terapéutica de mantenimiento.

A pesar de que existe muy poca evidencia, basada en estudios retrospectivos o reportes de casos, otros tratamientos que pueden considerarse en la CIDP incluyen inmunosupresores como la azatioprina(45) y el micofenolato mofetilo(46–49). Principalmente, se recomienda su

utilización como fármacos ahorradores de IgIV o corticoides. En casos de CIDP refractarias a los tratamientos habituales, se pueden considerar opciones más agresivas como ciclofosfamida(50,51), ciclosporina(52–54) o rituximab(55–57); siendo el nivel de evidencia de los estudios también escaso.

Actualmente existen diferentes ensayos clínicos en curso contra potenciales nuevas dianas en la CIDP, entre las que destacan los fármacos inhibidores del complemento.

Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta 2025 para el tratamiento de la CIDP con resultados positivos

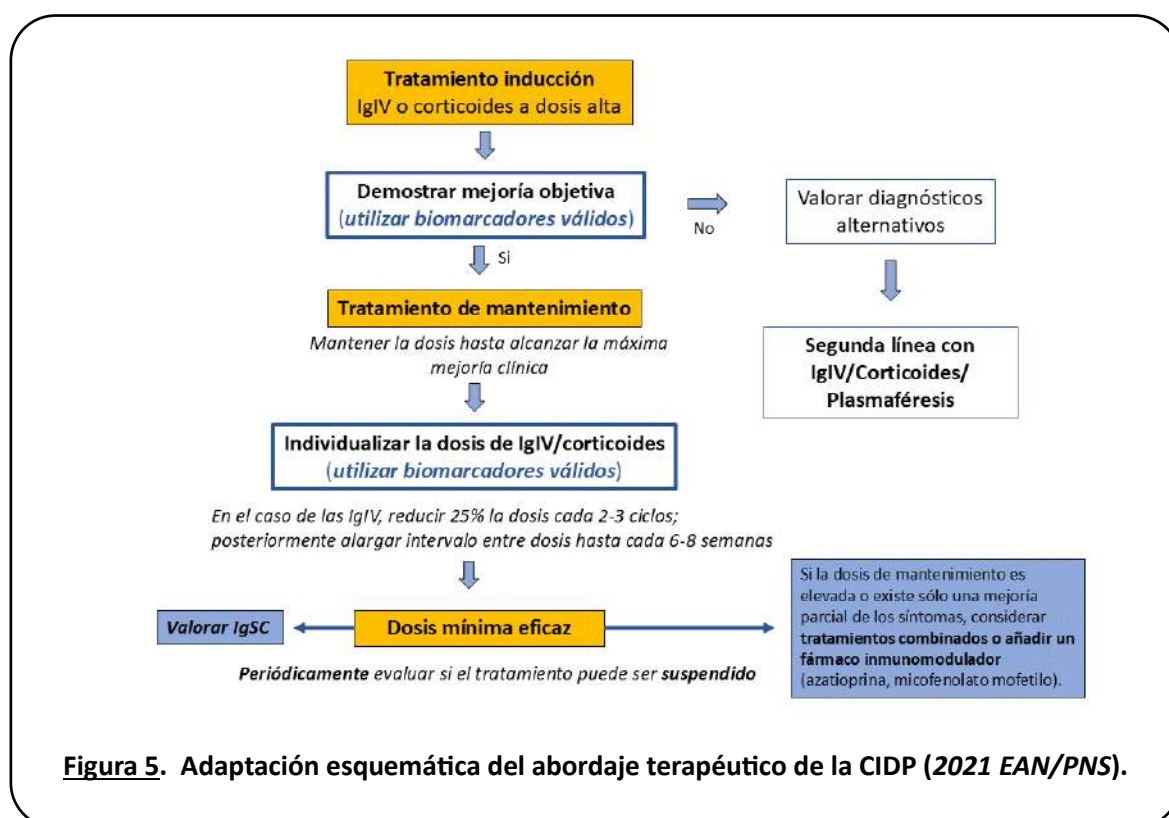
Tratamiento	Ensayos	Resultados Generales
Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	- Vermeulen et al., 1993 (35) - Hahn et al., 1996 (36) - Thompson et al., 1996 (37) - Mendell et al., 2001 (38) - Hughes et al., 2008 (39)	Favorece IgIV sobre placebo
Inmunoglobulina subcutánea (IgSC)	- Markvardsen et al., 2013 (40) - van Schaik et al., 2018 (41) - Bril et al, 2023 (42)	Favorece IgSC sobre placebo
Corticoides	- Dyck et al., 1982 (43)	Favorece corticoides frente a no tratamiento
Plasmaféresis	- Dyck et al., 1986 (19) - Hahn et al., 1996 (20)	Favorece recambio plasmático frente a recambio simulado
Efgartigimod alfa	- Allen et al, 2024 (22)	Favorece Efgartigimod sobre placebo

1.1.5.2. Abordaje terapéutico de la CIDP

En la figura 5 mostramos de forma esquemático el abordaje terapéutico de la CIDP, adaptado a nuestro centro de las guías 2021 EAN/PNS.

Una vez realizado el diagnóstico de CIDP o CIDP posible, iniciaremos la terapia de inducción con una de las tres opciones y pautas previamente mencionadas. En esta fase de inducción se

recomienda una evaluación objetiva de la respuesta al tratamiento(26). Para ello, se recomienda el uso de biomarcadores clínicos validados, que incluyan al menos una escala de discapacidad funcional y una escala motora, las cuales se describen en detalle en el apartado siguiente. En ausencia de una respuesta objetiva, se deberá reconsiderar el diagnóstico de CIDP y realizar una evaluación exhaustiva en busca de otros diagnósticos diferenciales. Si no se identifica una causa alternativa, se considerará el cambio a otra terapia de primera línea.



Tras esta fase de inducción, una vez demostrada la respuesta objetiva positiva, se prosigue con el tratamiento de mantenimiento. En esta fase se buscará progresar en la mejoría con una dosis menor de medicación. Dada la gran heterogeneidad del cuadro clínico de la CIDP, se buscará una dosis individualizada para cada paciente con el objetivo de reducir la carga del tratamiento, mejorar la calidad de vida del paciente y optimizar el uso de recursos sanitarios. Así pues, en esta fase de mantenimiento se realizará una reducción gradual de la dosis del tratamiento inicial hasta

alcanzar la mínima dosis eficaz, monitorizando el posible empeoramiento mediante biomarcadores objetivos de deterioro.

Si se ha optado por tratamiento con IgIV, y se requiere una dosis de mantenimiento elevada para evitar recaídas, se puede considerar agregar corticoides o inmunosupresores como azatioprina o micofenolato mofetilo. En caso de requerirse una dosis de mantenimiento baja de IgIV se planteará con el paciente el cambio a IgSC, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

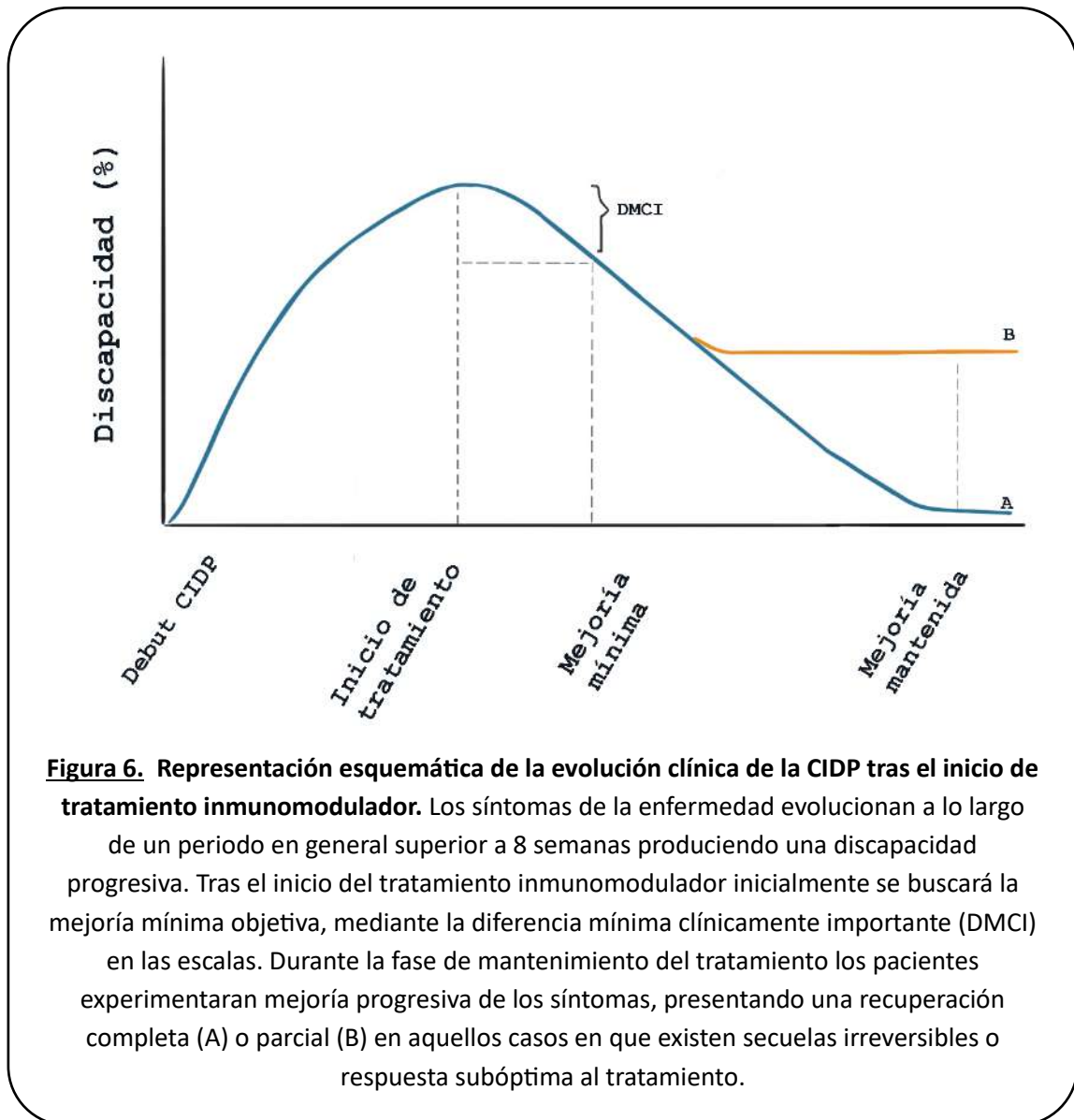
Por otro lado, en pacientes que se mantienen clínicamente estables tras un periodo de tratamiento superior a seis meses, se considerará la posibilidad de que la CIDP se encuentre en una fase inactiva. En ese contexto, se recomienda reducir progresivamente y/o suspender el tratamiento con el objetivo de evaluar dicha remisión. Este proceso de retirada terapéutica debe llevarse a cabo de forma periódica, inicialmente cada 6 a 12 meses, y con menor frecuencia en fases posteriores. No existe un consenso establecido sobre la estrategia óptima para la retirada del tratamiento, ya sea mediante una reducción progresiva y escalonada de la dosis o a través de una suspensión directa.

1.1.6. Evolución de la enfermedad

Las figuras 6 y 7 son una ilustración esquemática de la evolución clínica de la CIDP, contemplando las distintas evoluciones que pueden seguir los pacientes, incluidas las posibles fases de estabilización, remisión o recaída.

Tras iniciar la terapia inmunomoduladora de inducción, el objetivo inmediato es documentar una mejoría temprana basada en medidas objetivas que alcancen, como mínimo, la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI), descrita en el siguiente apartado. El tratamiento suele inducir una recuperación progresiva que culmina en una meseta funcional, en la cual los pacientes pueden volver a su estado basal previo a la enfermedad o, en algunos casos, presentar

un grado variable de discapacidad residual irreversible (secundario a daño axonal). Una de las necesidades clínicas no resueltas en la CIDP es de disponer de biomarcadores fiables que nos permitan diferenciar entre aquellos casos de mejoría parcial atribuibles a una respuesta terapéutica subóptima y aquellos que se deben a secuelas permanentes derivadas del daño axonal irreversible.



Tal y como se ha explicado en el punto previo, cuando se alcanza esta mejoría sostenida y estable, se realizará una reducción y/o retirada del tratamiento inmunomodulador. Esta aproximación se fundamenta en que una proporción significativa de pacientes entra en remisión prolongada (que

puede extenderse desde meses hasta años), mientras que otro subgrupo experimentará un deterioro neurológico tras la suspensión, lo que obliga a reintroducir o reajustar la terapia.

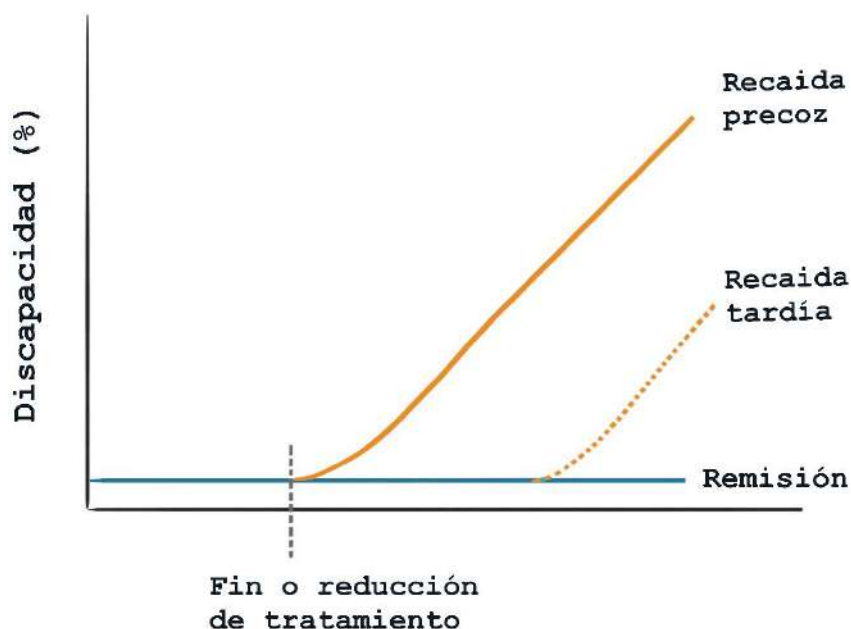


Figura 7. Representación esquemática de la evolución clínica de la CIDP tras el fin o reducción del tratamiento inmunomodulador. Eventualmente los pacientes pueden experimentar una recaída precoz, semanas después del cese del tratamiento, o tardía, meses o años después del cese. Un porcentaje de pacientes entraran en remisión clínica, sin requerir medicación a largo plazo.

1.1.7. Definición del estado de actividad de la enfermedad

Definir el estado de actividad de la enfermedad en la CIDP es complicado debido a las distintas definiciones de respuesta al tratamiento y a la diversidad de escalas que miden la afectación o discapacidad. Para abordar esta situación, se creó un comité de expertos que discernieron la clasificación CDAS (*CIDP Disease Activity Status*)(58) (Tabla 4). La CDAS se considera una herramienta simple y reproducible para clasificar a los pacientes con CIDP según la actividad de la enfermedad y el estado del tratamiento, que puede aplicarse fácilmente en la práctica clínica(59).

Tabla 4. Clasificación CDAS

CDAS	Definición	Subgrupos
1. Curado	Si ≥ 5 años SIN tratamiento	A. Examen normal
		B. Examen anómalo pero estable o en mejoría
2. Remisión	Si ≤ 5 años SIN tratamiento	A. A. Examen normal
		B. Examen anómalo pero estable o en mejoría
3. Enfermedad activa estable	Si ≥ 1 año CON tratamiento	A. Examen normal
		B. Examen anómalo pero estable o en mejoría
4. Mejoría	Si ≤ 1 año CON tratamiento	A. Examen normal
		B. Examen anómalo pero estable o en mejoría
5. Enfermedad activa inestable	Examen anómalo con curso progresivo o remitente-recurrente	C. No ha recibido tratamiento (naïve) o lleva < 3 meses CON tratamiento
		D. Sin tratamiento (pacientes que han sido refractarios a tratamiento previo)
		E. Con tratamiento > 3 meses (pacientes que están con curso progresivo o remitente-recurrente a pesar de tratamiento activo en este momento)

1.2. Importancia de los biomarcadores de respuesta terapéutica y de actividad de la enfermedad

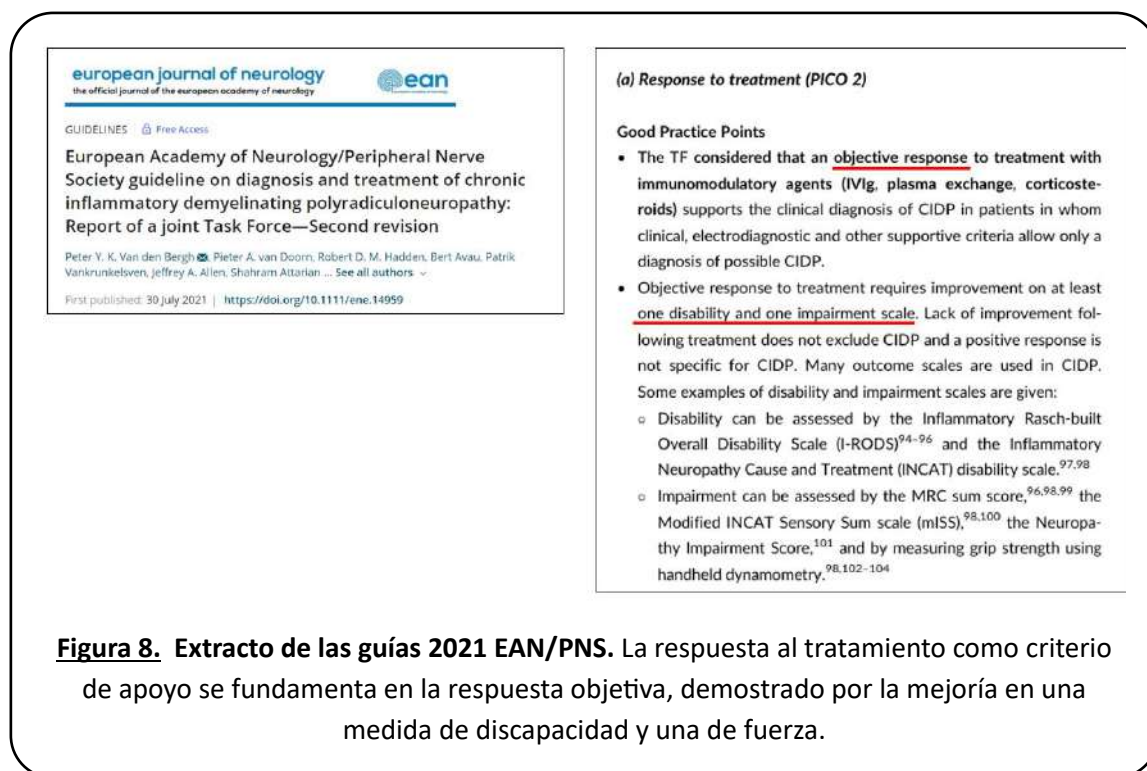
El concepto de "respuesta al tratamiento" es fundamental en la CIDP, ya que tiene implicaciones diagnósticas y constituye en sí mismo un criterio de apoyo para el diagnóstico(26). Es habitual en la práctica clínica utilizar la respuesta al tratamiento como una herramienta fundamental en

la que apoyarnos para el diagnóstico(60). Además, una respuesta inadecuada al tratamiento obliga a replantear el diagnóstico de CIDP y considerar otras posibles alternativas diagnósticas(26).

Por otro lado, es fundamental demostrar la respuesta al tratamiento antes de justificar el uso prolongado de terapias inmunomoduladoras, considerando los posibles efectos adversos, el elevado coste y el impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

No obstante, esta “respuesta al tratamiento” puede inducir a un diagnóstico erróneo de la enfermedad, al interpretarse de forma incorrecta como confirmación definitiva de la enfermedad. El estudio de Allen et al.(61) nos muestra que el 47% de los pacientes derivados como sospecha de CIDP en una unidad de referencia finalmente no cumplían el criterio de CIDP y se trataba de otras enfermedades diferentes muy heterogéneas, siendo las más frecuentes la polineuropatía diabética, la esclerosis lateral amiotrófica y la fibromialgia. Lo más destacable de este estudio es que en el momento de la derivación, 29 de los 31 pacientes del grupo con CIDP y 21 de los 27 pacientes del grupo sin CIDP habían recibido tratamiento inmunomodulador, ya sea IgIV o corticosteroides. Cuando la mejoría se definió en términos subjetivos informados por los propios pacientes, el 89% de los pacientes con CIDP y el 85% de los pacientes sin CIDP informaron al menos de una percepción probable de beneficio. Esto fue sin mediciones objetivas, únicamente basado en la percepción de mejoría informada por los pacientes, lo que demuestra la importancia de incluir mediciones objetivas para confirmar o refutar una respuesta al tratamiento.

Así pues, como se ha explicado previamente, las nuevas guías de práctica clínica en CIDP 2021 EAN/PNS obligan a la demostración de una respuesta objetiva al tratamiento (Figura 8). Dicha respuesta objetiva requiere de una mejoría en al menos una escala de discapacidad y una de valoración de la fuerza.



1.2.1. Escalas validadas en CIDP

A menudo es difícil interpretar si los cambios medidos en estas escalas representan una mejora o un deterioro clínicamente significativos, especialmente si los cambios son pequeños. Por este motivo se ha introducido el concepto de diferencia mínima clínicamente importante (DMCI), para definir si un cambio en una determinada escala puede definirse como relevante (62,63). Las DMCI no son estáticas y pueden variar según los escenarios clínicos, como la gravedad de la enfermedad y la dirección del cambio. Por ejemplo, la DMCI para el deterioro puede ser menor que la DMCI para la mejoría; ya que en el caso de la CIDP, un pequeño cambio negativo durante la reducción gradual del tratamiento podría ser considerado significativo por un paciente, mientras que el mismo cambio positivo después del inicio del tratamiento de inducción podría

considerarse no significativo. De igual forma la DMCI puede ser mayor en pacientes con afectación neurológica grave que en leve.

Si bien son muchas las escalas utilizadas en CIDP, las que actualmente se utilizan de forma más estandarizada tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos son las cuatro que se presentan a continuación y que se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Resumen de las 4 escalas clínicas

	Outcome clínico	Puntuación	DMCI de mejoría	Duración estimada (minutos)
Grip strength	Fuerza	0–160 kPa	8 kPa (Vigorímetro de Martin)	1 minuto
MRC sum	Fuerza	0-60	4 punto	3-5 minutos
INCAT (ajustado)	Discapacidad	0-10	1 punto	1 minuto
I-RODS	Discapacidad	0-100	4 punto	5-7 minutos

1.2.1.1. Escalas motoras

Para una evaluación sistemática de la fuerza disponemos de dos herramientas principales: la fuerza de prensión manual (*Grip Strength*) y el sumatorio del balance muscular, según el sistema de graduación de la *Medical Research Council (MRC sum)*.

La valoración de la fuerza de prensión manual se realiza utilizando uno de los siguientes instrumentos de medición: el *Martin Vigorimeter* o el *Jamar Dynamometer*(64). Ambos dispositivos presentan una validez y fiabilidad similares; sin embargo, el vigorímetro es generalmente preferido debido a su mayor comodidad(65). Esta herramienta se correlaciona significativamente con el estado neurológico global del paciente(66). La DMCI para esta medición se establece en 8 kPa.

El *MRC Sum* consiste en el sumatorio de las puntuaciones del sistema MRC (de 0 a 5) obtenidas de la exploración de seis grupos musculares bilaterales, con una puntuación total que oscila entre 0 y 60(67). Esta escala permite estandarizar y facilitar la comparación entre distintas

evaluaciones. La DMCI para el *MRC Sum* es de 3.6 puntos; no obstante, para fines prácticos se utiliza el valor redondeado de 4 puntos.

1.2.1.2. Escalas de valoración de la discapacidad

Existen pocas herramientas específicas y validadas para la evaluación de la discapacidad en las neuropatías autoinmunes crónicas. Las dos más utilizadas son la escala INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*)(68) y la escala I-RODS (*Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale*)(69). Como material anexo se adjuntan ambas escalas.

La escala INCAT es un cuestionario que realiza el médico. Se trata de una escala ordinal con una puntuación total de 0 a 10, donde los valores más altos reflejan mayor discapacidad. La escala se divide en dos partes: una para las extremidades superiores y otra para las inferiores, asignando un máximo de 5 puntos a cada sección. La DMCI es de 1 punto. Una limitación significativa de esta escala es su capacidad limitada para detectar pequeños cambios, principalmente en la capacidad de deambulación(70). Además, al ser una escala ordinal, los cambios en las puntuaciones no son proporcionales; por ejemplo, pasar de 1 a 2 puntos no refleja el mismo grado de empeoramiento que pasar de 7 a 8 puntos.

La escala I-RODS, por su parte, es un cuestionario autoadministrado por el paciente, que consta de 24 preguntas que evalúan la dificultad para realizar actividades cotidianas. Las respuestas generan una puntuación inicial de 0 a 48, que luego se transforma en una escala métrica lineal de 0 a 100 puntos. La DMCI para esta escala es de 4 puntos en su versión métrica.

1.2.1.3. Limitaciones de las escalas en la detección de respuesta al tratamiento y monitorizar la actividad de la enfermedad

La evidencia de ensayos clínicos aleatorizados con placebo que se han realizado en CIDP nos muestran que entre el 20% y el 50% de los pacientes asignados al grupo placebo, en función del diseño del ensayo clínico, pueden presentar una mejoría objetiva por dichas escalas(71–73) o,

por otro lado, pueden reducir o suspender el tratamiento inmunomodulador mientras mantienen o mejoran su nivel de discapacidad objetivado por dichas escalas(22,74).

El impacto del placebo en el tratamiento del CIDP se hace muy evidente en el estudio PATH con IgSC(74) y el estudio ADHERE con efartigimod(22). En ambos estudios, en una primera fase los participantes debían demostrar dependencia a la inmunoglobulina documentando un deterioro clínico tras la suspensión o disminución de la dosis de IgIV. Solo los sujetos que mostraron deterioro fueron asignados al azar al nuevo fármaco o placebo en condiciones ciegas. A pesar de este requisito, el 37% y el 46% respectivamente de los pacientes asignados en la segunda fase al grupo placebo no presentaron recaídas objetivadas mediante las escalas, mientras que en la fase previa de dependencia a las IgIV, sí que habían empeorado las mismas escalas.

Otro estudio reciente sobre la retirada progresiva de IgIV también resalta la subjetividad de estas escalas para la monitorización de las recaídas(75,76). Este estudio doble ciego evaluó la eficacia de suspender el tratamiento con IgIV en pacientes con CIDP clínicamente estable; y consistía en retirar las IgIV de forma progresiva en la mitad de los pacientes, mientras que la otra mitad se mantenían a la misma dosis inicial. El estudio mostró que una gran proporción de pacientes no necesitaba tratamiento de mantenimiento con IgIV, ya que el 41% permaneció clínicamente estable a las 24 semanas después de la suspensión de IVIg, sin presentar recaídas. Sin embargo, de forma inesperada, un 42% de pacientes en el grupo que continuó con IVIg a dosis estable, también presentó una recaída, demostrando la importancia del efecto placebo en las IgIV. A destacar que entre los pacientes del grupo que se mantenían las IgIV y que a pesar de esto presentaron recaída (por efecto placebo), el 38% cumplieron con los criterios de deterioro por DMCI en el I-RODS y aproximadamente el 50% para Grip Strength y MRC sum.

Entre los factores que probablemente influyen en el efecto placebo están la "expectativa del sujeto", donde la respuesta al tratamiento se desencadena en función de lo que el paciente espera que ocurra; y el "condicionamiento", que implica una respuesta aprendida al tratamiento

tras el uso prolongado de un medicamento. Estos factores casi con certeza impactan la práctica clínica habitual de manera similar a lo que ocurre en los ensayos clínicos y refuerzan la importancia de utilizar marcadores de respuesta objetivos más allá de las escalas de discapacidad y de fuerza si se pretende implementar una estrategia de "prueba de tratamiento" en la práctica clínica.

1.2.2. Necesidades no cubiertas

En resumen, la CIDP se presenta como una entidad clínica con una importante variabilidad fenotípica, tanto en su inicio como en su evolución, acompañada de respuestas al tratamiento marcadamente heterogéneas entre los pacientes, y que en algunas ocasiones puede ocasionar serias dudas de si el tratamiento ha sido completamente efectivo. Por este motivo, resulta fundamental la monitorización con biomarcadores objetivos, que evalúen el grado de respuesta y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, como se ha expuesto, en muchas situaciones las escalas comúnmente empleadas en la práctica clínica carecen de la sensibilidad y especificidad necesarias para desempeñar esta función de manera adecuada. Esto resalta la importancia de identificar nuevos parámetros que permitan una monitorización más precisa de la CIDP.

1.3. Potenciales biomarcadores para la monitorización clínica de la CIDP

En los siguientes puntos, tras haber realizado previamente una revisión exhaustiva de la bibliografía(77), describiremos los diferentes biomarcadores clínicos, neurofisiológicos, de neuroimagen y en fluidos biológicos que podrían ser potencialmente útiles para la monitorización de los pacientes con CIDP.

1.3.1. Biomarcadores clínicos

En el punto previo se han comentado las 4 escalas ya validadas y extensamente utilizadas en la práctica clínica: INCAT, I-RODS, MRC-sum y el *Grip Strength*. Ninguna de ellas evalúa exclusivamente la afectación de la marcha.

La alteración de la marcha es una manifestación frecuente en la CIDP y puede convertirse en uno de los factores más discapacitantes para los pacientes. Por ello, contar con herramientas validadas para monitorizar este parámetro es esencial. Sin embargo, actualmente carecemos de un instrumento de medición específico que haya sido validado para la CIDP.

1.3.1.1. Valoración de la marcha en CIDP

Los ensayos clínicos en CIDP incluyen test de marcha como el *Timed Up and Go Test* (TUG)(78), el *10-Meter Walk Test* (10MWT)(79) y el *Six-Minute Walk Test* (6MWT)(80), aunque ninguna de estas escalas ha sido validada específicamente para esta enfermedad, y se carecen también estudio para determinar la DMCI.

El TUG mide el tiempo que tarda el paciente en levantarse de una silla con reposabrazos, caminar 3 metros, girar, regresar a la silla y sentarse nuevamente. El 10MWT evalúa el tiempo que se tarda en recorrer 10 metros caminando empezando de pie. Finalmente, el 6MWT mide la distancia que el paciente puede caminar en un periodo de 6 minutos.

Mientras que el TUG y el 10MWT son pruebas rápidas y sencillas de realizar, lo que las hace adecuadas para la práctica clínica rutinaria, el 6MWT es más extenso y difícil de implementar en una consulta de neurología. No obstante, este último permite evaluar diferencias más pequeñas y el grado de fatiga al caminar, ya que compara la velocidad del paciente durante el primer y el último minuto del test.

Otra medida objetiva e indirecta de la fuerza y estabilidad de las extremidades inferiores es el 30-Second Chair Stand (30SCS), una prueba que ha demostrado ser eficaz en otras enfermedades neurológicas(81). Consiste pedir a la persona que se levante completamente y luego se siente

nuevamente, tantas veces como pueda durante 30 segundos, sin usar los brazos para impulsarse; y se contabilizan el total de repeticiones hechas correctamente.

Tabla 6. Resumen de las 4 escalas de marcha

Test (unidad de medida)	Explicación	Ventajas
Timed Up and Go Test (segundos)	Tiempo para levantarse de una silla con apoyabrazos, caminar 3 metros, girar, regresar a la silla y sentarse.	Rápido. Evalúa múltiples funciones. Poco espacio.
10-Meter Walk Test (segundos)	Tiempo para caminar 10 metros empezando de pie.	Rápido y sencillo de realizar.
Six-Minute Walk Test (metros)	Mide la distancia que se puede caminar durante un período de 6 minutos.	Evaluar el grado de fatiga al caminar.
30-Second Chair Stand (repeticiones)	Número de repeticiones en 30 segundos de levantarse de la silla sin ayuda de las manos.	Rápido y reproducible. Poco espacio.

1.3.2. Biomarcadores neurofisiológicos

Si bien, el examen neurofisiológico es fundamental para confirmar el diagnóstico de CIDP, su utilidad como herramienta para la evaluación longitudinal permanece menos definida.

En general, el parámetro neurofisiológico con mejor correlación con las variables clínicas durante la monitorización de la CIDP es la amplitud del CMAP(19,82,83).

Los datos neurofisiológicos del ensayo ICE con IgIV vs placebo demostraron una mejoría en los parámetros electrofisiológicos a las 24 semanas del inicio de las IgIV(83). Los siguientes parámetros fueron los que presentaron una mejoría significativa respecto al placebo:

- Promedio velocidad de conducción de todos los nervios motores.
- Resolución de los bloqueos de conducción motora (en el promedio de todos los nervios y en el promedio de los de extremidades inferiores).
- Promedio CMAP proximal de todos los nervios motores.

Además, en este estudio se observó una correlación entre dichos parámetros mencionados y la mejoría en las escalas INCAT, MRC sum y *Grip strength*. A destacar que en este estudio no se observó una correlación significativa con el análisis de cada nervio aislado, y solo fue el promedio de todos ellos el que resultó significativo.

No obstante, otros estudios no han logrado demostrar una asociación consistente entre los parámetros electrofisiológicos y la respuesta al tratamiento(84,85). Además, se ha observado que, en algunos pacientes, puede coexistir una mejoría clínica con un empeoramiento de las amplitudes motoras o sensitivas, lo que pone en entredicho la utilidad de estos parámetros como marcadores fiables de evolución(85).

Una herramienta innovadora para la monitorización de la CIDP es el índice del número de unidades motoras (*MUNIX*) (86,87). Este método estima la cantidad de unidades motoras funcionales presentes en un músculo, a partir de una fórmula que relaciona la amplitud máxima del CMAP y la superficie de contracción muscular voluntaria. Más recientemente, se ha desarrollado el *MUNIX sum score*, que, en el contexto de la CIDP, evalúa el sumatorio del número de unidades motoras funcionales en tres músculos unilaterales: el abductor corto del pulgar, el abductor del meñique y el tibial anterior(87,88). Este marcador ha demostrado correlacionarse con variaciones en los síntomas motores y en las escalas de discapacidad funcional.

En resumen, se dispone de un conjunto de biomarcadores neurofisiológicos que pueden ser útiles en la monitorización de la respuesta terapéutica en la CIDP; sin embargo, su aplicación en la práctica clínica habitual presenta diversas limitaciones. En el caso del *MUNIX*, su implementación requiere centros especializados y personal con formación específica en la técnica. Por otro lado, los restantes parámetros neurofisiológicos descritos muestran una elevada variabilidad interindividual y, aunque las correlaciones obtenidas son estadísticamente significativas, su sensibilidad para detectar mejoría clínica en la mayoría de los pacientes es

limitada. Como consecuencia, el uso de estudios neurofisiológicos en el seguimiento evolutivo de la CIDP no está generalizado ni se recomienda en la práctica clínica(89).

En este contexto, la búsqueda de un parámetro neurofisiológico sensible para detección de la mejoría del estado neurológico, reproducible y de fácil realización es crucial para facilitar la estandarización de los estudios neurofisiológicos en la CIDP.

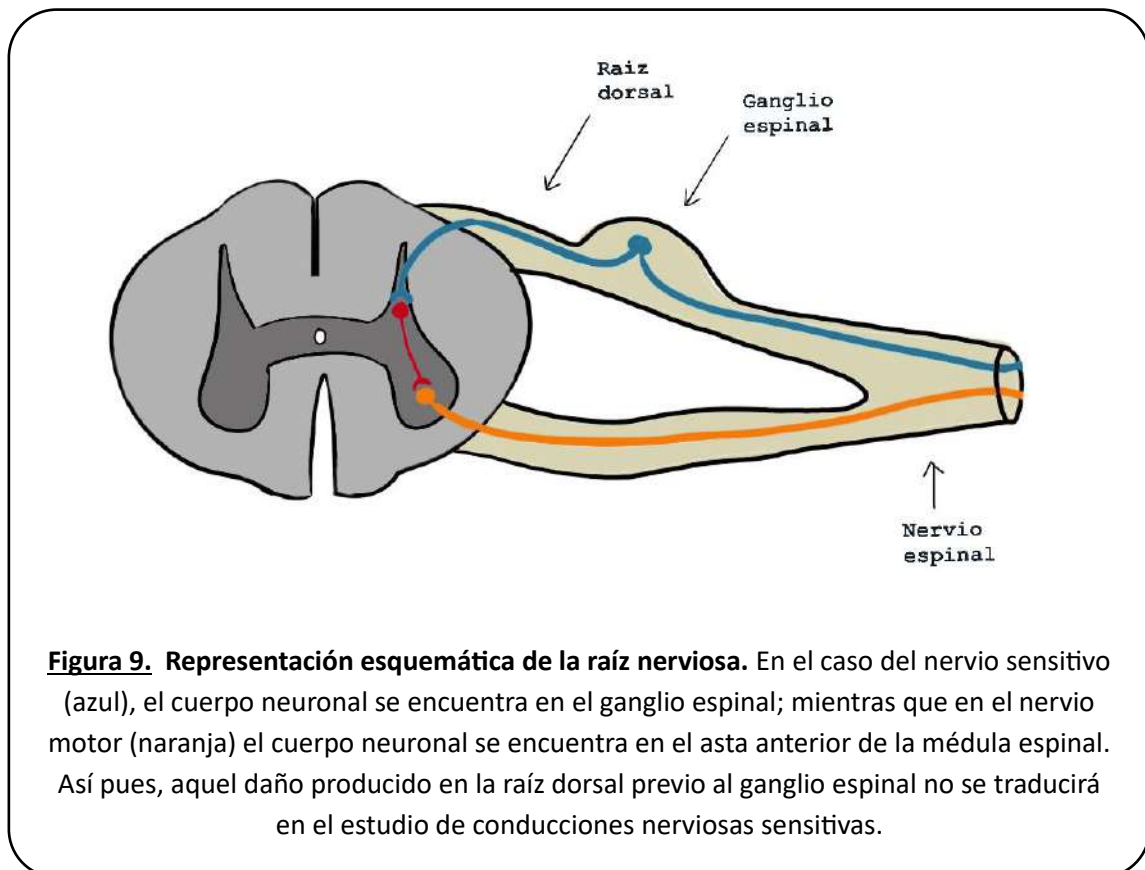
1.3.2.1. Potenciales evocados somatosensoriales (PESS) como biomarcador de seguimiento

Los estudios convencionales de conducción nerviosa sensitiva son herramientas muy útiles para evaluar las neuropatías periféricas. Sin embargo, presentan la limitación de no poder evaluar correctamente los segmentos proximales del sistema nervioso periférico sensitivo (Figura 9); principalmente por dos motivos:

- Dado que el cuerpo de la neurona sensitiva se encuentra en el ganglio dorsal, todo aquel daño producido antes del ganglio (preganglionar) no tendrá una traducción en la neurografía. Así pues, la neurografía no será capaz de detectar un daño de la raíz preganglionar porque no se producirá degeneración de la neurona sensitiva periférica, que en cambio si se produce cuando se daña la raíz motora (ya que su cuerpo neuronal se encuentra en la asta anterior de la médula), y secundariamente lo podremos detectar en la neurografía convencional (como una disminución de la amplitud del CMAP) y en la miografía de aguja (potenciales neurógenos y actividad espontánea que traduce daño agudo).
- Los estudios convencionales tampoco serán capaces de detectar la desmielinización en los segmentos proximales del nervio de las neuronas sensitivas de forma específica. Mientras que en la neurografía convencional para la detección de la desmielinización proximal de los nervios motores disponemos de las ondas F, no existe una medición parecida para los nervios sensitivos. Si bien disponemos de las respuestas H, tiene varias limitaciones, principalmente

porque aportan una información mixta (motora y sensitiva), poco cuantificable y está limitada al nervio tibial posterior y mediano.

Estas limitaciones son muy relevantes en la CIDP, ya que en esta enfermedad típicamente se pueden afectar selectivamente segmentos proximales de los nervios.



Los PESS nos proporcionan una evaluación de las regiones nerviosas sensitivas proximales. Esta técnica es un método no invasivo, utilizado para investigar la funcionalidad y la integridad de la vía somatosensorial. Su ventaja radica en el coste relativamente bajo y la facilidad de aplicación. Comúnmente, se aplica estimulación eléctrica a un nervio mixto, típicamente el nervio mediano o el nervio tibial, para examinar las respuestas en las extremidades superiores e inferiores, respectivamente. Las respuestas evocadas se obtienen mediante el promediado de la actividad eléctrica cortical registrada por EEG (Figura 10). La morfología de la onda registrada se designa

en función de su polaridad, negativa (N) o positiva (P), seguida de un número que corresponde bien a la latencia media observada en un grupo de sujetos sanos (por ejemplo, N20 en la estimulación del nervio mediano, P40 para el nervio tibial posterior), o bien a su orden secuencial de aparición (N1, P1, N2, etc.). Los parámetros fundamentales a analizar son la latencia de respuesta en milisegundos (ms) y la amplitud de los distintos componentes en microvoltios (μV).

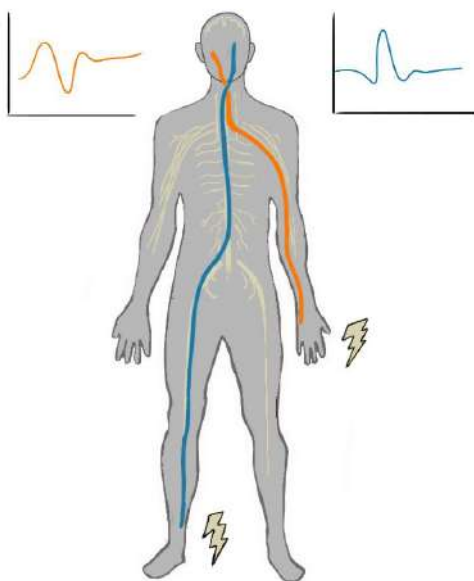


Figura 10. Esquema de funcionamiento de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). El estímulo nervioso se realiza a nivel periférico (nervio mediano o nervio tibial) y se recoge a nivel cortical; evaluando la amplitud (μV) y la latencia de respuesta (ms).

Diversos estudios han demostrado la importancia de los PESS como una herramienta de apoyo en el diagnóstico de la CIDP, identificando anomalías en un rango del 38% al 100% de los casos(90–93). A pesar de su utilidad diagnóstica, se desconoce el potencial de los PESS como herramienta para monitorizar la mejoría de los pacientes con CIDP tras el inicio de un tratamiento inmunomodulador. Solo se ha descrito la utilidad de los PESS para monitorizar la mejoría clínica en dos casos aislados de pacientes con neuropatías inmunomediadas crónicas con afectación radicular predominante(94,95).

1.3.3. Biomarcadores de neuroimagen

La resonancia magnética y la ecografía son herramientas útiles para el diagnóstico de CIDP mediante la detección de engrosamiento de las raíces espinales, plexos o nervios periféricos; y constituyen un criterio de apoyo en el diagnóstico. No obstante, existe muy poca evidencia de su potencial como herramientas para la monitorización de la CIDP.

1.3.3.1. Resonancia magnética

En general los estudios muestran una correlación limitada entre los hallazgos en la RM convencional y las características clínicas, grado de discapacidad y la respuesta al tratamiento(96–98). Un solo estudio muestra la resolución del realce de gadolinio tras la mejoría clínica con tratamiento inmunomodulador en 4 pacientes(99). Así pues, a día de hoy no se considera una técnica útil para monitorizar la respuesta al tratamiento(89).

1.3.3.2. Ecografía

En los últimos años, la ecografía aplicada al estudio de nervios, plexos y raíces ha ganado relevancia en el diagnóstico de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), destacándose por su mayor especificidad y reproducibilidad en comparación con la RM(98). El parámetro más fiable es el área de sección transversal del nervio(100,101). Dado que la CIDP suele comprometer los nervios de manera parcheada, resulta más preciso evaluar este parámetro en múltiples segmentos del mismo nervio, así como en distintos nervios dentro del mismo paciente.

Aunque el uso principal de la ecografía ha sido su aplicación diagnóstica, también ha demostrado potencial como biomarcador para el seguimiento de la enfermedad y la evaluación pronóstica. Se ha observado que en aquellos pacientes que presentaban remisión clínica, también se reducía o normalizaba el diámetro del nervio(102,103).

1.3.4. Biomarcadores en fluidos biológicos

La identificación de biomarcadores en fluidos biológicos, principalmente en sangre, que permitan monitorizar la evolución de la CIDP ha constituido uno de los campos de investigación más activos en los últimos años. La disponibilidad de un biomarcador sensible y específico del daño neuropático representaría una herramienta clave para optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad.

1.3.4.1. Neurofilamentos de cadena ligera

El neurofilamento de cadena ligera (NfL, por sus siglas en inglés) es una proteína del citoesqueleto de las neuronas que tiene la función de proporcionar un soporte estructural a los axones(104). Tras una lesión neuronal, los NfL se liberan en el espacio extracelular y sus niveles pueden ser detectados en sangre y en LCR. Diversos estudios han demostrado que los niveles de sNfL se correlacionan con el daño neurológico en diferentes enfermedades neurológicas, tanto del sistema nervioso central como periférico, como es el caso de la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica(104,105). En sangre periférica, los niveles de NfL tiene una vida media de aproximadamente tres a cuatro semanas y se ha demostrado que son muy estables, tanto en suero como en plasma(104).

Los niveles de NfL son el biomarcador en sangre más estudiado en CIDP. En la tabla 7 se resumen los estudios realizados hasta fecha de hoy en el estudio de NfL en CIDP. Diferentes estudios han demostrado que los pacientes con CIDP presentan niveles más elevados de NfL que los controles sanos(106–108). Sin embargo, los estudio realizados son muy heterogéneos metodológicamente en los criterios de inclusión, por lo que en algunos casos muestran resultados contradictorios, como se destaca en una revisión sistemática reciente de Kodali et al.(109). La utilidad de los niveles de NfL para monitorizar la mejoría clínica, que es uno de los puntos más importantes, es también controvertido. Mientras que un estudio no observó cambios significativos en los niveles de NfL tras iniciar un tratamiento inmunomodulador(107), otro estudio objetivó una disminución

significativa de los niveles(110). Así pues, la utilidad de los niveles NfL como biomarcador de respuesta al tratamiento e indicador de actividad de enfermedad constituye un aspecto clave para el avance de la investigación clínica en la CIDP.

Tabla 7. Resumen de los resultados de los estudios realizados para el estudio de NfL en sangre en CIDP.

Estudio	Fluido	N	t	Resultado principal
<i>Lieverloo, 2019</i> (107)	Suero	CIDP naïve; N:29 CIDP tratadas; N:24	2	En CIDP naïve, NfL elevados respecto controles. Muy pocos cambios a los 6 meses de iniciar tratamiento en CIDP naïve. Correlación con grado de degeneración axonal.
<i>Godelaine, 2021</i> (111)	Suero	CIDP naïve; N: 76	1	NfL elevados respecto controles. NfL iniciales predecían progresión de la enfermedad a 1 año y grado de respuesta al tratamiento.
<i>Hayashi, 2021</i> (112)	Suero	CIDP naïve; N: 11	2	NfL elevados respecto controles. Descenso de niveles de NfL tras tratamiento.
<i>Kapoor, 2022</i> (110)	Plasma	CIDP naïve; N: 10 CIDP tratadas (estables; N: 15 vs inestables; N: 10)	2	En CIDP naïve NfL elevados respecto controles. Descenso de niveles de NfL tras tratamiento. En CIDP tratadas NfL más elevados en grupo inestable que estable.
<i>Kmezic, 2022</i> (108)	Plasma	CIDP naïve; N:19 CIDP tratadas; N:13	1	En CIDP naïve NfL elevados respecto controles. Sin correlación en escalas de discapacidad.

t: número de determinaciones a lo largo del tiempo (pre y post-tratamiento).

1.3.4.2. Otros potenciales biomarcadores en sangre y LCR en la CIDP

En los últimos años se han investigado múltiples biomarcadores en sangre y LCR en la CIDP. Principalmente se pueden dividir en marcadores de daño de la mielina, como la esfingomielina o la NCAM, marcadores de daño axonal, como la GFAP o la proteína Tau, y marcadores de inflamación y autoinmunidad, como varias interleucinas, la endotelina-1 y la calprotectina. En la Tabla 8 se resumen los biomarcadores estudiados en la CIDP tras una revisión de la literatura científica.

Tabla 8. Resumen de los resultados de los potenciales biomarcadores en la CIDP tras revisión de la literatura científica

Biomarcador	Estudio	Fluido	N	Resultado principal
Biomarcadores de daño de la mielina				
Sphingomielin	Capodivento, 2021 (113)	LCR	53	Elevado en CIDP respecto a controles y neuropatías axonales. Niveles se correlacionaron con discapacidad.
Neural cell adhesion molecule (NCAM)	Niezgoda, 2017 (114)	Suero	29	Elevado en CIDP respecto a controles. Niveles se correlacionaron con discapacidad.
	Kim, 2019 (115)	Suero	36	Elevado en CIDP respecto a controles.
P75 neurotrophin receptor	Kim, 2019 (115)	Suero	36	Elevado en CIDP respecto a controles.
Biomarcadores de daño axonal				
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	Notturmo, 2009 (116)	Suero	20	Elevado en CIDP respecto a controles. Niveles se correlacionaron con discapacidad.
S-100b	Nagamatsu, 1995 (117)	LCR	15	Elevado en CIDP respecto a controles y neuropatías axonales. Disminución de los niveles tras mejoría con tratamiento inmunomodulador.
Peripherin	Keddie, 2023 (118)	Suero	35	Elevado en GBS pero no en CIDP.
Tau total	Kmezic, 2022 (108)	Suero y LCR	32	Elevado en CIDP respecto a controles. Niveles no se correlacionaron con discapacidad ni con la respuesta al tratamiento.
Biomarcadores inflamatorios				
C5a y complejo terminal del complemento (sTCC)	Quast, 2016 (119)	LCR	21	Elevado en CIDP respecto a controles. Niveles se correlacionaron con discapacidad
Interleukin 8 (IL-8)	Breville, 2021 (120)	LCR	30	Elevado en GBS pero no en CIDP respecto controles.
	Kmezic, 2023 (121)	LCR	23	Elevado en GBS y en CIDP respecto controles.
Calprotectin (CLP)	Stascheit, 2021 (122)	Suero	63	Elevado en CIDP respecto a controles. Niveles se correlacionaron con actividad de la enfermedad.
Endothelin-1	Chun-Wei, 2018 (123)	Suero	20	Elevada en CIDP respecto a controles y de AIDP. Niveles se correlacionaron con discapacidad.
Interleukin 34 (IL-34)	Rezaei, 2021 (124)	Suero	33	Elevado en CIDP respecto a controles.
Interleukin 19 (IL-19)	Sangsefidi, 2020 (125)	Suero	12	Elevado en CIDP respecto a controles.

Como vemos, la mayoría de ellos son útiles para diferenciar la CIDP de los controles, con clara utilidad diagnóstica. No obstante, son pocos los que permiten la correlación con el grado de discapacidad y solo la S-100b en LCR se correlaciona con la mejoría clínica tras el tratamiento.

Así pues, es necesario validar estos biomarcadores y seguir investigando de nuevos que permitan en sangre monitorizar la respuesta terapéutica.

1.3.4.3. Biomarcadores genéticos pronósticos en CIDP

Se han estudiado diversas variaciones génicas en relación con la respuesta al tratamiento y el pronóstico funcional en pacientes con CIDP.

La proteína perforina (PRF1) desempeña un papel clave en las funciones efectoras de las células T citotóxicas y las células natural killer, ambas implicadas en la respuesta inmune y con expansión clonal demostrada en sangre periférica y nervios de pacientes con CIDP(11,126). Se ha identificado que la variante p.Ala91Val reduce la actividad citotóxica de la perforina debido a un defecto en el correcto plegamiento de la proteína(127). Un estudio posterior ha señalado que los individuos con CIDP portadores de esta variante presentan una menor eficacia en la respuesta al tratamiento con IgIV(128).

El efecto de las IgIV depende del funcionamiento del receptor Fc FcγRIIb (FCGR2B), que es un receptor inhibidor y una diana conocida de IgIV. Se ha observado que los pacientes con CIDP que presentan el genotipo promotor 2B.4/2B.1 del gen FCGR2B muestran una mayor probabilidad de responder favorablemente a la administración de IgIV (128).

La contactina-2 (CNTN2) es una proteína implicada en el mantenimiento de la integridad axonal, localizada específicamente en la región yuxtaparanodal de las fibras mielinizadas. Un estudio realizado en población japonesa identificó una asociación entre ciertos polimorfismos en el gen CNTN2 y una mejor respuesta al tratamiento con IgIV(129). No obstante, un grupo europeo que analizó las mismas variantes en población caucásica no objetivó estas diferencias y existe la hipótesis de que sea debido a diferencias genéticas entre ambas poblaciones(128).

1.4. Conclusión

Uno de los retos más importantes para los neurólogos en el manejo de la CIDP es la monitorización de la respuesta terapéutica tras el inicio del tratamiento, basado en escalas objetivas y validadas.

A pesar de esto, como ya se ha argumentado, las escalas de fuerza y discapacidad se pueden ver alteradas por otras patologías médicas concomitantes y percepciones de los enfermos. Asimismo, existe un porcentaje importante de pacientes que a pesar del tratamiento persisten con una mejoría clínica parcial, y existe la incertidumbre de si se tratan de secuelas irreversibles o de una respuesta subóptima al tratamiento iniciado que requiere de un replanteamiento del abordaje terapéutico. En este contexto clínico nace la necesidad de describir y validar nuevos biomarcadores que permitan una monitorización precisa de la CIDP.

Además, ante el notable incremento en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas más específicas, se hace aún más necesario disponer de herramientas objetivas y fiables para monitorizar la respuesta terapéutica, con el fin de lograr un manejo individualizado de la enfermedad y garantizar el grado óptimo de mejoría clínica en cada paciente.

El biomarcador ideal debería ser selectivo de la CIDP, no invasivo, reproducible y económicamente viable. Tal como se ha expuesto en esta introducción, en las últimas dos décadas se han propuesto diversos biomarcadores, tanto neurofisiológicos como moleculares y de neuroimagen. Sin embargo, a pesar de su potencial clínico, su implementación en la práctica habitual sigue siendo limitada. Esto puede atribuirse a factores como la complejidad técnica, los altos costes, el tiempo necesario para su aplicación y la falta de validación en estudios más amplios. Asimismo, dada la complejidad fisiopatológica y fenotípica de la CIDP, es improbable que lleguemos a disponer de un biomarcador único “ideal” que reúna los requisitos. La aproximación más razonable se basaría en desarrollar una combinación de biomarcadores que permitan una comprensión más precisa de la enfermedad.

2. HIPÓTESIS

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) se caracteriza por una elevada heterogeneidad clínica junto a una evolución y respuesta variables a los tratamientos inmunomoduladores. Los biomarcadores clínicos actualmente disponibles presentan una utilidad limitada en la monitorización de la respuesta terapéutica.

La hipótesis de la presente tesis doctoral es que el desarrollo y validación de biomarcadores clínicos (mediante escalas de marcha), electrofisiológicos (mediante los potenciales evocados somatosensoriales) y proteómicos (mediante los neurofilamentos de cadena ligera en suero) pueden contribuir en la demostración de una mejoría objetiva tras el inicio de tratamiento inmunomodulador, facilitando así el manejo clínico de la CIDP.

La identificación y correcta caracterización de dichos biomarcadores tendría una aplicación directa en la práctica clínica, favoreciendo una medicina más personalizada y de precisión. Asimismo, el uso combinado de estos biomarcadores permitiría un abordaje más integral y fundamentado en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad.

3. OBJETIVOS

Principal:

- Identificar biomarcadores clínicos, neurofisiológicos y proteómicos que permitan mejorar la monitorización de la respuesta terapéutica en la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).

Secundarios:

- Estudiar la utilidad de tres test funcionales de marcha (Timed Up and Go Test, 10-Meter Walk Test, i 30-Second Chair Stand) en la monitorización de la evolución clínica de pacientes con CIDP tras el inicio del tratamiento inmunomodulador. Definir la diferencia mínima clínicamente importante para cada uno de los test en nuestra cohorte.
- Evaluar la utilidad potencial de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) en la monitorización de la mejoría clínica en pacientes con CIDP tras el inicio del tratamiento inmunomodulador.
- Estudiar los neurofilamentos de cadena ligera en suero (sNfL) como biomarcador de gravedad y de respuesta terapéutica, así como indicador de daño axonal asociado a actividad de la enfermedad en pacientes con CIDP.

4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

4. I. Gait Assessment in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy.

Arnau Llauradó; Manuel Quintana; Margarita Gratacós-Viñola; Jose Manuel Vidal-Taboada; Juan Luis Restrepo-Vera; José Alemañ; Verónica López-Diego; Maria Salvadó; Daniel Sanchez-Tejerina; Javier Sotoca; Núria Ragner; and Raul Juntas-Morales. Gait Assessment in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2024 Apr 8;2024:7037704. <https://doi.org/10.1155/2024/7037704>.



Hindawi
Acta Neurológica Scandinavica
Volume 2024, Article ID 7037704, 5 pages
<https://doi.org/10.1155/2024/7037704>

WILEY | Hindawi

Research Article

Gait Assessment in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy

Arnau Llauredó^{1,2}, Manuel Quintana^{1,2}, Margarita Gratacós-Viñola³,
Jose Manuel Vidal-Taboada^{1,2}, Juan Luis Restrepo-Vera^{1,2}, José Alemañ^{1,2},
Verónica López-Diego^{1,2}, Maria Salvadó^{1,2}, Daniel Sanchez-Tejerina^{1,2}, Javier Sotoca^{1,2},
Núria Ragué³ and Raul Juntas-Morales^{1,2}

¹Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Department of Clinical Neurophysiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Arnau Llauredó; arnaulaurado@vallhebron.cat

Received 15 October 2023; Revised 8 March 2024; Accepted 16 March 2024; Published 8 April 2024

Academic Editor: Carlo Colosimo

Copyright © 2024 Arnau Llauredó et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background and Aims. Gait impairment is a common manifestation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). However, clinicians lack an effective monitoring tool, as no gait test has been validated for CIDP. The aim of this study was to determine the usefulness of three tests in monitoring the clinical course of patients with CIDP: Timed Up and Go (TUG), 10-Meter Walk Test (10MWT), and 30-Second Chair Stand (30SCS). **Methods.** This is a prospective, single-center observational study. We included newly diagnosed CIDP patients starting treatment or relapsed CIDP patients requiring new treatment. We monitored the clinical course using CIDP-validated clinical scales and correlated changes in clinical status with the results of the gait tests. A ROC curve was developed, and we chose the cut-off point on each scale with the best specificity and sensitivity to detect change in clinical status. **Results.** A total of 20 patients have been recruited. The 3 tests show a statistical correlation with objective clinical improvement. In patients who have showed clinical improvement during the follow-up examination, a mean reduction of 4.8 seconds in TUG and 2.6 in 10MWT and a gain of 3 repetitions in 30SCS have been observed. The optimal cut-off points for each test were TUG ≤ 1 seconds, 10MWT ≤ 1 seconds, and 30SCS ≥ 1 repetition. The TUG test has the highest sensitivity (82.6%), and the 30SCS test has the highest specificity (100%) for detecting clinical improvement. **Conclusions.** The study found that the TUG and 30SCS tests could become effective tools for monitoring treatment response in CIDP patients.

1. Introduction

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a clinical entity with considerable phenotypic variability in both onset and course, and the response to treatment is disparate [1, 2]. During treatment, monitoring of the clinical course must be based on objective biomarkers that enable dose adjustment, assessment of treatment withdrawal in the event of a sustained response, and intensification or switching of treatment in the absence of a response [3, 4].

Several useful and widely validated biometric tests have been developed to monitor CIDP. These include disability assessment scales, such as the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) scale [5] and the Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale (I-RODS) [6], and tools for the assessment of grip strength [7–9] and manual muscle strength according to the Medical Research Council sum score (MRC-SS) [10].

Gait impairment is a common manifestation in CIDP and can become the most disabling factor for patients. Therefore, having validated tools for monitoring gait impairment is

essential. However, we lack an effective measurement tool, as no gait test has been validated for CIDP. The main scales that have been used in clinical trials include Timed Up and Go (TUG) [11], the 10-Meter Walk Test (10MWT) [12], and the Six-Minute Walk Test (6MWT) [13], although none of these tests has been validated. Another objective indirect measure of lower limb strength and stability is the 30-Second Chair Stand (30SCS), which has been shown to be effective in other neurological diseases [14].

We consider the TUG, TMWT, and 30SCS to be easily applicable in clinical practice as they can be performed quickly and reproducibly. Additionally, they do not require much space for their execution.

The aim of this study was to determine the usefulness of these 3 tests (TUG, TMWT, and 30SCS) in monitoring the clinical course of patients with CIDP starting immunomodulatory treatment.

2. Materials and Methods

2.1. Design and Study Participants. This is a prospective, single-center observational study, with patient recruitment starting in July 2021 and ending in July 2023.

Inclusion criteria for the study were as follows:

- (1) Diagnosed with probable or definite CIDP according to criteria of the European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS 2021 criteria) criteria [4]
- (2) Induction treatment cohort: newly diagnosed CIDP patients starting treatment or relapsed CIDP patients warranting new treatment (CIDP Disease Activity Status (CDAS) 5)

Exclusion criteria were as follows:

- (i) Sensory and focal CIDP variants, due to the difficulty in monitoring response using clinical scales
- (ii) Patients not classified as CIDP in the EAN/PNS 2021 guide: autoimmune nodopathies and chronic immune sensory polyradiculopathies (CISP)

Regarding the immunomodulatory treatment, the first-line induction treatment regimen was intravenous immunoglobulin (IVIg) or corticosteroids, depending on the specific clinical features of each patient. The treatment dose regimen is specified in Table 1. Clinical follow-up was performed every 2 months, and clinical improvement was defined as both improvement reported by the patient, with the improvement in one or more clinical scales reaching the minimum clinically important difference (MCID) value. Follow-up was concluded when the patient achieved clinical improvement with normal or stable abnormal examination results for >4 months (CDAS 4 A or B). Refractoriness to treatment was defined as the absence of objective clinical improvement after 4 months. In patients who were refractory to the first-line treatment, a second-line treatment with immunoglobulins or corticosteroids, or vice versa, was given.

The following CIDP-validated clinical scales have been used for clinical monitoring: I-RODS (centile score), INCAT, MRC-SS, and handgrip strength of the right hand (using the Martin vigorimeter). The MCID for each scale is as follows: I-RODS 4 points, INCAT 1 point, MRC-SS 4 points, and handgrip 8 points [3]. Patient evaluations were consistently conducted between the first and third day of IVIg treatment during follow-up visits.

Additionally, the following procedures have been performed at all visits to evaluate gait:

- (i) TUG: time taken by the patient to rise from a chair with armrests, walk 3 meters, turn around, walk back to the chair, and sit down
- (ii) 10MWT: time taken by the patient to walk 10 meters starting from a standing position
- (iii) 30SCS: an alternative test to measure leg strength and stability, consisting of counting how many times the patient can stand up and sit down from a chair with arms crossed in front of the chest in 30 seconds

The gait tests were repeated twice, and an average was obtained. The reproducibility of the different tests was validated before starting the study, confirming inter-rater and inter-rater reliability at different points in time.

For each assessment, the results of the validated CIDP scales (INCAT, IRODS, MRC-SS, and grip strength), the results of the three applied walking tests (TUG, 10MWT, and 30SCS), and the clinical status as improvement yes or no were collected.

Table 1 summarizes the protocol used for the study.

The baseline epidemiological and clinical variables were collected at the time of inclusion in the study.

2.2. Statistical Analysis. The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0.

Categorical variables were reported as frequencies (percentages) and continuous variables as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (interquartile range (IQR)), as appropriate. QQ-plots were performed to explore whether quantitative data followed a normal distribution.

To determine which scales were significantly associated with the change of clinical status, general linear models for repeated measurements were performed. In this model, the change in the scales is assessed from visit to visit. The outcome of the visit (clinical status) was defined as improvement yes/no.

The Spearman correlation analysis was applied to examine the correlation between the clinical scales and the gait tests used.

We have chosen the receiver operating characteristic (ROC) curve approach as a previously reported anchor-based approach to assess MCID following ACDF [15]. The concept of MCID, as defined by the ROC curve approach, refers to the change value that optimizes sensitivity and/or specificity for a positive response. It is the value that balances and maximizes both sensitivity and specificity equally. Thus,

TABLE 1: Study protocol, including the intervention performed, follow-up frequency, and definition of clinical status.

Target patients	Newly diagnosed CIDP patients starting treatment or relapsed CIDP patients warranting new treatment (CDAS 5)
Treatment applied	Induction treatment regimen (i) IVIg 0.4 gr/kg × 5 days every 3 weeks OR (ii) PDN (60 mg for 6 weeks with subsequent) or DXM 40 mg × 4 days every 4 weeks
Clinical control	Every 2 months
Scales	INCAT, IRODS, MRC-SS, grip strength, TUG, 10MWT, 30SCS Improvement yes = 1 + 2
Clinical status	(1) Improvement reported by the patient (2) Improvement equal to or greater than MCID in ≥1 CIDP scales (I-RODS, INCAT, MRC-SS, grip strength)

IVIg: intravenous immunoglobulins; PDN: prednisone; DXM: dexamethasone; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS: Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale; MRC-SS: manual muscle strength according to the Medical Research Council sum score; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10-Meter Walk Test; 30SCS: 30-Second Chair Stand; MCID: minimum clinically important difference.

a ROC curve was developed, and we chose the cut-off point on each scale with the best specificity and sensitivity to detect changes in clinical status.

A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

2.3. Standard Protocol Approvals, Registration, and Patient Consents. The study was approved by the bioethics committee of Vall d'Hebron University Hospital (CEIC VHIR PR(AG)429/2021).

All participants included in the study gave their written informed consent after a full explanation of the procedure.

2.4. Data Availability. Anonymized data from this study will be shared at the request of any qualified investigator.

3. Results

3.1. Description of the Sample. A total of 20 patients have been recruited. The median age at onset was 55.9 years ($SD \pm 13.6$), and 75% was male patients. In total, 9 patients had a typical CIDP pattern.

Six patients did not respond to first-line treatment. Second-line treatment was given to 5 of them, 3 of whom responded. A single patient who had received first-line treatment with IVIg did not undergo second-line treatment due to previous intolerance to corticosteroids.

At baseline, gait test results were as follows (median): TUG 11.0 seconds (IQR 12.0), 10MWT 10.0 seconds (IQR 11.5), and 30SCS 5.0 repetitions (IQR 11.0).

16 treatment-naïve patients and 4 who had experienced relapse were included in the study. No statistically significant differences in treatment response or clinical outcomes were observed between the two subgroups at the beginning of the study.

Table 2 summarizes the demographic and clinical characteristics of the sample.

3.2. Usefulness of Gait Test in Clinical Monitoring of CIDP. Table 3 shows the statistical results of the repeated measure test used to analyze the variability of each scale over time, compared to the clinical status at each visit. Additionally, we show the difference between the pre- and postmean for each scale.

It is observed that all 3 tests show a statistical correlation with objective clinical improvement. In patients who have showed clinical improvement during the follow-up examination, a mean reduction of 4.8 seconds in TUG and 2.6 in 10MWT and a gain of 3 repetitions in 30SCS have been observed.

Table 4 shows the diagnostic yield of the three gait tests to detect improvement. To determine the MCID of the three gait tests in our sample of CIDP patients, we performed an ROC curve analysis (Supplementary Figure 1). We therefore defined the optimal cut-off point for each variable: TUG ≤ 1 second, 10MWT ≤ 1 second, and 30SCS ≥ 1 repetition. Subsequently, we defined the sensitivity and specificity for each test based on the cut-off point. We can observe that the TUG test has the highest sensitivity (82.6%) and the 30SCS test has the highest specificity (100%) for detecting clinical improvement. The 10MWT has the lowest sensitivity and specificity of them all.

Considering the subgroup of patients with a baseline TUG score of >15 seconds, for whom a one-second decrease may not be considered clinically significant, a new analysis was performed to assess the degree of improvement. Among patients who showed improvement, a much more notable improvement in TUG was observed (median 9.7 seconds, with a total range of 4 to 32 seconds). The percentage of improvement in TUG was calculated, ranging from 21% to 60% in this subgroup of patients.

A supplementary material (Supplementary Table 1) provides documentation of correlations between gait tests and clinical outcomes. This analysis underscores a statistically significant correlation between the TUG test and the 30SCS test with observed changes in clinical scales (I-RODS, grip strength, and MRC-SS).

4. Discussion

This study is the first to analyze and compare different gait tests used for clinical monitoring of patients with CIDP.

The present study showed that the three tests could become effective tools for assessing gait in CIDP patients, having demonstrated a statistical correlation with clinical improvement. Therefore, these tools on their own can assist

TABLE 2: Demographic and clinical characteristics of the sample.

Variables	CIDP patients
Age at onset (years) (mean $\pm$ SD)	55.9 (13.6)
Sex	
Male, <i>n</i> (%)	15 (75)
Female, <i>n</i> (%)	5 (5)
EFNS/PNS criteria (2021)	
CIDP, <i>n</i> (%)	19 (95)
Possible CIDP, <i>n</i> (%)	1 (5)
Clinical form	
Typical CIDP, <i>n</i> (%)	9 (45)
Multifocal CIDP, <i>n</i> (%)	4 (20)
Distal CIDP, <i>n</i> (%)	6 (30)
Sensory predominant CIDP, <i>n</i> (%)	1 (5)
Disease duration (years) (mean/IQR)	3.6 (6.7)
Response to first-line treatment	14/20 (70%)
IVIg	12/16 (75%)
Corticosteroids	2/4 (50%)
Response to second-line treatment	3/5 (60%)
IVIg	1/1 (100%)
Corticosteroids	2/4 (50%)
Baseline scales of CIDP	
INCAT total (mean/IQR)	3 (3)
I-RODS centile (mean $\pm$ SD)	54.4 (16.3)
MRC-SS (mean/IQR)	57 (5)
Grip strength (kPa)—right hand (mean $\pm$ SD)	51.5 (28.1)
TUG (sec) (mean/IQR)	11 (12)
10MWT (sec) (mean/IQR)	10 (11.5)
30SCS (rep) (mean/IQR)	5 (11)

IVIg: intravenous immunoglobulins; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS: Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale; MRC-SS: manual muscle strength according to the Medical Research Council sum score; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10-Meter Walk Test; 30SCS: 30-Second Chair Stand; sec: seconds; rep: repetitions.

TABLE 3: Variability of each scale over time (mean and standard error) differentiating for clinical status. Correlation (*p* value) between variability of each scales and clinical status using the intrasubject repeated measurement statistical method.

	Clinical improvement		<i>p</i> value
	No	Yes	
TUG (sec)	+1.5 (2.2)	-4.8 (7.3)	0.025
10MWT (sec)	+1.1 (3)	-2.6 (4.5)	0.039
30SCS (rep)	-1 (1.3)	+2.5 (2.8)	0.002

TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10-Meter Walk Test; 30SCS: 30-Second Chair Stand; sec: seconds; rep: repetitions.

neurologists in monitoring patients with CIDP, as they provide an objective and easily reproducible measure.

Additionally, using cut-off points of -1 seconds for the TUG and +1 repetition for the 30SCS test, we achieved a high diagnostic sensitivity and specificity for determining

TABLE 4: Analysis of the sensitivity and specificity of the 3 tests studied in the CIDP-N patient group.

	Cut-off point	Sensitivity	Specificity
TUG	≤ 1 seconds	82.6%	87.5%
10MWT	≤ 1 seconds	52.2%	62.5%
30SCS	≥ 1 repetition	78.3%	100%

CIDP-N: CIDP-naïve; TUG: Timed Up and Go; 10MWT: 10-Meter Walk Test; 30SCS: 30-Second Chair Stand.

clinical improvement. Although 1 second may not seem clinically significant, there are two key factors to consider in understanding this value. Firstly, in less severe patients, we start from a baseline of 5–7 seconds as a result of the tests; and in these cases, an improvement of 1 second can represent a 20% improvement. Furthermore, it must be taken into account that patients who have not shown objective clinical improvement after the treatment have generally worsened their scores in gait tests. Therefore, even if the improvement is minimal, it indicates a progressive recovery. Moreover, patients exhibiting severely impaired baseline Timed Up and Go (TUG) test scores (>15 seconds) experienced notably larger improvements across all cases, with a minimum reduction of 4 seconds, equating to a 21% enhancement.

Regarding the TUG test and 10MWT, we consider that TUG test has been more sensitive and specific than the 10MWT as it evaluates the entirety of deficits given that it involves different actions such as standing up/sitting down on the chair, walking, and turning; and in CIDP, there may be a multifactorial cause of gait impairment. Additionally, we consider that the 30SCS has been sensitive and specific due to its easy reproducibility, and as it deals with absolute values, it is easier to monitor.

One of the main limitations of our study is the small sample size. As CIDP is a rare entity, conducting larger single-center studies is challenging. However, considering the limited sample size of our study, it is imperative to validate the findings in a larger multicenter cohort.

The study excluded sensory CIDP due to challenges in monitoring clinical improvement using validated scales, thus acknowledging the limitation of not including this patient subgroup. However, cases with sensory predominant and distal CIDP were included in the study, as it was believed that despite their milder motor symptoms, abnormalities in the strength tests utilized could still be detected at their onset.

5. Conclusions

In conclusion, we consider both TUG and 30SCS to be useful new tools for monitoring treatment response in CIDP patients. Since it is easy to use them in clinical practice, we would recommend their routine use in neuromuscular clinics.

Data Availability

Anonymized data from this study will be shared at the request of any qualified investigator.

Ethical Approval

We confirm that we have read the journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Conflicts of Interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Supplementary Materials

Supplementary 1. Supplementary Table 1: correlation between changes in gait test and clinical outcomes: results expressed in correlation coefficients (p values).

Supplementary 2. Supplementary Figure 1: ROC curves of the 3 gait tests. ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under the curve; CI: confidence interval.

References

- [1] C. Bunschoten, B. C. Jacobs, P. Y. K. Van den Bergh, D. R. Cornblath, and P. A. van Doorn, "Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy," *The Lancet Neurology*, vol. 18, no. 8, pp. 784–794, 2019.
- [2] H. C. Lehmann, D. Burke, and S. Kuwabara, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 90, no. 9, pp. 981–987, 2019.
- [3] J. A. Allen, F. Eftimov, and L. Querol, "Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice," *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 21, no. 7, pp. 805–816, 2021.
- [4] P. Y. K. Van den Bergh, P. A. van Doorn, R. D. M. Hadden 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," *European Journal of Neurology*, vol. 28, no. 11, pp. 3556–3583, 2021.
- [5] R. Hughes, S. Bensa, H. Willison et al., "Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy," *Annals of Neurology*, vol. 50, no. 2, pp. 195–201, 2001.
- [6] S. I. NesVan, E. K. Vanhoutte, P. A. Van Doorn et al., "Rasch-built overall disability scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies," *Neurology*, vol. 76, no. 4, pp. 337–345, 2011.
- [7] T. H. P. Draak, M. H. J. Pruppers, S. I. van Nes et al., "Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs. Jamar," *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol. 20, no. 3, pp. 269–276, 2015.
- [8] V. Mathiowetz, "Comparison of Rolyan and Jamar dynamometers for measuring grip strength," *Occupational Therapy International*, vol. 9, no. 3, pp. 201–209, 2002.
- [9] E. K. Vanhoutte, N. Latov, C. Deng et al., "Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG—the ICE study," *European Journal of Neurology*, vol. 20, no. 5, pp. 748–755, 2013.
- [10] E. K. Vanhoutte, C. G. Faber, S. I. van Nes et al., "Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses," *Brain*, vol. 135, no. 5, pp. 1639–1649, 2012.
- [11] D. Podsiadlo and S. Richardson, "The timed 'up & go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 39, no. 2, pp. 142–148, 1991.
- [12] R. W. Bohannon, "Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants," *Age and Ageing*, vol. 26, no. 1, pp. 15–19, 1997.
- [13] P. Agarwala and S. H. Salzman, "Six-minute walk test: clinical role, technique, coding, and reimbursement," *Chest*, vol. 157, no. 3, pp. 603–611, 2020.
- [14] E. Westerberg, C. J. Molin, S. Spörndly Nees, J. Widenfalk, and A. R. Punga, "The impact of physical exercise on neuromuscular function in myasthenia gravis patients," *Medicine*, vol. 97, no. 31, p. e11510, 2018.
- [15] A. G. Copay, B. R. Subach, S. D. Glassman, D. W. Polly Jr., and T. C. Schuler, "Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods," *The Spine Journal*, vol. 7, no. 5, pp. 541–546, 2007.

4. 2. Usefulness of somatosensory evoked potentials for monitoring the clinical course of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Llauradó A, Gratacòs-Viñola M, Vidal-Taboada JM, Sanchez-Tejerina D, Salvadó M, Sotoca J, López-Diego V, Alemañ J, Restrepo-Vera JL, Lainez E, Seoane JL, Raguer N, Juntas-Morales R. *Usefulness of somatosensory evoked potentials for monitoring the clinical course of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Muscle Nerve. 2024 Nov;70(5):1089-1094. doi: 10.1002/mus.28234.

Received: 19 January 2024 | Revised: 30 July 2024 | Accepted: 31 July 2024
DOI: 10.1002/mus.28234

CLINICAL RESEARCH SHORT REPORT

MUSCLE & NERVE WILEY

Usefulness of somatosensory evoked potentials for monitoring the clinical course of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

A. Llauradó MD^{1,2}  | M. Gratacòs-Viñola MD³ | J. M. Vidal-Taboada PhD^{1,2} |
D. Sanchez-Tejerina MD^{1,2} | M. Salvadó PhD^{1,2} | J. Sotoca MD^{1,2} |
V. López-Diego MD^{1,2} | J. Alemañ MD^{1,2} | J. L. Restrepo-Vera MD^{1,2} |
E. Lainez MD³ | J. L. Seoane MD³ | N. Raguer MD³ | R. Juntas-Morales PhD^{1,2}

¹Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Department of Clinical Neurophysiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Correspondence

A. Llauradó, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Passeig Vall d'Hebron 119-121, 08035 Barcelona, Spain.
Email: arnau.laurado@vallhebron.cat

Abstract

Introduction/Aims: Somatosensory evoked potentials (SSEPs) are described as a supportive tool to diagnose chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP); however, there is a lack of studies determining the effectiveness of SSEPs in monitoring the clinical course of individuals with this condition. The aims of this study are to evaluate the utility of SSEPs in monitoring patients with CIDP and to assess their association with clinical outcomes following immunomodulatory therapy.

Methods: This was a single-center retrospective observational study that included patients who met European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society criteria for CIDP between 2018 and 2023. SSEPs were performed at diagnosis and during follow-up after the start of immunomodulatory treatment. Fisher's exact test was employed to assess the association between clinical improvement and SSEP improvement.

Results: Eighteen patients were included in the study. Ten patients had a typical CIDP pattern and 11 were male. In 17, SSEPs were abnormal prior to the start of immunomodulatory treatment. In patients who showed clinical improvement with immunomodulatory therapy, we observed that 15/17 had partial or complete improvement in SSEPs. Patients who showed no clinical improvement with first-line treatment exhibited worsening SSEPs. There was a significant association between clinical and SSEPs improvement ($p = 0.009$).

Discussion: We observed a positive association between improvement in SSEPs and clinical improvement in patients with CIDP. Our data suggest that SSEPs may be useful for monitoring the clinical course of patients with CIDP, but additional, larger studies are needed.

KEYWORDS

biomarker, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, outcome measures, prognosis, somatosensory evoked potentials

1 | INTRODUCTION

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is an acquired neuropathy with an immune-mediated mechanism.^{1,2} While clinical outcome measurements are the gold standard for assessing response to treatment and ongoing disease activity, the development and validation of new biomarkers are necessary to further improve diagnostic accuracy and guide treatment decisions.^{3,4}

Conventional sensory nerve conduction studies (SNCS) are useful in assessing and characterizing peripheral neuropathies. However, SNCS do not measure proximal segments of the sensory peripheral nervous system. It is common for CIDP to selectively affect proximal nerve segments, including roots and sensory ganglia. Somatosensory evoked potentials (SSEPs) can provide an assessment of these proximal sensory regions.

Multiple studies have defined the importance of SSEPs as a supportive tool in the diagnosis of CIDP, detecting abnormalities in 38%–100% of CIDP cases.^{5–8} SSEPs are particularly important in sensory predominant CIDP, in which it is difficult to establish outcome biomarkers to evaluate treatment responses.⁹

Studies are lacking to determine the utility of SSEPs for evaluating response to treatment in patients with CIDP. Therefore, the aim of our study is to assess the potential utility of SSEPs in monitoring improvement in patients with CIDP following the initiation of immunomodulatory treatment.

2 | METHODS

This single-center retrospective observational study included patients diagnosed with CIDP between 2018 and 2023. All had undergone SSEPs at diagnosis and during follow-up after starting immunomodulatory treatment.

Inclusion criteria for the study were patients diagnosed with CIDP using the European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) criteria.¹⁰ Only those patients who had undergone SSEPs at the time of diagnosis and within a follow-up period of less than 2 years were included.

Exclusion criteria were as follows: patients not classified as CIDP in the EAN/PNS 2021 guide: autoimmune nodopathies and chronic immune sensory polyradiculopathies (CISPs).

The following clinical variables of the patients were collected: sex, age, the type of CIDP variant, and response to intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment.

The following CIDP-validated clinical scales were used: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT),¹¹ the Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale (I-RODS),¹² grip strength of the right hand (using the Martin vigorimeter),^{13,14} and manual muscle strength according to the Medical Research Council sum score (MRC-SS).¹⁵ The proposed minimal clinically important differences (MCID) for each scale are as follows: I-RODS 4 points (centile score); INCAT 1 point; handgrip 8 points; MRC-SS 4 points.⁴

Treatment regimen was IVIG or corticosteroids (prednisone 1 mg/kg/day for 6 weeks followed by slowly tapering over 8 months or dexametasone 40 mg daily for 4 days every 4 weeks repeated for six cycles), depending on the specific clinical features of each patient. In case of relapse after discontinuation of corticosteroids, the minimum daily dose of oral prednisone to achieve a clinical response was reintroduced. Clinical follow-up was performed every 2 months, and clinical improvement was defined as both subjective improvement reported by the patient and improvement in one or more clinical scales reaching the MCID value. Follow-up was concluded when the patient achieved clinical improvement with normal or stable abnormal examination results for >4 months (CIDP Disease Activity Status 4 A or B¹⁶). Refractoriness to treatment was defined as the lack of objective clinical improvement after a 4-month period. Similarly, a favorable response was defined as the presence of progressive clinical improvement observed after 4 months of therapy, as quantified by objective clinical scales.

2.1 | Neurophysiological studies

To perform SSEPs, a bipolar stimulator was used, stimulating the tibial nerve posterior to the medial malleolus, and the median nerve at the wrist, with the cathode placed proximal to the anode. We applied 3 Hz monophasic square-wave electrical pulses of 0.2 ms duration with adjusted intensity, just above the motor threshold. Subcutaneous

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of the sample.

Parameter		
Sex (n, %)	Female	6 (33.3%)
	Male	12 (66.7%)
Age at onset—years (mean ± SD)	52.4 ± 13.6	
Disease duration at first SSEPs study, years; median (IQR)	1.7 (1.0–3.7)	
Time latency between the initial study and the follow-up—months (mean ± SD)	12.3 ± 6.8	
EFNS/PNS criteria (2021)	CIDP	17 (94.4)
	Possible CIDP	1 (5.6)
Clinical classification (n, %)	Typical CIDP, n (%)	10 (55.6%)
	Multifocal CIDP, n (%)	4 (22.2%)
	Distal CIDP, n (%)	4 (22.2%)
Response to IVIG treatment in CIDP (n, %)	Yes, n (%)	15 (83.3%)
	No, n (%)	3 (16.7%)

Abbreviations: CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; EFNS/PNS, European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society; IQR, interquartile range; IVIG, intravenous immunoglobulin; SSEPs, somatosensory evoked potentials.

monopolar needles were placed at Cz' as active and Fpz' as reference to record the cortical P37 response for tibial nerve and C3'/C4' and Fpz' to record the cortical N20 response for the median nerve. Filters were set at 5 and 2000 Hz. We averaged enough stimuli to obtain an SSEP response, with a minimum of 300 stimuli, and a minimum of 2 sets to ensure response reproducibility. Latencies of cortical P37 and N20 responses peaks were measured in milliseconds and amplitudes of the N37-P45 and N20-P25 peaks were measured in microvolts. Depending on the location of the most severe clinical involvement in each patient, we chose to study SSEPs in the upper or lower limbs.

Given the demyelinating nature of CIDP, we used the latencies of the cortical P37 and N20 response peaks as the monitoring parameter in this study.

All results were compared with our laboratory normal values, which were defined as follows: median nerve SSEP (N20) latency ≤ 22 ms and tibial nerve SSEP (P37) ≤ 43 ms (height < 176 cm) or ≤ 46 ms (height 176–200 cm). An absent cortical response was considered pathological.

The criteria for improvement in SSEPs were a decrease of at least 2 ms in the latency of the P37 or N20 response and the presence of a

previously absent cortical response. These criteria were defined prior to the start of the study based on the previous experience of the neurophysiology laboratory. Clinical assessment to determine clinical improvement through examination and the aforementioned clinical scales was performed simultaneously with the neurophysiological evaluation.

The timing within the IVIG treatment cycle was not specifically considered when performing SSEPs, as potential variations in the results are not significant in relation to the gradual recovery of neurophysiological parameters.

2.2 | Statistical analysis

Descriptive and frequency statistical analysis were obtained, and comparisons were made using SPSS Statistics 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Categorical variables were reported as frequency (percentages) and continuous variables as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR]), as appropriate. QQ-plots were performed to explore whether quantitative data followed a normal distribution. For statistical analyses, both clinical and neurophysiological

TABLE 2 SSEPs before and after treatment.

	SSEP initial latency (ms)				SSEP latency after treatment (ms)				SSEP improvement	Clinical improvement	Months between initial and after treatment SSEP
	Median		Tibial		Median		Tibial				
Patient	R	L	R	L	R	L	R	L			
1			42.4	43.0			40.0	39.7	Yes	Yes	19
2	32.7				24.8				Yes	Yes	17
3			44.9	44.6			44.5	45.6	No	Yes	18
5			46.3	46.8			43.9	45.7	Yes	Yes	23
4			46.8				40.3		Yes	Yes	21
6			49.8	51.3			45.2	43.8	Yes	Yes	24
7			43.8	46.1			46.6	47.6	No	Yes	20
8			76.5	67.6			42.0	41.1	Yes	Yes	17
9A			53.0	62.4			NR	NR	No	No	5
9B			NR	NR			51.3	49.9	Yes	Yes	11
10A			58.2	56.5			NR	NR	No	No	6
10B			NR	NR			120.8	98.1	Yes	Yes	12
11			57.7	60.2			53.8	55.1	Yes	Yes	5
12			NR	147.7 ^a			46.0	48.3	Yes	Yes	6
13	36.0				23.0				Yes	Yes	4
14			60.8	59.4			56.9	57.2	Yes	Yes	8
15			44.2	43.8			40.7	41.5	Yes	Yes	9
16			49.5	49.4			NR	53.3	No	No	9
17			51.7	42.7			47.5	42.5	Yes	Yes	6
18			62.7	77.6			63.0	61.9	Yes	Yes	6

Note: 9A, 9B, 10A, and 10B correspond to those two patients who did not initially respond to IVIG (A) but did respond to second-line treatment with corticosteroids (B).

Abbreviations: NR: no response; SSEPs, somatosensory evoked potentials.

^aDoubtful response.

improvements were analyzed in a binomial manner (yes or no). Fisher's exact test was employed to assess the association between clinical improvement and SSEP improvement. *p*-values <.05 were considered statistically significant.

2.3 | Standard protocol approvals, registration, and patient consents

The study was approved by the bioethics committee (CEic VHIR PR(AG)429/2021). All participants included in the study gave informed consent.

3 | RESULTS

A total of 18 patients with CIDP were included. Table 1 summarizes the baseline characteristics of the study cohort.

All patients were treated with IVIG as a first-line treatment and 15 out of 18 patients showed clinical improvement. Two patients received corticosteroids as a second-line treatment, resulting in clinical improvement in both cases.

Regarding SSEPs (Table 2), all patients underwent tibial nerve recordings, except for two in whom we prioritized median nerve SSEPs because of arm sensory predominant symptoms. In 17/18 patients (94.4%), SSEPs were abnormal prior to the start of

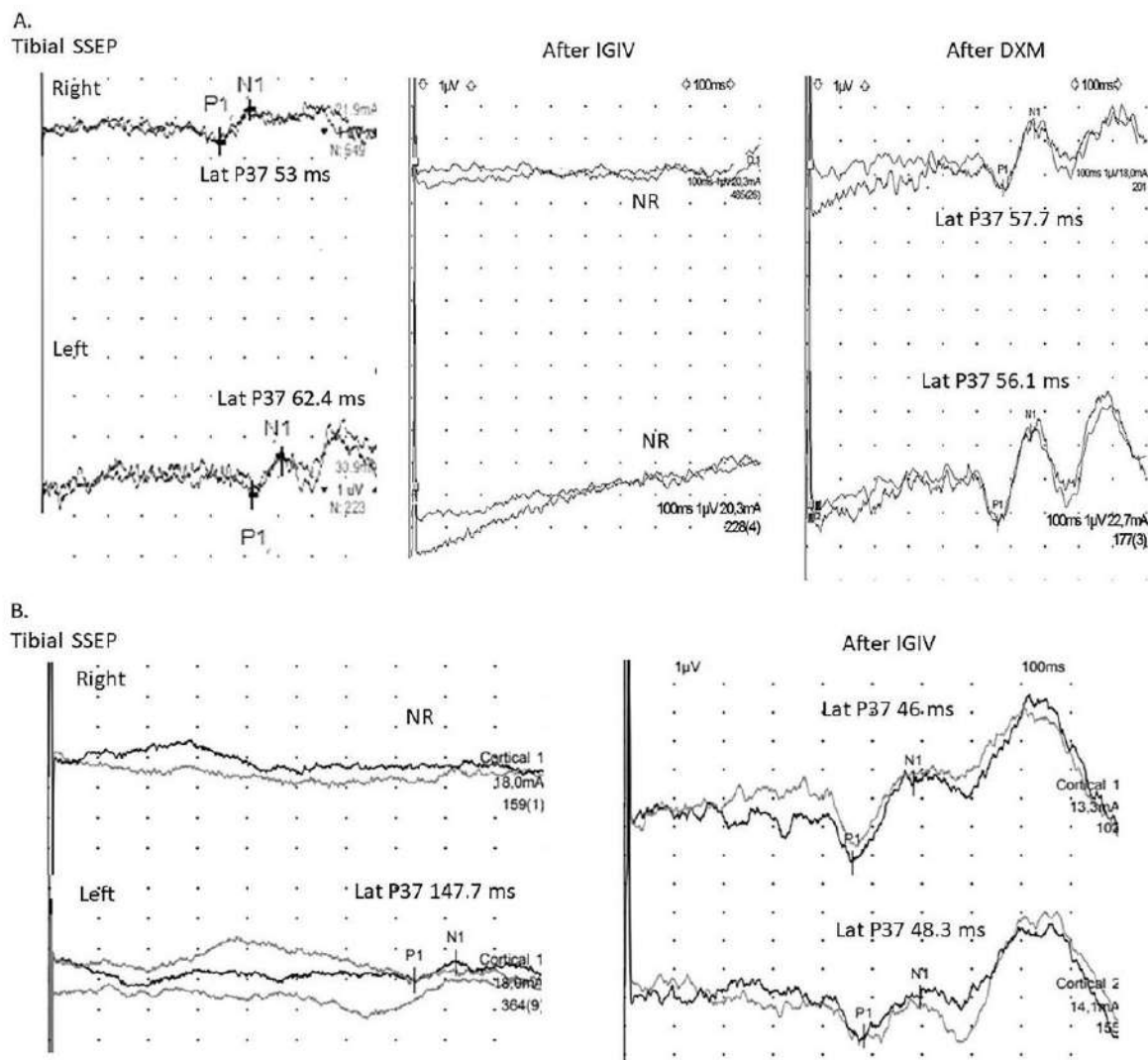


FIGURE 1 SSEP changes after initiation of immunomodulatory therapy. (A) Patient 9 demonstrated worsening of tibial SSEPs and showed no clinical response after treatment with IVIG; and reappearance of the SSEP cortical response after starting treatment with dexamethasone.

(B) Patient 12 showed improvement in tibial SSEP latency after treatment with IVIG. IVIG, intravenous immunoglobulin; SSEPs, somatosensory evoked potentials.

immunomodulatory treatment. Among 17 patients who showed clinical improvement after immunomodulatory treatment (first or second line), SSEP improvement was observed in 15 (88.2%). SSEPs normalized in 3 out of 18 patients. We observed worsening of SSEPs in all three patients with no response to first-line treatment with IVIG. Examples of SSEP improvement after initiation of immunomodulatory therapy in CIDP are shown in Figure 1.

In the comparative analysis, improvement in SSEPs was significantly associated with clinical improvement ($p = 0.009$). In our sample, SSEPs had a sensitivity of 88.2% and a specificity of 100% for detecting clinical improvement.

4 | DISCUSSION

In our patient cohort, we observed a positive association between SSEPs and clinical improvement. These findings provide support for the utility of SSEPs as a diagnostic tool because they were abnormal in 93.3% of cases before initiating treatment. Our data are consistent with previously published cohorts that report a sensitivity ranging from 38% to 100% in CIDP patients.^{5–8}

We hypothesize that we can use SSEPs as a marker of treatment refractoriness. Previously, the utility of SSEPs for monitoring clinical improvement were reported in two isolated cases of patients with chronic immune-mediated neuropathies with predominant radicular involvement: one patient with a lumbosacral regional variant of CIDP¹⁷ and another with CISP.¹⁸ These underscore the importance of SSEPs in studying the proximal and radicular components of neuropathy. In contrast, a single study evaluated the prognostic utility of SSEPs performed prior to treatment to predict therapeutic response, but found no significant correlation.¹⁹ However, this study did not perform follow-up SSEPs, and relied solely on the initial assessment.

Therefore, we propose SSEPs as a sensitive tool to detect improvement after treatment initiation, supported by various factors. Primarily, SSEPs provide important information about the proximal portion of nerves and sensory roots, similar to F-wave responses in the motor pathway. The importance of radicular involvement in CIDP is well-established, supported by the thickening of proximal nerve segments and spinal nerve roots by ultrasound,²⁰ as well as by the presence of increased CSF protein levels indicative of radicular inflammation,²¹ and by the more recently described increase in sphingomyelin as a result of myelin breakdown at the root level.²² Improvement in inflammatory signs at the proximal or radicular nerve level may translate into improvement in SSEPs, while likely not being reflected in distal sensory nerve conduction studies. Moreover, if axonal loss has occurred in the distal segment of the sensory nerves, it will be difficult for sensory nerve action potentials to recover. Also, by providing data about the afferent sensory pathway, SSEPs allow detection of overall improvement even in patients for whom localized improvement may not be clinically detectable.

Sensory CIDP and sensory predominant CIDP frequently represent diagnosis challenges because of the absence of objective improvement scales. SSEPs may have particular utility in this group of patients, as they will determine the degree of sensory involvement.

The main limitation of our study is the small sample size. Another is its retrospective design. Future studies evaluating the utility of SSEPs prospectively should incorporate sensory rating scales to validate sensory clinical improvement as objectively as possible. Future studies should compare the changes of SSEPs over time with the changes of the other motor and sensory parameters of conventional nerve conduction studies. Particularly noteworthy is the lack of standardization in the timing of control SSEP assessments relative to the start of treatment, resulting in variability between patients.

5 | CONCLUSIONS

Our data suggest that SSEPs may be useful for monitoring the clinical course of patients with CIDP, but additional larger studies are needed to confirm their predictive value for treatment response.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: A. Llauradó. *Data curation:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, N. Raguer, R. Juntas-Morales. *Formal analysis:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, J.L. Restrepo-Vera, N. Raguer, R. Juntas-Morales. *Funding acquisition:* J.M. Vidal-Taboada, R. Juntas-Morales. *Investigation:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, M. Salvadó, J. Sotoca, V. López-Diego, J. Alemañ, N. Raguer. *Methodology:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, J. Sotoca, J.L. Restrepo-Vera, R. Juntas-Morales. *Supervision:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, E. Lainez, N. Raguer. *Project administration:* J.M. Vidal-Taboada, R. Juntas-Morales. *Resources:* A. Llauradó, N. Raguer, R. Juntas-Morales. *Software:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, E. Lainez, J.L. Seoane, N. Raguer. *Supervision:* M. Gratacòs-Viñola, N. Raguer. *Validation:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, E. Lainez, J.L. Seoane, N. Raguer. *Visualization:* A. Llauradó, N. Raguer, R. Juntas-Morales. *Writing—original draft:* A. Llauradó, M. Gratacòs-Viñola, J. Sotoca, J.L. Restrepo-Vera, N. Raguer, R. Juntas-Morales. *Writing—review and editing:* A. Llauradó, N. Raguer, R. Juntas-Morales.

ACKNOWLEDGMENTS

We are very grateful to all the patients who have agreed to take part in this project. We thank the Neurophysiology Lab for their experimental support.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Anonymized data from this study will be shared at the request of any qualified investigator.

ETHICS STATEMENT

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

ORCID

A. Llauradó  <https://orcid.org/0000-0002-4655-6157>

REFERENCES

- 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;18:784-794. doi:10.1016/S1474-4422(19)30144-9
- Querol L, Devaux J, Rojas-García R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:533-547. doi:10.1038/NRNEUROL.2017.84
- Allen JA, Merkies ISJ, Lewis RA. Monitoring clinical course and treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during routine care: a review of clinical and laboratory assessment measures. *JAMA Neurol*. 2020;77:1159-1166. doi:10.1001/JAMANEUROL.2020.0781
- Allen JA, Eftimov F, Querol L. Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice. *Expert Rev Neurother*. 2021;21:805-816. doi:10.1080/14737175.2021.1944104
- Yannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;38:1447-1454. doi:10.1002/MUS.21078
- Tsukamoto H, Sonoo M, Shimizu T. Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. *Clin Neurophysiol*. 2010;121:77-84. doi:10.1016/J.CLINPH.2009.09.019
- Salhi H, Corcia P, Remer S, Praline J. Somatosensory evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Neurophysiol*. 2014;31:241-245. doi:10.1097/WNP.000000000000050
- Devic P, Petiot P, Manguiere F. Diagnostic utility of somatosensory evoked potentials in chronic polyradiculopathy without electrodiagnostic signs of peripheral demyelination. *Muscle Nerve*. 2016;53:78-83. doi:10.1002/MUS.24693
- Ayrignac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve*. 2013;48:727-732. doi:10.1002/MUS.23821
- Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, 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. *Eur J Neurol*. 2021;28:3556-3583. doi:10.1111/ENE.14959
- Hughes R, MedSci F, Bensa S, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001;50:195-201. doi:10.1002/ANA.1088
- Van Nes SI, Vanhoutte EK, Van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011;76:337-345. doi:10.1212/WNL.0B013E318208824B
- Draak TH, Pruppers MH, van Nes SI, et al. Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs. Jamar. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20:269-276. doi:10.1111/JNS.12126
- Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG—the ICE study. *Eur J Neurol*. 2013;20:748-755. doi:10.1111/J.1468-1331.2012.03851.X
- Vanhoutte EK, Faber CG, Van Nes SI, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain*. 2012;135:1639-1649. doi:10.1093/BRAIN/AWR318
- Gorson KC, Van Schaik IN, Merkies ISJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:326-333. doi:10.1111/J.1529-8027.2010.00284.X
- Caporale CM, Staedler C, Gobbi C, Bassetti CL, Uncini A. Chronic inflammatory lumbosacral polyradiculopathy: a regional variant of CIDP. *Muscle Nerve*. 2011;44:833-837. doi:10.1002/MUS.22165
- Clerici AM, Nobile-Orazio E, Mauri M, Squellati FS, Bono GG. Utility of somatosensory evoked potentials in the assessment of response to IVIG in a long-lasting case of chronic immune sensory polyradiculopathy. *BMC Neurol*. 2017;17:17. doi:10.1186/S12883-017-0906-2
- Thirouin J, Petiot P, Antoine JC, et al. Usefulness and prognostic value of diagnostic tests in patients with possible chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2022;66:304-311. doi:10.1002/MUS.27655
- Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2017;88:143-151. doi:10.1212/WNL.0000000000003483
- Liberatore G, Manganelli F, Cocito D, et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: data from the Italian CIDP database. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;11:152-161. doi:10.1111/jns.12378
- Capodivento G, De Michelis C, Carpo M, et al. CSF sphingomyelin: a new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:303-310. doi:10.1136/JNNP-2020-324445

How to cite this article: Llauradó A, Gratacòs-Viñola M, Vidal-Taboada JM, et al. Usefulness of somatosensory evoked potentials for monitoring the clinical course of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2024;70(5):1089-1094. doi:10.1002/mus.28234

4. 3. Usefulness of serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Llauradó A, García-Carmona C, Restrepo-Vera JL, Alemañ J, Salvadó M, Sanchez-Tejerina D, Sotoca J, Seoane JL, Lainez E, Gratacós-Viñola M, Vidal-Taboada JM, Fissolo N, Comabella M, Raguer N, Juntas-Morales R. *Usefulness of serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Neurol Sci. 2025 Mar 15;470:123397.

doi: 10.1016/j.jns.2025.123397.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Usefulness of serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

A. Llauradó^{a,d,*}, C. García-Carmona^{a,d}, J.L. Restrepo-Vera^{a,d}, J. Alemañ^{a,d}, M. Salvadó^{a,d},
D. Sanchez-Tejerina^{a,d}, J. Sotoca^{a,d}, J.L. Seoane^b, E. Lainez^b, M. Gratacós-Viñola^b,
J.M. Vidal-Taboada^{a,d}, N. Fissolo^c, M. Comabella^c, N. Raguer^b, R. Juntas-Morales^{a,d}

^a Neuromuscular Diseases Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

^b Department of Clinical Neurophysiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

^c Servei de Neurologia-Neuroimmunologia, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

^d Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

CIDP
Neurofilament light chain
Biomarker
Disease activity
Outcome measures

ABSTRACT

Background: The development of new biomarkers is essential to improve diagnostic accuracy and guide treatment decisions in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). The aim of this study was to investigate the utility of the serum neurofilament light chain (sNfL) level as a marker for disability and response to immunomodulatory treatment in patients with CIDP.

Methods: This prospective, single-center, observational study included 38 patients with CIDP: 19 treatment-naïve (CIDP-I) patients assessed before and after the initiation of immunomodulatory therapy and 19 stable patients on maintenance immunoglobulins (CIDP-M). Clinical scales (INCAT, I-RODS, MRC-SS and grip strength) were used to assess disability and treatment response. Nerve conduction study data were collected.

Results: The median sNfL level (pg/mL) was greater in CIDP-I patients than in CIDP-M patients (23.4 vs. 7.7; $p = 0.002$). A reduction in sNfL levels was observed in CIDP-I patients after 5 months of immunomodulatory treatment (23.4 vs. 15.0; $p = 0.001$). sNfL levels were correlated with greater disability as assessed by the INCAT ($p = 0.007$), I-RODS ($p = 0.004$), and MRC-SS ($p = 0.016$) in treatment-naïve patients but not in those receiving maintenance therapy. sNfL levels correlated with the average amplitude of the distal compound muscle action potential of the median, ulnar, peroneal and tibial nerves from the most affected limb ($p = 0.043$).

Conclusions: sNfL levels are significantly reduced in patients with CIDP who respond to immunomodulatory treatment and are positively correlated with disability. These findings highlight the utility of sNfL as a marker of disease activity and treatment response in patients with CIDP.

1. Introduction

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is an acquired neuropathy with an immune-mediated mechanism [1,2]. While clinical outcome measurements remain the gold standard for assessing treatment response and monitoring ongoing disease activity, developing and validating new biomarkers is essential to improve diagnostic accuracy and guide treatment decisions [3,4].

Neurofilament light chain (NfL) has been shown to be an effective biomarker for detecting axonal damage in both central and peripheral nervous system disorders [5]. The utility of NfL level in blood (serum

and plasma) as a diagnostic biomarker in CIDP patients has been described, with increased NfL levels in patients compared with those in healthy controls [6–9]. NfL levels in blood have also been described as a marker of treatment response, since these levels decrease in CIDP patients who respond to immunomodulatory therapies [7,8,10]. However, these studies are few and highly heterogeneous, often yielding contradictory results, as highlighted in a recent systematic review by Kodali et al. [11], which underscores these divergences. There are several key controversial points among these studies. While some studies have reported no relationship between NfL levels and the degree of disability [7,10], others have reported a statistical correlation [12]. The value of

* Corresponding author at: Passeig Vall d'Hebron 119-121, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: arnau.laurado@vallhebron.cat (A. Llauradó).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123397>

Received 23 October 2024; Received in revised form 3 January 2025; Accepted 14 January 2025

Available online 18 January 2025

0022-510X/© 2025 Elsevier B.V. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

NfL levels in monitoring clinical improvement, which is one of the key issues regarding its utility in clinical practice, is also controversial. While one study reported no significant change in NfL levels after starting immunomodulatory treatment [7], another study reported a decrease [12]. Similarly, only one study described the percentage of patients with NfL levels in the pathological range [7], which is one of the key issues affecting its potential value as a diagnostic tool.

We attempted to address these controversies and, thus, the aim of our study was to evaluate the utility of serum NfL (sNfL) levels as a biomarker for disability and response to immunomodulatory treatment and as an indicator of ongoing axonal damage due to active disease in patients with CIDP.

2. Methods

2.1. Design and study participants

This prospective, single-center observational study was conducted between July 2021 and December 2023.

The inclusion criteria for the study were as follows: adult patients (≥ 18 years old); patients who were diagnosed with CIDP according to the European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EANS/PNS) criteria [13]; and patients who met the criteria for CIDP or possible CIDP. When necessary, patients underwent supportive diagnostic tests, including lumbar puncture, plexus magnetic resonance imaging (MRI), and/or nerve biopsy, to minimize the risk of misdiagnosis. Clinical variables of the patients, including sex, age, type of CIDP variant and response to immunomodulatory treatment, were collected.

Two cohorts of CIDP patients were selected:

1. Induction treatment cohort (CIDP-I): newly diagnosed CIDP patients who were starting treatment or previously treated CIDP patients who had relapsed and required treatment (CIDP Disease Activity Status [CDAS] 5 [14]).
2. Maintenance cohort (CIDP-M): stable patients receiving maintenance immunoglobulins (IVIg/SCIG) with >1 year of clinical stability, corresponding to CDAS.

The baseline epidemiological, clinical and neurophysiological variables were collected at the time of inclusion in the study.

2.2. sNfL analysis

Serum was obtained by centrifugation and stored frozen at -80°C until use. Following the methodology of a previous study [15], serum NfL levels were measured with commercially available immunoassay kits (cat# 104073 Quanterix, Billerica, Massachusetts, USA) run on a fully automated ultrasensitive Simoa HD-1 Analyzer (Quanterix). The samples were run in duplicate in accordance with the manufacturers' instructions with appropriate standards and internal controls. The coefficients of variation of the duplicates were $< 9\%$.

In the CIDP-I group, sNfL measurements were obtained before starting treatment and after 5 months of treatment, once it was determined whether they had responded to the treatment.

In the CIDP-M group, sNfL measurements were performed only once. Disability scale results and demographic variables were collected simultaneously with sample extraction.

In both the CIDP-I and CIDP-M groups, for all patients receiving IVIg treatment, samples were collected on the same day before the start of the IVIg cycle.

Given that sNfL levels are closely related to age and body mass index (BMI), we calculated the corresponding percentiles for each sample via a normative database of 4532 healthy control samples [16]. sNfL levels that exceeded the 95th percentile for the individual's age and BMI were defined as being in the pathological range, as previously reported by van Lieferloo et al. [7] The data were also analyzed using the 80th percentile

as the cut-off.

2.3. Treatment regimen and follow-up in CIDP-I patients

The treatment regimen included IVIg, consisting of two initial cycles of 2 g/kg administered over 5 days every 3 weeks, followed by subsequent cycles of 1 g/kg. Alternatively, the treatment regimen included corticosteroids, either prednisone at a dosage of 1 mg/kg/day for 6 weeks with gradual tapering over 8 months or dexamethasone at 40 mg for 4 days every 4 weeks, repeated for six cycles, depending on the specific clinical features of each patient.

The following CIDP-validated clinical scales were used: the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale [17], the Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale (I-RODS) [18], grip strength of the right hand (using the Martin vigorimeter) [19] and manual muscle strength according to the Medical Research Council sum score (MRC-SS) [20]. Improvement was defined as a change of at least the minimal clinically important difference (MCID) on at least one disability and one impairment scale [13]. The proposed MCID for each scale is as follows: I-RODS, 4 points (centile score); INCAT, 1 point; handgrip, 8 kilopascals (kPa); MRC-SS, 4 points [4]. As previously mentioned, we used the CDAS to assess disease activity in relation to treatment status [14].

Clinical follow-up was performed every 2 months, and clinical improvement was defined as progressive clinical improvement observed after 4 months of therapy, as quantified by objective clinical scales. Refractoriness to treatment was defined as a lack of objective clinical improvement after 4 months of treatment.

2.4. Electrophysiological analysis

Neurophysiological analysis results for CIDP-I patients before the initiation of immunomodulatory treatment were included.

All patients underwent a standardized neurophysiological protocol. Motor nerve conduction studies were conducted on the median, ulnar, peroneal and tibial nerves on one side via standard techniques. Latency and F-wave persistence were assessed in all four nerves, and H-reflex responses were assessed in both soleus muscles. When the diagnostic criteria were not met, the contralateral motor nerves and proximal segments of the median and ulnar nerves (axilla) were examined to evaluate potential proximal abnormalities. Sensory nerve conduction studies were performed on the median, ulnar, and radial nerves unilaterally and on the sural nerve bilaterally. Additionally, needle electromyography examinations were conducted in most patients on at least one proximal and one distal muscle in the lower limbs to assess signs of active denervation.

In our study, we assessed the correlation of sNfL levels prior to initiating immunomodulatory treatment with the lowest distal compound muscle action potential (CMAP) amplitude from the median, ulnar, peroneal, and tibial nerves in the most affected limb. Additionally, we evaluated the average distal CMAP amplitude of these four nerves.

2.5. Statistical analysis

Categorical variables are reported as frequencies (percentages), and continuous variables are reported as the means $\pm$ standard deviations (SDs) or medians (interquartile ranges [IQRs]), where appropriate. QQ plots were generated to examine whether the quantitative data followed a normal distribution.

sNfL levels were not normally distributed; therefore, non-parametric tests were used for analyses involving this variable. Statistical significance for differences between groups was assessed via the Mann-Whitney *U* test. The Wilcoxon signed rank test was used to compare the CIDP-I group before treatment and at 5 months, whereas independent samples tests were used to compare the CIDP-I and CIDP-M groups.

Correlations between quantitative variables were assessed via Spearman's correlation coefficient.

The statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. A *p* value less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

2.6. Standard protocol approvals, registration, and patient consent

The study was approved by the bioethics committee of Vall d'Hebron University Hospital (CEIC VHIR PR(AG)429/2021).

All participants included in the study provided written informed consent after receiving a full explanation of the procedure.

3. Results

3.1. Baseline characteristics

A total of 38 patients with CIDP were included in this study, with 19 in the CIDP-I group and 19 in the CIDP-M group. Of these patients, 31.6 % were women, and the mean age at study entry was 61.8 years. The demographic and treatment data for both groups are presented in Table 1. No statistically significant differences in the baseline characteristics were found between the two groups.

The median sNfL level prior to treatment in the CIDP-I group was 23.4 pg/ml (IQR 12.4–30.7), whereas in the CIDP-M group, it was 7.7 pg/ml (IQR 6.3–15.9).

The mean duration of treatment with IVIg/SCIG in the CIDP-M group was 6.9 years (SD $\pm$ 4.8).

3.2. sNfL levels in CIDP-I patients

In the CIDP-I group, sNfL levels before starting immunomodulatory

Table 1
Baseline characteristics of CIDP patients.

Characteristic		CIDP-I (n = 19)	CIDP-M (n = 19)
Sex (n, %)	Female	4 (21.1 %)	8 (42.1 %)
	Male	15 (78.4 %)	11 (57.9 %)
Age at recruitment - years (Mean $\pm$ SD)		63.3 $\pm$ 13.5	60.1 $\pm$ 13.5
Time latency between onset and treatment - months (median/IQR)		24 (11–50)	18 (12–24)
EAN/PNS criteria (2021)	CIDP, n (%)	19 (100 %)	17 (89.5 %)
	Possible CIDP, n (%)	0	2 (10.5 %)
Clinical classification (n, %)	Typical CIDP, n (%)	8 (42.1 %)	13 (68.4 %)
	Multifocal CIDP, n (%)	6 (31.6 %)	6 (31.6 %)
	Distal CIDP, n (%)	5 (26.3 %)	0
Treatment	IVIg	16 (84.2 %)	15 (78.9 %)
	SCIG	0	4 (21.1 %)
	Prednisone	3 (15.8 %)	0
INCAT total score (median/IQR)		3 (2–5)	2 (1–3)
I-RODS centile (mean $\pm$ SD)		55.5 $\pm$ 20	66.6 $\pm$ 18.3
MRC-SS (median/IQR)		58 (54–60)	60 (56–60)
Grip strength (kPa) - right hand (mean $\pm$ SD)		62 (48)	62.7 $\pm$ 15.7
sNfL levels (pg/mL, median/IQR) [†]		23.4 (12.4–30.7)	7.7 (6.3–15.9)
sNfL percentile (median/IQR)		97 (81–99.3)	22 (4–62)
sNfL levels above the 95th percentile (n, %)		12 (63.2 %)	3 (15.8 %)
sNfL levels above the 80th percentile (n, %)		15 (78.9 %)	3 (15.8 %)

Abbreviations: CIDP-I: CIDP induction treatment cohort; CIDP-M: stable patients on maintenance immunoglobulins; SD: standard deviation; IQR: interquartile range 25th percentile–75th percentile; IVIg: intravenous immunoglobulin; SCIG: subcutaneous immunoglobulin; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS: Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale; MRC-SS: manual muscle strength according to the Medical Research Council sum score.

[†] The sNfL levels in the CIDP-I group shown in the table are those before starting immunomodulatory treatment.

treatment were above the 95th percentile for age in 63.2 % of patients and above the 80th percentile in 78.9 % of patients.

After five months of immunomodulatory treatment, sNfL levels decreased in 78.9 % of the participants. A statistically significant reduction in sNfL levels was observed in the entire cohort after 5 months of treatment (23.4 vs. 15.0; *p* = 0.001) (Fig. 1).

Clinically, only three patients showed no improvement after induction treatment. Among the patients with clinical improvement, sNfL levels decreased in 15 out of 16 patients, whereas among the three patients with no improvement, sNfL levels decreased in only one patient. There were significant differences in the degree of intrapatient sNfL reduction between the responder and non-responder groups (-9.1 pg/mL vs. $+1.2$ pg/mL; *p* = 0.033).

In the overall CIDP-I sample, the mean decrease in sNfL level was -33.7 % (SD $\pm$ 31.5). Notably, when only the 16 patients who achieved clinical improvement were considered, the average reduction was -41.2 % (SD $\pm$ 28.0).

3.3. sNfL levels in CIDP-M patients

In the CIDP-M group, sNfL levels were above the 95th percentile for age in 15.8 % of the patients. sNfL levels in the CIDP-I group before treatment were significantly different compared with those in the CIDP-M group (23.4 pg/mL vs. 7.7 pg/mL; *p* = 0.002). However, there were no significant differences in sNfL levels between the CIDP-I group after 5 months of treatment and the CIDP-M group (15.0 pg/mL vs. 7.7 pg/mL; *p* = 0.061) (Fig. 1).

3.4. Correlations of sNfL levels with clinical and neurophysiological outcomes

In the CIDP-I group prior to treatment, we observed a significant correlation between sNfL levels and the INCAT, I-RODS, and MRC-SS scores (Table 2). In contrast, these correlations were not significant in the CIDP-M group (Table 2).

Among the neurophysiological values, while a trend was observed for the CMAP amplitude of the median and peroneal nerves, only the

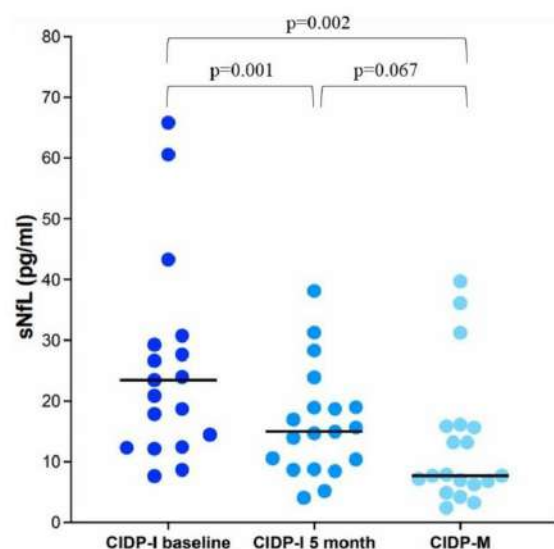


Fig. 1. Comparison of sNfL levels among three groups: CIDP-I before treatment, CIDP-I five months after treatment initiation, and CIDP-M.

Abbreviations: CIDP-I: CIDP induction treatment cohort; CIDP-M: stable patients on maintenance immunoglobulins.

Table 2

Correlation of clinical scale scores with sNfL levels in the CIPD-I group before treatment and the CIPD-M group. The results are shown as the Spearman correlation coefficient (p value).

	INCAT	I-RODS	MRC-SS	Grip strength
CIPD-I [†]	0.611 (0.007)	−0.648 (0.004)	−0.556 (0.016)	0.198 (−0.318)
CIPD-M	0.412 (0.080)	−0.197 (0.418)	0.215 (0.377)	−0.070 (0.775)

Abbreviations: CIPD-I: CIPD induction treatment cohort; CIPD-M: stable patients on maintenance immunoglobulins; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS: Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale; MRC-SS: manual muscle strength according to the Medical Research Council sum score.

[†] The sNfL levels analyzed in the CIPD-I group are those before the start of immunomodulatory treatment.

CMAP amplitude of the tibial nerve demonstrated a significant correlation with sNfL levels. A significant correlation was also found when all four nerves were averaged (Table 3).

4. Discussion

This prospective study highlights the utility of sNfL levels across various domains, particularly its correlation with disease activity at diagnosis and its effectiveness as a biomarker for evaluating therapeutic response.

We found that sNfL levels were increased above the 95th percentile in nearly two-thirds of treatment-naïve patients. These findings differ from those of a previous study, which reported that only 34 % of treatment-naïve patients had sNfL levels above the 95th percentile [7]. Furthermore, nearly 80 % of the treatment-naïve CIPD patients in our cohort exhibited increased sNfL levels when the 80th percentile was used as the cut-off.

In the CIPD-M group, nearly 85 % of the sNfL levels were within the normal range (<95th percentile). This stark contrast with the CIPD-I group supports the hypothesis that sNfL levels are increased in patients prior to treatment initiation (indicating active disease) but tend to normalize in the majority of patients following immunomodulatory therapy. Therefore, patients who remain on maintenance therapy and do not experience progression of their disability are expected to have sNfL levels similar to those of the healthy population, as previously reported by Luigetti et al. [21]

Importantly, our cohort demonstrated a significant decrease in sNfL levels after treatment, with the responder group showing an average reduction of 41.2 %. The percentage of reduction has not been reported in previous studies, and we believe it is relevant for guiding clinical practice in terms of the expected decrease in sNfL levels. This finding is particularly significant given the limited paraclinical tools available for accurately monitoring disease activity in clinical settings for patients with CIPD. Moreover, in our cohort of treatment-naïve CIPD patients, only 3 patients did not respond to the initiated treatment, which is consistent with the typical proportions of non-responders in CIPD patients [22]. We observed that in non-responder subgroup, the change in

sNfL levels significantly differed from that in the responder subgroup. Given these findings, it is important to emphasize that sNfL levels may serve as a valuable biomarker of therapeutic response, helping to guide treatment decisions. This perspective could represent a paradigm shift in the management of CIPD, with a focus on the use of sNfL levels to inform clinical decision-making.

Additionally, greater sNfL levels correlated with greater degrees of disability, as measured by the I-RODS, INCAT, and MRC-SS scales, in treatment-naïve patients. In contrast, no correlation was observed in patients undergoing chronic treatment, likely due to the chronic sequelae of deficits that do not reflect active axonal damage. Therefore, in our sample, sNfL levels serve as a biomarker of disability at disease onset.

Finally, sNfL levels correlated with the distal CMAP amplitude in treatment-naïve patients, with only one previous study reporting similar findings [7]. In contrast, another study, which included only 10 patients, reported no correlation [12]. Although the distal CMAP amplitude is not the most reliable marker of acute axonal damage, as demyelination itself can cause a reduction in amplitude, a previous study indicated that the distal CMAP amplitude can serve as an indirect marker of axonal damage and is correlated with the degree of disability [23]. Therefore, our data suggest that the observed correlation between sNfL levels and distal CMAP amplitude may be a consequence of axonal damage.

One of the major limitations of our study is the small sample size. Given that CIPD is a rare condition, conducting larger single-center studies is challenging. However, given the limited sample size of our study, it is imperative to validate the findings in a larger multicenter cohort. Further limitations include the heterogeneity of the cohort, the limited follow-up period for sNfL measurements (5 months) and the lack of a clear electrophysiological marker for axonal loss. Addressing these factors in future studies will help strengthen the evidence for sNfL as a biomarker in patients with CIPD.

5. Conclusions

The significant reduction in sNfL levels among treatment responders and the correlation of greater sNfL levels with greater degree of disability emphasize the utility of sNfL as a marker of both disease activity and response to therapy. These findings suggest that sNfL could enhance clinical decision-making and improve management strategies for patients with CIPD. While larger multicentric studies are warranted, the potential utility of sNfL, as demonstrated in our research, supports its incorporation into clinical practice and, if validated in larger cohorts, in clinical practice guidelines.

Study funding

The authors declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article from CSL Behring España. CSL Behring España had no other role in this manuscript.

CRediT authorship contribution statement

A. Llauredó: Writing – original draft, Visualization, Validation, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **C. García-Carmona:** Resources, Methodology, Investigation, Data curation. **J.L. Restrepo-Vera:** Software, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **J. Alemañ:** Methodology, Investigation, Data curation. **M. Salvadó:** Methodology, Investigation, Data curation. **D. Sanchez-Tejerina:** Supervision, Resources, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **J. Sotoca:** Methodology, Investigation, Data curation. **J.L. Seoane:** Methodology, Investigation. **E. Lainez:** Methodology, Investigation, Funding acquisition. **M. Gratacós-Viñola:** Supervision, Software, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **J.M. Vidal-Taboada:** Validation,

Table 3

Correlation between distal CMAP amplitude and initial sNfL levels in the CIPD-I group before treatment. The results are shown as the Spearman correlation coefficient (p value).

	Median	Ulnar	Peroneal	Tibial	Average of 4 CMAP
Distal CMAP amplitude (mean ± SD)	6.4 ± 3.4	5.9 ± 2.9	1.7 ± 2.0	1.4 ± 2.1	3.9 ± 2.0
Spearman correlation coefficient (p value)	−0.405 (0.096)	−0.178 (0.481)	−0.446 (0.064)	−0.532 (0.023)	−0.481 (0.043)

Abbreviations: CMAP: compound muscle action potential.

Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **N. Fissolo:** Software, Resources, Project administration, Data curation, Conceptualization. **M. Comabella:** Software, Methodology, Conceptualization. **N. Raguier:** Writing – original draft, Validation, Resources, Methodology, Data curation. **R. Juntas-Morales:** Writing – original draft, Validation, Resources, Methodology, Data curation, Project administration, Funding acquisition, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors report no disclosures relevant to the manuscript.

Acknowledgment

We are very grateful to all of the patients who agreed to take part in this project.

We are very grateful CSL Behring España for their financial support in making this research project possible.

Data availability

Anonymized data from this study will be shared at the request of any qualified investigator.

References

- [1] C. Bunschoten, B.G. Jacobs, P.Y.K. Van den Bergh, D.R. Comblath, P.A. van Doorn, Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Lancet Neurol.* 18 (8) (2019) 784–794, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9).
- [2] L. Querol, J. Devaux, R. Rojas-García, I. Illa, Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications, *Nat. Rev. Neurol.* 13 (9) (2017) 533–547, <https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2017.84>.
- [3] J.A. Allen, I.S.J. Merkies, R.A. Lewis, Monitoring clinical course and treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during routine care: a review of clinical and laboratory assessment measures, *JAMA Neurol.* 77 (9) (2020) 1159–1166, <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2020.0781>.
- [4] J.A. Allen, F. Eftimov, L. Querol, Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice, *Expert. Rev. Neurother.* 21 (7) (2021) 805–816, <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1944104>.
- [5] L. Gaetani, K. Blennow, P. Calabresi, M. Di Filippo, L. Parmetti, H. Zetterberg, Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90 (8) (2019) 870–881, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320106>.
- [6] S. Mariotto, A. Farinazzo, R. Magliozzi, D. Alberti, S. Monaco, S. Ferrari, Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies, *J. Peripher. Nerv. Syst.* 23 (3) (2018) 174–177, <https://doi.org/10.1111/JNS.12279>.
- [7] G.G.A. van Lieverloo, L. Wieske, C. Verhamme, et al., Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *J. Peripher. Nerv. Syst.* 24 (2) (2019) 187–194, <https://doi.org/10.1111/JNS.12319>.
- [8] J. Godelaine, M. De Schaepdryver, X. Bossuyt, P. Van Damme, K.G. Claeys, K. Poesen, Prognostic value of neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Brain Commun.* 3 (1) (2021), <https://doi.org/10.1093/BRAINCOMMS/FCAB018>.
- [9] I. Knezevic, K. Samuelsson, A. Finn, et al., Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies, *Eur. J. Neurol.* 29 (9) (2022) 2810–2822, <https://doi.org/10.1111/ENE.15428>.
- [10] T. Hayashi, T. Nukui, J.L. Piao, et al., Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Brain Behav.* 11 (5) (2021), <https://doi.org/10.1002/BRB3.2084>.
- [11] L.S. Kodali, A.M. Witt, B.S. Pedersen, M.M. Aagaard, T. Dysgaard, Prognostic value of neurofilament light in blood in patients with polyneuropathy: a systematic review, *J. Peripher. Nerv. Syst.* 29 (1) (2024) 17–27, <https://doi.org/10.1111/JNS.12608>.
- [12] M. Kapoor, A. Carr, M. Foiani, et al., Association of plasma neurofilament light chain with disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Eur. J. Neurol.* 29 (11) (2022) 3347–3357, <https://doi.org/10.1111/ENE.15496>.
- [13] P.Y.K. Van den Bergh, P.A. van Doorn, R.D.M. Hadden, 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, *Eur. J. Neurol.* 28 (11) (2021) 3556–3583, <https://doi.org/10.1111/ENE.14959>.
- [14] K.C. Gorson, I.N. Van Schaik, I.S.J. Merkies, et al., Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice, *J. Peripher. Nerv. Syst.* 15 (4) (2010) 326–333, <https://doi.org/10.1111/J.1529-8027.2010.00284.X>.
- [15] P. Benkert, S. Meier, S. Schaedelin, et al., Serum neurofilament light chain for individual prognostic of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study, *Lancet Neurol.* 21 (3) (2022) 246–257, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00009-6).
- [16] N. Fissolo, P. Benkert, J. Sastre-Garriga, et al., Serum biomarker levels predict disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 95 (5) (2024) 410–418, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-332251>.
- [17] R. Hughes, F. MedSci, S. Bensa, et al., Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Ann. Neurol.* 50 (2) (2001) 195–201, <https://doi.org/10.1002/ANA.1088>.
- [18] S.I. Van Nes, E.K. Vanhoutte, P.A. Van Doorn, et al., Rasch-built overall disability scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies, *Neurology* 76 (4) (2011) 337–345, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182088248>.
- [19] E.K. Vanhoutte, N. Latov, C. Deng, et al., Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG-the ICE study, *Eur. J. Neurol.* 20 (5) (2013) 748–755, <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2012.03851.X>.
- [20] E.K. Vanhoutte, C.G. Faber, S.I. Van Nes, et al., Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses, *Brain* 135 (Pt 5) (2012) 1639–1649, <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWR318>.
- [21] M. Luigi, G. Primiano, V. Basile, et al., Serum Neurofilament and free light chain levels in patients undergoing treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Int. J. Mol. Sci.* 25 (2) (2024), <https://doi.org/10.3390/IJMS25021254>.
- [22] P.E. Doneddu, D. Cocito, F. Manganelli, et al., Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP database, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90 (2) (2019) 125–132, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318714>.
- [23] T. Gräter, J. Motte, Y. Bulut, et al., Axonal damage determines clinical disability in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a prospective cohort study of different CIDP subtypes and disease stages, *Eur. J. Neurol.* 29 (2) (2022) 583–592, <https://doi.org/10.1111/ENE.15156>.

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

La presente tesis doctoral está compuesta por tres estudios que comparten un objetivo final común: identificar biomarcadores útiles para la monitorización de la respuesta terapéutica de la CIDP.

Dado que la metodología de cada uno de los estudios es diferente, los resultados se expondrán por orden, referenciando a cada uno de los artículos en concreto.

El objetivo del primer estudio fue determinar la utilidad de 3 test de marcha para la monitorización de la respuesta terapéutica en la CIDP: Timed Up and Go (TUG), 10-Meter Walk Test (10MWT), i 30-Second Chair Stand (30SCS). Se incluyeron un total de 20 pacientes con CIDP activa en que se iniciaba tratamiento inmunomodulador como terapia de inducción. El seguimiento clínico se realizó cada dos meses.

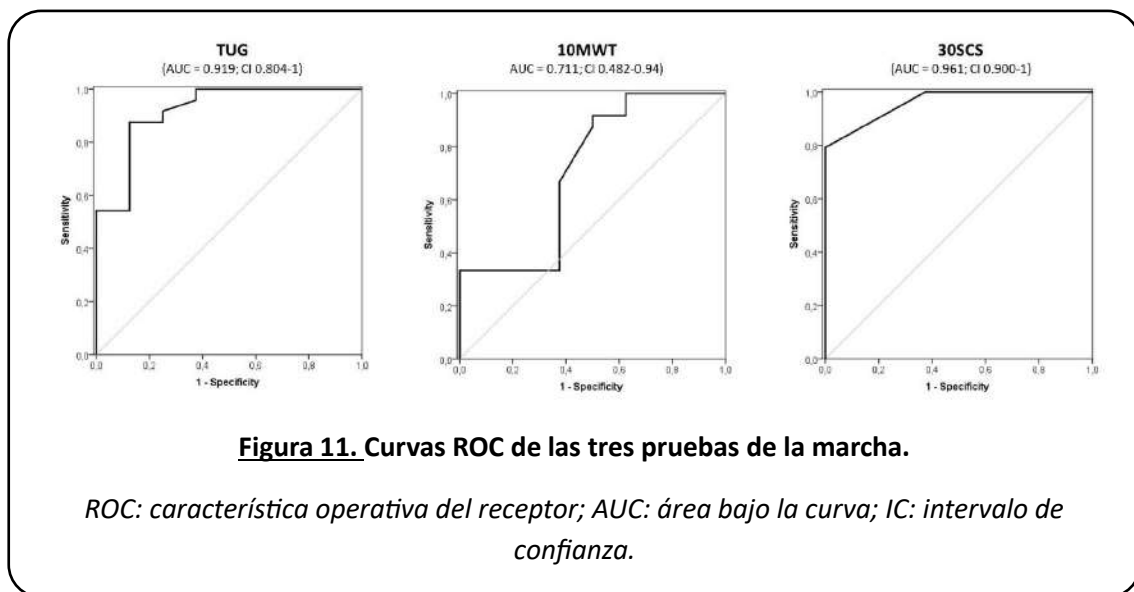
En nuestro estudio, la mejoría clínica se correlacionó con la mejoría en los tres test de marcha previamente mencionados (Tabla 9). En los pacientes que mostraron mejoría clínica durante el seguimiento, se observó una reducción media de 4,8 segundos en el TUG, de 2,6 segundos en el 10MWT y un incremento de 3 repeticiones en el 30SCS.

Tabla 9. Variabilidad de cada escala (media y error estándar) diferenciando según la mejoría clínica.

	Mejoría clínica		<i>p-valor</i>
	No	Si	
TUG (segundos)	+1,5 (2,2)	-4,8 (7,3)	0,025
10MWT (segundos)	+1,1 (3)	-2,6 (4,5)	0,039
30SCS (rep)	-1 (1,3)	+2,5 (2,8)	0,002

Posteriormente, determinamos en nuestra muestra de pacientes la DMCI de cada uno de los test estudiados. Optamos por utilizar el enfoque de análisis mediante *la curva de características operativas del receptor (ROC)*, previamente descrito como método basado en anclas para evaluar la DMCI(63). El concepto de DMCI, según este enfoque, hace referencia al valor de cambio que optimiza la sensibilidad y especificidad para una respuesta positiva. Seleccionamos, por tanto, el punto de corte en cada escala que ofrecía la mejor combinación de sensibilidad y especificidad para detectar cambios en el estado clínico.

El análisis mediante curvas ROC (Figura 11) demostró que los tres test de marcha evaluados son capaces de detectar de manera fiable la mejoría clínica tras el inicio del tratamiento en pacientes con CIDP. No obstante, destacan particularmente el TUG (AUC = 0.919; IC 0.804–1) y el 30SCS (AUC = 0.961; IC 0.900–1).



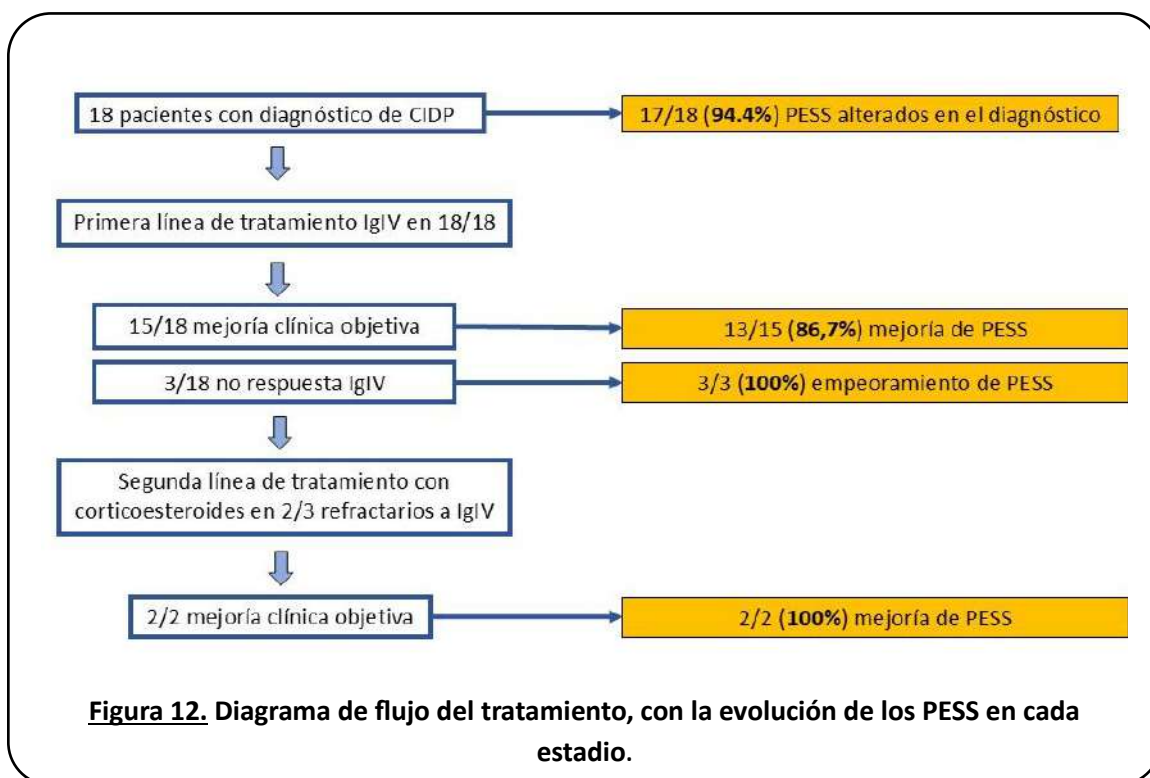
Estableciendo un punto de corte (DMCI) de 1 segundo para el TUG y 1 repetición para el 30SCS; la sensibilidad era de 82.6% y 78.3%, y la especificidad era de 87.5% y 100% respectivamente (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis de sensibilidad y especificidad de los 3 test estudiados

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
TUG	≤1 segundo	82,6%	87,5%
10MWT	≤1 segundo	52,2%	62,5%
30SCS	≥1 segundo	78,3%	100%

El segundo estudio tuvo como objetivo determinar la utilidad de los PESS en la monitorización de la respuesta terapéutica en la CIDP. Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes con CIDP entre 2018 y 2023. Los PESS se realizaron en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento tras el inicio del tratamiento inmunomodulador. Los criterios de mejoría en los PESS (establecidos según el protocolo previo del laboratorio de neurofisiología) fueron: 1) disminución de al menos 2 ms en la latencia de las respuestas P37 o N20, y/o 2) aparición de una respuesta cortical previamente ausente.

Se incluyeron un total de 18 pacientes. En 17 de ellos (94,4 %), los PESS eran patológicos antes del inicio del tratamiento inmunomodulador. Entre los 17 pacientes que presentaron mejoría clínica tras el tratamiento (de primera o segunda línea), se observó mejoría en los PESS en 15 casos (88,2 %). En 3 de los 18 pacientes, los PESS se normalizaron. Se observó un empeoramiento de los PESS en los tres pacientes que no respondieron al tratamiento de primera línea con IgIV. En la Figura 12 se muestra el diagrama de flujo del tratamiento, con la evolución de los PESS en cada estadio.

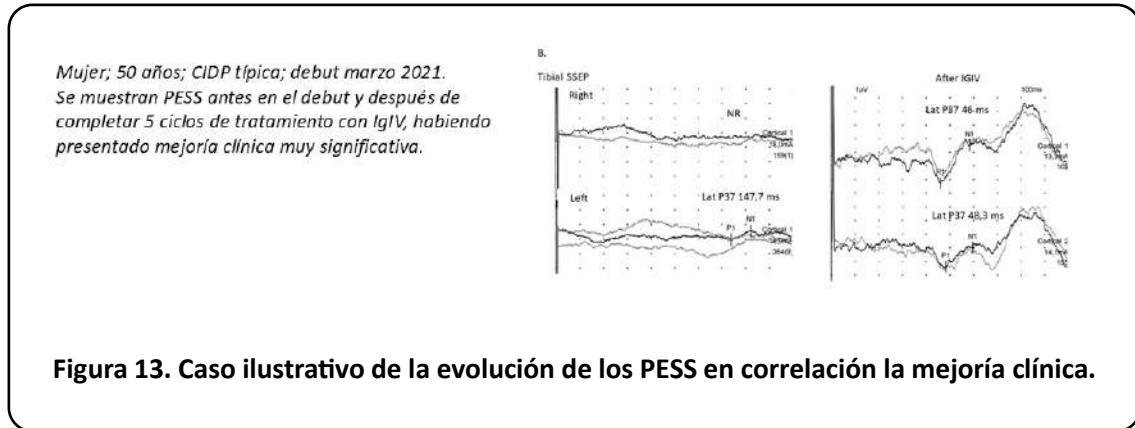


Al final del estudio realizamos un análisis mediante *test de Fisher* (Tabla 11) que mostró una asociación significativa entre la mejoría clínica y la mejoría en los PESS ($p = 0,009$). En nuestra muestra, los PESS tuvieron una sensibilidad del 88,2 % y una especificidad del 100 % para detectar la mejoría clínica.

Tabla 11. Análisis de sensibilidad y especificidad de los PESS para la monitorización de la mejoría clínica de la CIDP

	Mejoría clínica n=17	Sin mejoría clínica n=3	p-valor
Mejoría PESS; n (%)	15 (88,2%)	0 (0%)	0,009
No mejoría PESS; n (%)	2 (11.8%)	3 (100%)	

En la En la figura 13 se muestra un caso ilustrativo de la evolución de los PESS en correlación la mejoría clínica.



El tercer estudio tuvo como objetivo investigar la utilidad de los sNfL como marcador de discapacidad y respuesta al tratamiento inmunomodulador en pacientes con CIDP.

Se incluyeron de forma prospectiva a 38 pacientes con CIDP: 19 pacientes sin tratamiento previo (CIDP-I), evaluados antes y después del inicio de la terapia inmunomoduladora de inducción, y 19 pacientes estables en tratamiento de mantenimiento con inmunoglobulinas (CIDP-M).

La media de sNfL (pg/mL) fue mayor en los pacientes CIDP-I que en los CIDP-M (23,4 vs. 7,7; $p = 0,002$). Asimismo, se observó una reducción significativa en los niveles de sNfL en los pacientes CIDP-I tras cinco meses de tratamiento inmunomodulador (23,4 vs. 15,0; $p = 0,001$). En la figura 14 se muestran los resultados.

En el grupo CIDP-I, los niveles de sNfL antes de iniciar el tratamiento estaban por encima del percentil 95 (para la edad e IMC) en el 63,2% de los pacientes y por encima del percentil 80 en el 78,9%.

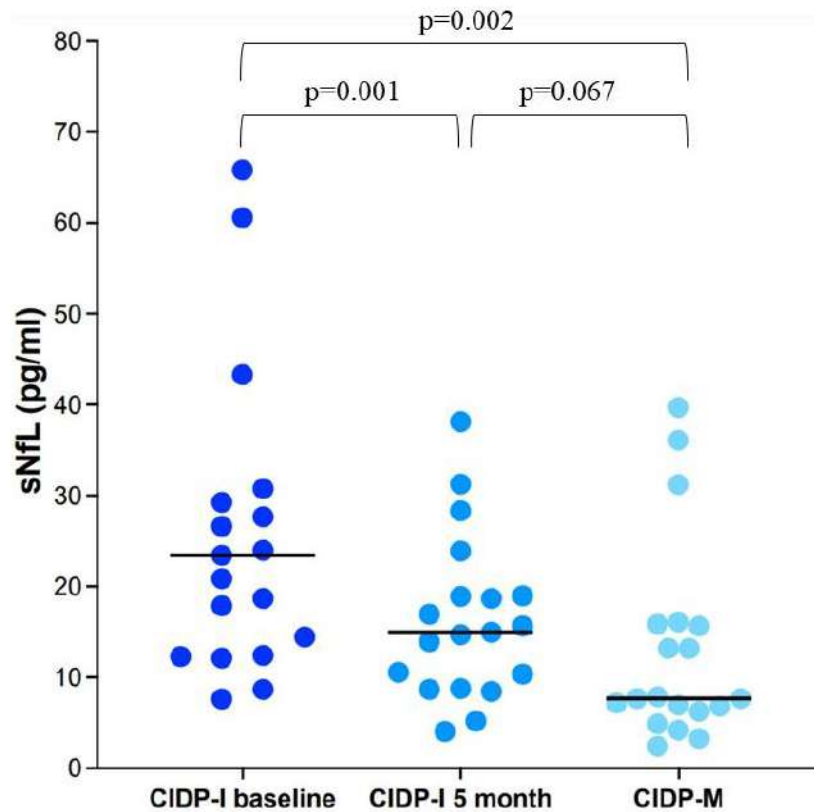


Figura 14. Comparación de los niveles de sNfL entre tres grupos: CIDP-I antes del tratamiento, CIDP-I cinco meses después del inicio del tratamiento y CIDP-M.

Después de cinco meses de tratamiento, los niveles de sNfL disminuyeron en el 78,9% de los participantes. Se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles de sNfL tras cinco meses de tratamiento (23,4 vs. 15,0; $p = 0,001$).

En la Tabla 12, se muestra caso por caso la evolución de los niveles de sNfL y se correlaciona con la mejoría clínica.

Tabla 12. Niveles de sNfL en la cohorte CIDP-I, antes y después del inicio del tratamiento, correlacionando con la mejoría clínica

Caso	Mejoría clínica	sNfL pre-tratamiento	Percentil sNfL inicio	sNfL 5 meses	Diferencia niveles sNfL	% de reducción de sNfL
1	SI	17,87	93,00	8,45	-9,42	-52,71
2	NO	14,45	78,00	15,65	1,2	8,30
3	NO	12,43	8,50	14,96	2,53	20,35
4	SI	7,63	47,00	4,06	-3,57	-46,78
5	SI	23,96	99,50	13,94	-10,02	-41,81
6	NO	20,86	99,10	18,68	-2,18	-10,45
7	SI	18,68	98,60	5,18	-13,5	-72,26
8	SI	12,29	81,00	8,67	-3,62	-29,45
9	SI	12,12	81,00	10,36	-1,76	-14,52
10	SI	26,62	99,10	18,97	-7,65	-28,73
11	SI	27,66	98,00	31,26	3,6	13,01
12	SI	60,58	99,84	38,14	-22,44	-37,04
13	SI	8,76	8,50	8,68	-0,08	-0,92
14	SI	23,44	95,00	14,69	-8,75	-37,32
15	SI	29,26	97,20	10,57	-18,69	-63,87
16	SI	43,29	99,30	16,95	-26,34	-60,84
17	SI	434,42	99,90	28,32	-406,1	-93,48
18	SI	65,83	99,60	18,9	-46,93	-71,28
19	SI	30,75	92,50	23,88	-6,87	-22,34

*Percentil sNfL: ajustado por edad e índice de masa corporal de población de referencia validada(130)

Como se puede observar, clínicamente solo tres pacientes no mostraron mejoría tras el tratamiento de inducción. Entre los pacientes que sí mejoraron clínicamente, los niveles de sNfL disminuyeron en 15 de 16 pacientes, mientras que, en los tres pacientes sin mejoría, los niveles de sNfL disminuyeron únicamente en uno. Se encontraron diferencias significativas en el grado de reducción intraindividual de sNfL entre los grupos de respondedores y no respondedores (-9,1 pg/mL vs. +1,2 pg/mL; $p = 0,033$). En la muestra total de pacientes CIDP-I, la disminución media en los niveles de sNfL fue del 33,7 % (DE $\pm 31,5$).

El otro objetivo del estudio fue determinar si existía correlación entre los niveles de sNfL y el grado de discapacidad. En el grupo CIDP-I (previo a inicio de tratamiento), se observó una correlación significativa entre los niveles de sNfL y las puntuaciones en las escalas INCAT, I-RODS y MRC-SS (Tabla 13). En cambio, estas correlaciones no fueron significativas en el grupo CIDP-M.

Tabla 13. Correlación entre las puntuaciones en las escalas clínicas y los niveles de sNfL en el grupo CIDP-I antes del tratamiento y en el grupo CIDP-M.
Los resultados se expresan como *coeficiente de correlación de Spearman (p-valor)*.

	INCAT	I-RODS	MRC-SS	Grip strength
CIDP-I	0,611 (0,007)	-0,648 (0,004)	-0,556 (0,016)	0,198 (-0,318)
CIDP-M	0,412 (0,080)	-0,197 (0,418)	0,215 (0,377)	-0,070 (0,775)

Finalmente, en el grupo CIDP-I, se analizó la correlación entre los niveles de sNfL y la amplitud de los CMAP distales, como marcador indirecto de daño axonal. Solo el CMAP del nervio tibial mostró una correlación significativa con los niveles de sNfL, observándose una tendencia en el CMAP de los nervios mediano y peroneo. Además, se encontró una correlación significativa al promediar los valores del CMAP de los cuatro nervios (Tabla 14).

Tabla 14. Correlación entre la amplitud distal del CMAP y los niveles iniciales de sNfL en el grupo CIDP-I antes del tratamiento.
Los resultados se expresan como *coeficiente de correlación de Spearman (p-valor)*.

	Mediano	Cubital	Peroneo	Tibial	Media de los 4 CMAP
Amplitud distal del CMAP (media ± DE)	6,4 ±3,4	5,9 ±2,9	1,7 ±2,0	1,4 ±2,1	3,9 ±2,0
Coeficiente de correlación de Spearman (p-valor)	-0,405 (0,096)	-0,178 (0,481)	-0,446 (0,064)	-0,532 (0,023)	-0,481 (0,043)

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

La presente tesis propone un enfoque práctico y en tres niveles de abordaje para la monitorización objetiva de la respuesta terapéutica en la CIDP. Debido a la naturaleza de esta enfermedad, con una presentación clínica heterogénea y mecanismo fisiopatológico diverso un abordaje mediante diversos biomarcadores permite una mayor solidez para el seguimiento.

A continuación, discutimos las cuestiones más relevantes que se derivan de cada uno de los estudio.

En relación al primer artículo sobre el estudio de los test de marcha en CIDP, el presente trabajo es el primero en analizar la utilidad de diferentes test de marcha en la monitorización de la CIDP. Los resultados han mostrado que los tres test evaluados se correlacionan estadísticamente con la evolución clínica, y pueden ser de utilidad para el seguimiento de los pacientes dado que permiten una medida objetiva y reproducible.

Además, en nuestra muestra de pacientes hemos determinado la DMCI para cada una de las escalas. Mencionar que en el caso del TUG (-1 segundo) y en el 30SCS (+1 repetición) se logró una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de mejoría. Estos dos test requieren de muy poco espacio y tiempo para su realización, por lo que se pueden implementar fácilmente en la consulta de neurología.

Cuando comparamos los test TUG y 10MWT, se puede observar que el TUG ha mostrado una mayor sensibilidad y especificidad que el 10MWT. Creemos que es debido a que el TUG evalúa de forma más completa los déficits funcionales, lo cual resulta especialmente relevante en la CIDP, donde la alteración de la marcha es multifactorial. Por otro lado, el test 30SCS también ha demostrado ser sensible y específico, destacando por su facilidad de reproducción, y al tratarse de una medida en valores absolutos, permite un seguimiento más sencillo.

Como dato de interés, respecto al test TUG, nuestros datos se asemejan a los observados en el estudio ADHERE+ recientemente publicado, en que los pacientes que presentaban mejoría clínica se observó una disminución media de 6,1 segundos, mientras que en nuestro estudio fue de 4,8 segundos.

Asimismo, creemos que la realización combinada del test TUG y 30SCS puede aportar más información y seguridad en la respuesta que una sola escala por separado.

Referente al trabajo de los PESS en CIDP, en nuestra cohorte hemos identificado un alto porcentaje (93,3 %) de pacientes que tienen los PESS alterados en el diagnóstico. Nuestros datos son consistentes con los de cohortes previamente publicadas, que reportan una sensibilidad variable entre el 38 % y el 100 % en pacientes con CIDP(90–93). Los PESS se habían considerado un criterio de apoyo para al diagnóstico en las guías de CIDP del 2010 (*2010 EFNS/PNS* (131)), no obstante, no se han incluido en las nuevas guías de 2021 (*2021 EAN/PNS*) debido a la ausencia de estudios amplios que demuestren su utilidad. En nuestro estudio, la alteración de los PESS en un porcentaje muy significativo de pacientes apoya su utilidad como herramienta diagnóstica, demostrando la afectación del segmento sensitivo proximal del sistema nervioso periférico.

Como objetivo de la tesis doctoral, hemos demostrado la utilidad de los PESS para monitorizar la mejoría clínica. Previo a nuestro trabajo, solo se habían descrito su utilidad en dos casos aislados de pacientes con neuropatías inmunomediadas crónicas con afectación radicular predominante: un paciente con una variante focal lumbosacra de CIDP(94) y otro con polirradiculopatía inflamatoria sensitiva crónica (CISP)(95). Así pues, proponemos los PESS como una herramienta útil para monitorizar la mejoría tras el inicio del tratamiento, respaldado por varios factores. Los PESS proporcionan información relevante sobre el segmento proximal de los nervios y sobre las raíces sensitivas, de forma análoga a la que ofrecen las ondas F en la vía motora. La importancia del compromiso radicular en la CIDP está bien establecida, como lo

demuestra el engrosamiento de dichos segmentos observado en neuroimagen mediante ecografía o resonancia magnética(97), así como el aumento de proteínas en el LCR(132), indicativo de inflamación radicular, y también el recientemente descrito aumento de esfingomielina en LCR de CIDP como resultado de la degradación de mielina a nivel radicular(113).

La mejoría en los signos inflamatorios a nivel nervioso proximal y/o radicular puede traducirse en una mejoría de los PESS, sin que esta necesariamente se refleje en los estudios de conducción sensitiva convencionales. Además, es frecuente que, si se produce una pérdida axonal en el segmento distal de los nervios sensitivos, será difícil que los potenciales de acción sensitivos puedan recuperarse, lo cual refuerza aún más la utilidad de los PESS como marcador de respuesta precoz al tratamiento.

Finalmente, el estudio de los sNfL en la CIDP respalda la utilidad de este biomarcador, siendo principalmente útil en la monitorización de la respuesta terapéutica y en la correlación con la gravedad clínica.

Dentro del grupo de pacientes que recibían terapia de inducción, se observó una disminución significativa de los niveles de sNfL tras el tratamiento, con una reducción media del 33,7%. Asimismo, se demostró una diferencia significativa en la evolución de los niveles entre el grupo de respondedores al tratamiento (-9,1 pg/mL) y no respondedores (+1,2 pg/mL), siendo estas diferencias significativas ($p=0,033$). Estos datos son muy relevantes ya que posicionan a los sNfL como biomarcador fiable de respuesta terapéutica.

De forma concordante a nuestro estudio, Kapoor et al. (110) también demostraron una reducción significativa de los niveles plasmáticos de NfL tras la terapia de inducción. Asimismo, datos preliminares (presentados en el congreso de la *Peripheral Nerve Society 2025*) del ensayo clínico NCT04658472, que evalúa la eficacia de riliprubart en CIDP, muestran también una

reducción media del 30% en los niveles de sNfL tras seis meses de tratamiento, así como una correlación directa entre la magnitud de la mejoría clínica y el porcentaje de disminución de sNfL (133). Este es el primer estudio en CIDP que utiliza los sNfL como biomarcador de respuesta terapéutica.

Dado que, a día de hoy, no existen estudios multicéntricos prospectivos evaluando la utilidad de los sNfL, la consistencia entre los diferentes trabajos presentados refuerza la validez de este biomarcador para la monitorización de la respuesta terapéutica en la CIDP. La validación del uso de los sNfL adquiere especial relevancia debido a la escasez de herramientas paraclínicas disponibles actualmente para monitorizar con precisión la actividad de la enfermedad en la práctica clínica.

Además, nuestro estudio demostró una correlación entre niveles más elevados de sNfL y un mayor grado de discapacidad, medido mediante las escalas I-RODS, INCAT y MRC-SS, en los pacientes previo al tratamiento. Esto respalda la hipótesis de que los niveles de sNfL se correlacionan con la actividad de la enfermedad y el grado de daño neuropático.

Finalmente, los niveles de sNfL también se correlacionaron con la amplitud del CMAP distal en el promedio de los 4 nervios motores. Solo un estudio previo ha reportado hallazgos similares(107). La amplitud del CMAP distal puede actuar como un marcador indirecto del daño axonal y se ha correlacionado con el grado de discapacidad a largo plazo(134). Por tanto, nuestros datos sugieren que la correlación observada entre los niveles de sNfL y la amplitud del CMAP distal podría ser consecuencia del daño axonal. Datos recientes apoyan que en la CIDP el daño axonal es mucho más temprano del que se creía inicialmente y por lo tanto los sNfL pueden ser un marcador sensible incluso en estadios iniciales de la enfermedad(135,136).

6.1. Limitaciones

Como principales limitaciones de nuestro estudio son el pequeño tamaño muestral y el diseño unicéntrico. Dado que la CIDP tiene una baja incidencia, la identificación de nuevos pacientes a lo largo de aproximadamente 3 años que ha durado el reclutamiento no ha permitido la inclusión de más casos. Asimismo, es necesario la demostración de nuestros resultados en cohortes multicéntricas para eliminar el sesgo en el diagnóstico y manejo de la patología que implica hacer el estudio en un solo centro.

Por otro lado, también queremos destacar la naturaleza retrospectiva del estudio de los PESS. Si bien, existe una colaboración estrecha entre la unidad de neuromuscular y el servicio de neurofisiología y antes de iniciar nuestro estudio se acordó un protocolo de seguimiento neurofisiológico para todos los pacientes, no ha sido posible la coordinación exacta para la realizar las exploraciones de seguimiento y se decidió hacer un análisis retrospectivo, que además permitió también el reclutamiento de pacientes anteriores a 2021.

6.2. Relevancia y aplicabilidad de los hallazgos

Los biomarcadores identificados en los tres estudios suponen herramientas simples y fáciles de implementar en la práctica clínica, si se disponen los recursos adecuados.

A nivel clínico, la integración del TUG y el 30SCS dentro de la práctica clínica habitual, puede mejorar el seguimiento de los pacientes, habiendo demostrado en nuestro estudio una correcta capacidad discriminativa.

Respecto a los PESS, en nuestro centro se incluye su estudio dentro del protocolo de seguimiento neurofisiológico de la CIDP, y en nuestra cohorte se asocian con la mejoría clínica en un elevado porcentaje de casos.

En tercer lugar, de forma progresiva se está estandarizando el uso de los sNfL para diferentes enfermedades neurológicas en la práctica clínica habitual. Nuestro estudio apoya su uso en la CIDP, como biomarcador fiable y reproducible de respuesta al tratamiento.

Dada la aparición cada vez de más terapias y con mecanismo de acción más selectivo, disponer de estas herramientas en la práctica clínica habitual será de gran utilidad para favorecer una medicina más personalizada.

7. CONCLUSIONES

1. Los test de marcha Timed Up and Go Test y 30-Second Chair Stand han demostrado su utilidad para el seguimiento clínico de los pacientes con CIDP tras el inicio del tratamiento inmunomodulador. La identificación de la DMCI para cada una de estas escalas permite una monitorización del cambio clínico con elevada sensibilidad y especificidad. Por otro lado, el 10-Meter Walk Test no ha demostrado la misma precisión, y consecuentemente no se considera de tanta utilidad.
2. Los potenciales evocados somatosensoriales han demostrado ser una herramienta sensible al cambio en nuestra cohorte de pacientes, demostrando por primera vez su utilidad como herramienta neurofisiológica para la monitorización de la respuesta terapéutica, en ausencia de otros parámetros que permitan una monitorización electrofisiológica de la CIDP.
3. Los neurofilamentos de cadena ligera en suero son un biomarcador preciso de respuesta terapéutica, y se correlacionan con la severidad del cuadro clínico y el grado de daño axonal definido por la amplitud del CMAP distal.
4. El uso de los diferentes biomarcadores mencionados en la práctica clínica habitual puede permitir avanzar hacia una medicina personalizada en la CIDP, y favorecer un abordaje en múltiples niveles de la enfermedad.

8. LINEAS DE FUTURO

A pesar de los avances recientes, la monitorización precisa de la actividad de la enfermedad y la optimización de las estrategias terapéuticas siguen siendo áreas con importantes necesidades clínicas no cubiertas. En este contexto, surgen diversas líneas de investigación que podrían transformar el abordaje clínico de la CIDP en los próximos años:

- **Cohorte prospectiva multicéntrica:** validar los resultados de nuestros estudios en una cohorte multicéntrica que recoja de forma estandarizada y prospectiva datos clínicos, muestras biológicas y estudios neurofisiológicos. Recientemente un grupo de neurólogos dedicados a las neuropatías autoinmunes hemos creado la RED ESPAÑOLA DE NEUROPATÍAS AUTOINMUNES, una iniciativa nacional destinada a transformar el conocimiento y la atención de las neuropatías autoinmunes y en especial foco en la CIDP. Esta red de unidades de neuromuscular permitirá el reclutamiento de pacientes a nivel multicéntrico.
- **Nuevos biomarcadores en suero:** el objetivo fundamental es la búsqueda de biomarcadores séricos específicos y sensibles en CIDP para mejorar el diagnóstico y el seguimiento evolutivo de los pacientes. Gracias a la disponibilidad de muestras séricas recogidas de forma prospectiva durante los años de desarrollo de esta tesis, se está llevando a cabo el análisis de nuevos biomarcadores, entre los que destacan NCAM, GFAP y esfingomielina. El desarrollo de biomarcadores adicionales a los sNfL es crucial por dos motivos: 1. Desde el punto de vista diagnóstico, los sNfL no permiten distinguir adecuadamente la CIDP de otras neuropatías o enfermedades neuromusculares. 2. Aunque los sNfL son un marcador sólido de daño axonal, sigue existiendo la necesidad de identificar un biomarcador específico del daño mielínico.
- **Panel integrado de biomarcadores:** Dado que la CIDP representa un espectro heterogéneo de enfermedades con mecanismos inmunopatológicos diversos, es poco probable que un único biomarcador sea suficiente para captar la complejidad del proceso patológico. Por este motivo, una línea de futuro esencial consiste en el diseño y validación de paneles integrados de biomarcadores, que combinen la integración de múltiples biomarcadores en modelos

algorítmicos permitirían aumentar la sensibilidad y especificidad para detectar cambios en la actividad de la enfermedad y predecir la respuesta al tratamiento. Además, estos paneles podrían utilizarse como herramientas de estratificación pronóstica, permitiendo una selección terapéutica más personalizada. Esta aproximación integradora podría beneficiarse también del uso de inteligencia artificial para desarrollar modelos predictivos basados en la combinación de biomarcadores.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2019 [cited 2025 May 23];52(3–4):161–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669140/>
2. KUSUMI M, NAKASHIMA K, NAKAYAMA H, TAKAHASHI K. Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1995 [cited 2025 May 23];49(3):169–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8612191/>
3. Hafsteinsdottir B, Olafsson E. Incidence and Natural History of Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Population-Based Study in Iceland. *Eur Neurol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 May 23];75(5–6):263–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211228/>
4. Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 May 23];21(1):28–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23679015/>
5. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Dec 22];90(9):981–7. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/90/9/981>
6. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Feb 24];90(9):981–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992333/>

7. Van den Bergh PYK, Rajabally YA. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Press Medicale [Internet]. 2013 [cited 2025 May 23];42(6 PART2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623582/>
8. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: From pathology to phenotype. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 May 23];86(9):973–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677463/>
9. Bosboom WMJ, Van Den Berg LH, De Boer L, Van Son MJ, Veldman H, Franssen H, et al. The diagnostic value of sural nerve T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology [Internet]. 1999 Sep 11 [cited 2025 May 23];53(4):837–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10489051/>
10. Schmidt B, Toyka K V., Kiefer R, Full J, Hartung HP, Pollard J. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. Muscle and Nerve [Internet]. 1996 [cited 2025 May 23];19(4):474–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8622727/>
11. Schneider-Hohendorf T, Schwab N, Üçeyler N, Göbel K, Sommer C, Wiendl H. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology [Internet]. 2012 Feb 7 [cited 2025 May 23];78(6):402–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238416/>
12. Chi LJ, Xu WH, Zhang ZW, Huang HT, Zhang LM, Zhou J. Distribution of Th17 cells and Th1 cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 May 23];15(4):345–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199106/>

13. Hartung H -P, Reiners K, Schmidt B, Stoll G, Toyka K V. Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy: Comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol* [Internet]. 1991 [cited 2025 May 23];30(1):48–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1929228/>

14. Rentzos M, Angeli A V., Rombos A, Kyrozis A, Nikolaou C, Zouvelou V, et al. Proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of CIDP patients. *Neurol Res* [Internet]. 2012 [cited 2025 May 23];34(9):842–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22947427/>

15. Gironi M, Saresella M, Marventano I, Guerini FR, Gatti A, Antonini G, et al. Distinct cytokine patterns associated with different forms of chronic dysimmune neuropathy. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 May 23];42(6):864–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21104861/>

16. Sainaghi PP, Collimedaglia L, Alciato F, Leone MA, Naldi P, Molinari R, et al. The expression pattern of inflammatory mediators in cerebrospinal fluid differentiates Guillain-Barré syndrome from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cytokine* [Internet]. 2010 Aug [cited 2025 May 23];51(2):138–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538476/>

17. Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Hattori T. Serum levels of tumor necrosis factor- α in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* [Internet]. 2001 Mar 13 [cited 2021 Oct 25];56(5):666–9. Available from: <https://n.neurology.org/content/56/5/666>

18. Kieseier BC, Tani M, Mahad D, Oka N, Ho T, Woodroffe N, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: A central role for IP-10. *Brain* [Internet]. 2002 [cited 2025 May 23];125(4):823–34. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912115/>

19. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma Exchange in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Feb 20 [cited 2025 May 23];314(8):461–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3511382/>

20. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* [Internet]. 1996 [cited 2025 May 23];119(4):1055–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813270/>

21. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2025 May 23];2017(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305459/>

22. Allen JA, Lin J, Basta I, Dysgaard T, Eggers C, Guptill JT, et al. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 May 23];23(10):1013–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39304241/>

23. Dalakas MC, Engel WK. Immunoglobulin and Complement Deposits in Nerves of Patients with Chronic Relapsing Polyneuropathy. *Arch Neurol* [Internet]. 1980 [cited 2025 May 23];37(10):637–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6252877/>

24. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by

- serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Ann Neurol* [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2025 May 23];47(6):765–75. Available from: [/doi/pdf/10.1002/1531-8249%28200006%2947%3A6%3C765%3A%3AAID-ANA9%3E3.0.CO%3B2-8](https://doi.org/10.1002/1531-8249%28200006%2947%3A6%3C765%3A%3AAID-ANA9%3E3.0.CO%3B2-8)
25. Pascual-Goñi E, Caballero-Ávila M, Querol L. Antibodies in Autoimmune Neuropathies: What to Test, How to Test, Why to Test. *Neurology* [Internet]. 2024 Aug 27 [cited 2025 May 23];103(4):e209725. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39088795/>
 26. 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. *Eur J Neurol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Feb 19];28(11):3556–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327760/>
 27. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 May 23];250(8):913–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12928908/>
 28. Ruts L, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology*. 2005;
 29. Mcombe PA, Pollard JD, Mcleod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A CLINICAL and ELECTROPHYSIOLOGICAL study OF 92 cases. *Brain* [Internet]. 1987 Dec [cited 2025 May 23];110(6):1617–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3427403/>
 30. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic

- inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 May 23];17(2):289–94. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863650/>
31. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, Van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatmentnaïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 May 23];86(12):1331–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515502/>
32. van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, Gallia F, Nikolic A, Wieske L, et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 May 23];265(9):2052–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29968199/>
33. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 May 23];11(6):493–502. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22578914/>
34. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 May 23];86(7):729–34. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246645/>
35. Vermeulen M, Van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM.

- Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1993 [cited 2021 Dec 22];56(1):36. Available from: [/pmc/articles/PMC1014761/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1014761/)
36. 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* [Internet]. 1996 Aug 1 [cited 2025 May 23];119(4):1067–77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/119.4.1067>
37. Thompson N, Choudhary P, Hughes RAC, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* [Internet]. 1996 [cited 2025 May 23];243(3):280–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8936360/>
38. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of mg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* [Internet]. 2001 Feb 27 [cited 2025 May 23];56(4):445–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11222785/>
39. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 [cited 2025 May 28];7(2):136–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18178525/>
40. Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* [Internet]. 2013 May [cited 2025 May 23];20(5):836–42. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294032/>

41. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Dec 22];17(1):35–46. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442217303782/fulltext>
42. Bril V, Hadden RDM, Brannagan TH, Bar M, Chroni E, Rejdak K, et al. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 May 23];28(3):436–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37314318/>
43. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* [Internet]. 1982 [cited 2022 Feb 21];11(2):136–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7041788/>
44. Vyvgart | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 May 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart>
45. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* [Internet]. 1985 [cited 2025 May 23];35(8):1173–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4022350/>
46. Bedi G, Brown A, Tong T, Sharma KR. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2010 [cited 2025 May 23];81(6):634–6. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20176598/>

47. Benedetti L, Grandis M, Nobblo L, Beronlo A, Ghiglione E, Manzino M, et al. Mycophenolate mofetil in dysimmune neuropathies: A preliminary study. Muscle and Nerve [Internet]. 2004 May [cited 2025 May 23];29(5):748–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15116381/>
48. Gorson KC, Amato AA, Ropper AH. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. Neurology [Internet]. 2004 Aug 24 [cited 2025 May 23];63(4):715–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15326250/>
49. Radziwill AJ, Schweikert K, Kuntzer T, Fuhr P, Steck AJ. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An open-label study [1]. Eur Neurol [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 May 23];56(1):37–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16914929/>
50. Brannagan TH, Pradhan A, Heiman-Patterson T, Winkelman AC, Styler MJ, Topolsky DL, et al. High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. Neurology [Internet]. 2002 Jun 25 [cited 2025 May 23];58(12):1856–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084892/>
51. Gladstone DE, Prestrud AA, Brannagan TH. High-dose cyclophosphamide results in long-term disease remission with restoration of a normal quality of life in patients with severe refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst [Internet]. 2005 Mar [cited 2025 May 23];10(1):11–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703014/>
52. Barnett MH, Pollard JD, Davies L, McLeod JG. Cyclosporin a in resistant demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle and Nerve [Internet]. 1998 [cited 2025 May

- 23];21(4):454–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9533779/>
53. Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, Goldstein JM, Cornblath DR. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1996 [cited 2025 May 23];60(2):185–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8708650/>
54. Matsuda M, Hoshi K, Gono T, Morita H, Ikeda SI. Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2025 May 23];224(1–2):29–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15450768/>
55. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Fazio R, Paolasso I, Comi C, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 May 23];82(3):306–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639381/>
56. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2007 Jan [cited 2025 May 23];35(1):66–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16967492/>
57. Velardo D, Riva N, Del Carro U, Bianchi F, Comi G, Fazio R. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of four cases. *J Neurol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 May 23];264(5):1011–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28337614/>
58. Gorson KC, Van Schaik IN, Merkies ISJ, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations

- for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 Jul 11];15(4):326–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1529-8027.2010.00284.x>
59. Albulaihe H, Alabdali M, Alsulaiman A, Abraham A, Breiner A, Barnett C, et al. Disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016 Oct 15 [cited 2025 May 25];369:204–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653889/>
60. Glasziou P, Rose P, Heneghan C, Balla J. Diagnosis in general practice: Diagnosis using “test of treatment.” *BMJ* [Internet]. 2009 May 23 [cited 2025 May 23];338(7705):1270. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395419/>
61. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* [Internet]. 2015 Aug 11 [cited 2025 May 23];85(6):498–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180143/>
62. van Veen R, Wieske L, Lucke I, Adrichem ME, Merckies ISJ, van Schaik IN, et al. Assessing deterioration using impairment and functional outcome measures in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A post-hoc analysis of the immunoglobulin overtreatment in CIDP trial. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Feb 24];27(2):144–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35507446/>
63. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Oct 3];7(5):541–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448732/>
64. V M. Comparison of Rolyan and Jamar dynamometers for measuring grip strength.

- Occup Ther Int [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 25];9(3):201–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374997/>
65. Draak THP, Pruppers MHJ, Van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, Gorson KC, et al. Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs. Jamar. J Peripher Nerv Syst [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Dec 22];20(3):269–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jns.12126>
 66. Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RAC, 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 [Internet]. 2013 May [cited 2021 Dec 22];20(5):748–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22891893/>
 67. Vanhoutte EK, Faber CG, Van Nes SI, Jacobs BC, Van Doorn PA, Van Koningsveld R, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. Brain [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 22];135(Pt 5):1639–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189568/>
 68. Hughes R, MedSci F, Bensa S, Willison H, Van Bergh P Den, Comi G, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2021 Dec 22];50(2):195–201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.1088>
 69. 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 [Internet]. 2011 Jan 25 [cited 2021 Dec 22];76(4):337–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263135/>
 70. Vanhoutte EK, Draak THP, Gorson KC, Van Nes SI, Hoeijmakers JGJ, Van Der Pol WL, et

- al. Impairment measures versus inflammatory RODS in GBS and CIDP: a responsiveness comparison. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Dec 22];20(3):289–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114893/>
71. Hadden RDM, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RAC. Randomized trial of interferon β -1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* [Internet]. 1999 Jul 13 [cited 2025 May 23];53(1):57–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10408537/>
72. 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* [Internet]. 1996 [cited 2025 May 23];119(4):1067–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813271/>
73. Mahdi-Rogers M, Rutterford C, Hughes RAC, Léger JM, Nobile-Orazio E, Van den Bergh P, et al. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2025 May 23];8(2):158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136303/>
74. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 23];17(1):35–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122523/>
75. Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken AFJE, Goedee HS, Wieske L, Dijkgraaf MGW, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Feb 24];145(5):1641–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139161/>

76. van Veen R, Wieske L, Lucke I, Adrichem ME, Merckies ISJ, van Schaik IN, et al. Assessing deterioration using impairment and functional outcome measures in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A post-hoc analysis of the immunoglobulin overtreatment in CIDP trial. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 May 23];27(2):144–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35507446/>
77. Gayete AL, Sanchez-Tejerina D, Vidal-Taboada JM, Salvado M, Sotoca J, Juntas-Morales R. Prognostic and monitoring biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol* 2022, 74(7), 232-241 [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jun 3];74(7):232–41. Available from: <https://www.neurologia.com/74/7/10.33588/rn.7407.2021495>
78. Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1991 [cited 2025 May 23];39(2):142–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1991946/>
79. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing* [Internet]. 1997 [cited 2021 Dec 22];26(1):15–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9143432/>
80. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Dec 22];157(3):603–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689414/>
81. Westerberg E, Molin CJ, Nees SS, Widenfalk J, Punga AR. The impact of physical exercise on neuromuscular function in Myasthenia gravis patients: A single-subject design study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Feb 18];97(31). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075515/>

82. 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 [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 May 23];129(5):967–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554579/>
83. Bril V, Banach M, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, et al. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. Muscle and Nerve [Internet]. 2010 [cited 2025 May 23];42(4):492–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665514/>
84. Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, Maisonobe T, Lenglet T, Fournier E, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2014 [cited 2025 May 24];85(8):899–904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24309269/>
85. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Correlation of Nerve Ultrasound, Electrophysiological and Clinical Findings in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. J Neuroimaging. 2015 Mar 1;25(2):207–16.
86. Nandedkar SD, Nandedkar DS, Barkhaus PE, Stalberg E V. Motor unit number index (MUNIX). IEEE Trans Biomed Eng. 2004 Dec;51(12):2209–11.
87. 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 Mar 1;127(3):1891–4.
88. 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 [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021

- Nov 8];130(10):1743–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400577/>
89. Allen JA, Merkies ISJ, Lewis RA. Monitoring Clinical Course and Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy During Routine Care: A Review of Clinical and Laboratory Assessment Measures. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Feb 24];77(9):1159–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338716/>
 90. Yiannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2022 Dec 25];38(5):1447–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.21078>
 91. Tsukamoto H, Sonoo M, Shimizu T. Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Dec 25];121(1):77–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850515/>
 92. Salhi H, Corcia P, Remer S, Praline J. Somatosensory evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 25];31(3):241–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887608/>
 93. Devic P, Petiot P, Mauguiere F. Diagnostic utility of somatosensory evoked potentials in chronic polyradiculopathy without electrodiagnostic signs of peripheral demyelination. *Muscle Nerve* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Dec 25];53(1):78–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908550/>
 94. Caporale CM, Staedler C, Gobbi C, Bassetti CL, Uncini A. Chronic inflammatory lumbosacral polyradiculopathy: a regional variant of CIDP. *Muscle Nerve* [Internet].

- 2011 Nov [cited 2024 Mar 28];44(5):833–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006701/>
95. Clerici AM, Nobile-Orazio E, Mauri M, Squellati FS, Bono GG. Utility of somatosensory evoked potentials in the assessment of response to IVIG in a long-lasting case of chronic immune sensory polyradiculopathy. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Mar 28];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668085/>
 96. Jongbloed BA, Bos JW, Rutgers D, van der Pol WL, van den Berg LH. Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. *Brain Behav* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 May 24];7(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28523213/>
 97. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JTH, 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* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 May 24];24(10):1307–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762574/>
 98. 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* [Internet]. 2020 Jan 7 [cited 2025 May 24];94(1):e62–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31827006/>
 99. Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinative foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* [Internet]. 1997 [cited 2025 May 24];48(4):874–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9109870/>
 100. 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 and Nerve* [Internet]. 2012 May [cited 2025 May 24];45(5):730–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499101/>
101. 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* [Internet]. 2015 Feb 24 [cited 2025 May 24];84(8):803–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632087/>
 102. 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 and Nerve* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 May 24];50(5):733–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615614/>
 103. 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 Apr 1;15(2):439–51.
 104. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019 Apr 9 [cited 2024 Jul 16];90(8):870–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967444/>
 105. Coppens S, Lehmann S, Hopley C, Hirtz C. Neurofilament-Light, a Promising Biomarker: Analytical, Metrological and Clinical Challenges. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 May 24];24(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37511382/>
 106. Mariotto S, Farinazzo A, Magliozzi R, Alberti D, Monaco S, Ferrari S. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral

- neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Jul 12];23(3):174–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974556/>
107. 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* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Jul 12];24(2):187–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973667/>
 108. Kmezic I, Samuelsson K, Finn A, Upate Z, Blennow K, Zetterberg H, et al. Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jul 12];29(9):2810–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35638376/>
 109. Kodal LS, Witt AM, Pedersen BS, Aagaard MM, Dysgaard T. Prognostic value of neurofilament light in blood in patients with polyneuropathy: A systematic review. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Oct 31];29(1):17–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38066727/>
 110. Kapoor M, Carr A, Foiani M, Heslegrave A, Zetterberg H, Malaspina A, et al. Association of plasma neurofilament light chain with disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jul 12];29(11):3347–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35837802/>
 111. 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* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 12];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33796853/>
 112. 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* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jul 12];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617139/>
113. 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. *Sci Reports* 2017 71 [Internet]. 2017 Aug 10 [cited 2021 Oct 25];7(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-08314-1>
114. Niezgoda A, Michalak S, Losy J, Kalinowska-Łyszczarz A, Kozubski W. sNCAM as a specific marker of peripheral demyelination. *Immunol Lett* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 May 24];185:93–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336415/>
115. Kim YH, Kim YH, Shin YK, Jo YR, Park DK, Song MY, et al. p75 and neural cell adhesion molecule 1 can identify pathologic Schwann cells in peripheral neuropathies. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 24];6(7):1292–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353867/>
116. Notturmo F, Capasso M, Delauretis A, Carpo M, Uncini A. Glial fibrillary acidic protein as a marker of axonal damage in chronic neuropathies. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2009 Jul [cited 2025 May 24];40(1):50–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19533665/>
117. Nagamatsu M, Mokuno K, Sugimura K, Kiyosawa K, Aoki S, Takahashi A, et al. Cerebrospinal fluid levels of S-100b protein and neuron-specific enolase in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1995 [cited 2023 Oct 19];91(6):483–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7572044/>
118. Keddie S, Smyth D, Keh RYS, Chou MKL, Grant D, Surana S, et al. Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease. *Brain* [Internet].

2023 Nov 1 [cited 2025 May 24];146(11):4562–73. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37435933/>

119. Quast I, Keller CW, Hiepe F, Tackenberg B, Lünemann JD. Terminal complement activation is increased and associated with disease severity in CIDP. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 May 24];3(9):730–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27648461/>
120. Breville G, Lascano AM, Roux-Lombard P, Vuilleumier N, Lalive PH. Interleukin 8, a Biomarker to Differentiate Guillain-Barré Syndrome from CIDP. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2025 May 24];8(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140310/>
121. Kmezic I, Gustafsson R, Fink K, Svenningsson A, Samuelsson K, Ingre C, et al. Validation of elevated levels of interleukin-8 in the cerebrospinal fluid, and discovery of new biomarkers in patients with GBS and CIDP using a proximity extension assay. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 24];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38077366/>
122. Stascheit F, Hotter B, Klose S, Meisel C, Meisel A, Klehmet J. Calprotectin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Variants—A Potential Novel Biomarker of Disease Activity. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Sep 13 [cited 2025 May 24];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34589050/>
123. 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* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 24];476:49–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137897/>
124. 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* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 24];71(1):137–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588399/>
125. 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 7012 [Internet]. 2020 May 29 [cited 2021 Oct 25];70(12):1997–2000. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12031-020-01602-y>
 126. 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* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2025 May 24];80(3):296–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269592/>
 127. 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* [Internet]. 2015 Jul 8 [cited 2025 May 24];93(6):575–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776844/>
 128. 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* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 May 24];28(5):1677–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460483/>
 129. 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* [Internet]. 2009 [cited 2025 May 24];73(17):1348–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19776380/>
 130. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum

- neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Nov 1];21(3):246–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182510/>
131. Van Den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Feb 18];17(3):356–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456730/>
132. Liberatore G, Manganelli F, Cocito D, Fazio R, Briani C, Filosto M, et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating poliradiculoneuropathy: Data from the Italian CIDP database. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 May 24];25(2):152–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343015/>
133. CIDP Agent Riliprubart Reduces Neurofilament Light in Phase 2 Subanalysis [Internet]. [cited 2025 May 24]. Available from: <https://www.neurologylive.com/view/cidp-agent-riliprubart-reduces-neurofilament-light-phase-2-subanalysis>
134. Grüter T, Motte J, Bulut Y, Kordes A, Athanasopoulos D, Fels M, et al. Axonal damage determines clinical disability in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): A prospective cohort study of different CIDP subtypes and disease stages. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Nov 12];29(2):583–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687104/>
135. Moss KR, Bopp TS, Johnson AE, Höke A. New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies. *Neurosci Lett* [Internet]. 2021 Jan 23

[cited 2025 May 24];744. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359733/>

136. Al-Zuhairy A, Jakobsen J, Moldovan M, Krarup C. Axonal loss at time of diagnosis as biomarker for long-term disability in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 24];66(6):715–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36217677/>

10. ANEXOS

10.1. Escalas

10.1.1. Escala INCAT

INCAT . PUNTUACIÓN TOTAL (0-10): ARM DISABILITY + LEG DISABILITY =

1) ARM DISABILITY → Puntuación (0-5):

	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
doing all zips and buttons?	☐	☐	☐
washing or brushing hair?	☐	☐	☐
using a knife and fork together?	☐	☐	☐
handling small coins?	☐	☐	☐

0 = No upper limb problems

1 = Minor symptoms, in 1 arm or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: doing all zippers and buttons, washing or brushing hair, using knife and fork together, handling small coins

2 = Symptoms, in 1 arm or both arms, affecting but not preventing any of functions listed above

3 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 1 or 2 of functions listed above

4 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 3 or all of functions listed above, but some purposeful movements still possible

5 = Inability to use either arm for any purposeful movement

	Yes	No	Not applicable
Is the walking of the patient affected?	☐	☐	☐
How do they mobilise outdoors?			
without aid (independently)	☐	☐	☐
with one stick or crutch or holding someone's arm	☐	☐	☐
with two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	☐	☐	☐
with a wheelchair	☐	☐	☐
If they use a wheelchair, can they stand and walk a few steps with the help of one person?	☐	☐	☐

2. LEG DISABILITY → Puntuación (0-5):

0 = Walking not affected

1 = Walking affected, but walks independently outdoors

2 = Usually uses unilateral support (stick, single crutch, 1 arm) to walk outdoors

3 = Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, 2 arms) to walk outdoors

4 = Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help

5 = Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help

INCAT “ajustado”: Los cambios en la discapacidad en BRAZOS desde 0 a 1 o desde 1 a 0 no se tienen en cuenta como mejoría o deterioro clínico (se consideran “no clínicamente significativo”. El paciente seguiría puntuando lo mismo que en la valoración previa, tanto si ha mejorado de 1 → 0 como si ha empeorado de 0 → 1

10.1.2. Escala I-RODS

Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)

Instrucciones: Este es un cuestionario sobre la relación entre las actividades cotidianas y su salud. Sus respuestas aportan información acerca de la manera en que la polineuropatía afecta a sus actividades sociales y el grado en que usted es capaz de realizar sus tareas habituales. Responda cada pregunta marcando “X” en el recuadro correcto. Si no está seguro de su habilidad para realizar alguna de las tareas, deberá marcar una respuesta lo más próxima posible a la capacidad que, a su juicio, tiene para completar dicha tarea. Debe completar todas las preguntas. Sólo puede seleccionar una respuesta por pregunta. Si su situación fluctúa o es variable, su respuesta deberá basarse en la manera en que habitualmente realiza esa tarea. Si necesita ayuda o asistencia, o utiliza algún aparato especial para realizar la actividad, deberá responder “posible pero con alguna dificultad”. En caso de que no le sea posible en ningún caso realizar esa actividad debido a la polineuropatía, marque “no posible”

Es usted capaz de...

Marque la mejor opción con “X”

TAREA	NO ES POSIBLE REALIZARLO (=0)	POSIBLE PERO CON ALGUNA DIFICULTAD (=1)	POSIBLE SIN DIFICULTAD (=2)
1. Leer un periódico/libro			
2. Comer			
3. Cepillarse los dientes			
4. Lavarse la parte superior del cuerpo			
5. Sentarse en el lavabo			
6. Hacer un bocadillo			
7. Vestirse			
8. Lavarse la parte inferior del cuerpo			
9. Mover una silla			
10. Introducir y girar una llave en una cerradura			

11. Acudir al médico			
12. Darse una ducha			
13. Lavar los platos			
14. Hacer la compra			
15. Agarrar un objeto (por ejemplo, una pelota)			
16. Agacharse a recoger un objeto			
17. Subir un tramo de escaleras			
18. Viajar en transporte público			
19. Caminar y esquivar obstáculos			
20. Caminar menos de 1 km en exteriores			
21. Cargar un objeto pesado			
22. Bailar			
23. Estar de pie durante varias horas			
24. Correr			

Puntuación TOTAL: ____/48

I-RODS conversión chart

Raw score	Centile metric score	Raw score	Centile metric score
0	0	25	46
1	6	26	47
2	11	27	48
3	14	28	50
4	16	29	51
5	19	30	52
6	21	31	54
7	22	32	55
8	24	33	57
9	26	34	58
10	27	35	60
11	28	36	61
12	30	37	63
13	31	38	65
14	32	39	67
15	34	40	69
16	35	41	71
17	36	42	73
18	37	43	76
19	39	44	80
20	40	45	83
21	41	46	88
22	42	47	93
23	43	48	100
24	45		

