

Guía de práctica clínica

Erwin Chiquete,¹ Edwin Steven Vargas-Cañas,² Noel Isaías Plascencia-Álvarez,³ Luis A. Ruano-Calderón,⁴ David Gilberto Zúñiga-García,⁵ Rosa Gabriela Madrigal-Salas,⁶ Elizabeth León-Manríquez,⁷ Mónica Edith Salmerón-Mercado,² Raúl Carrera-Pineda,⁸ Humberto Juárez-Jiménez⁹

¹ *Clínica de Enfermedades Neuromusculares. Departamento de Neurología y Psiquiatría; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán"; Ciudad de México, México.*

² *Clínica de Enfermedades Neuromusculares; Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"; Ciudad de México, México.*

³ *Departamento de Neurología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; Ciudad de México, México.*

⁴ *Departamento de Neurología. Hospital General de Durango, Durango, México.*

⁵ *Departamento de Neurología. Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", ISSSTE, Ciudad de México, México.*

⁶ *Servicio de Neurología. Hospital StarMédica; Morelia, Michoacán, México.*

⁷ *Servicio de Neurología. Hospital Central PEMEX Picacho; Ciudad de México, México.*

⁸ *Departamento de Neurología. Hospital General "Doctor Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; Ciudad de México, México.*

⁹ *Departamento de Neurología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; Ciudad de México, México.*

Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la neuropatía motora multifocal

Recommendations on the diagnosis and treatment of multifocal motor neuropathy

Resumen

Introducción. La neuropatía motora multifocal (NMM) es una enfermedad rara que se caracteriza por debilidad progresiva y asimétrica de predominio distal en las extremidades, sin alteraciones de la sensibilidad. Esta enfermedad autoinmune afecta a los nervios periféricos, lo que provoca desmielinización, usualmente con bloqueo de la conducción nerviosa documentable por electroneurografía.

Objetivo. Elaborar una guía sobre definición, diagnóstico y tratamiento de la NMM utilizando la mejor evidencia científica existente y cuando no esté disponible, el consenso de expertos.

Métodos. Un grupo de neurólogos de diferentes instituciones que representan al sistema sanitario mexicano y pertenecientes al grupo de estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Academia Mexicana de Neurología, realizaron una búsqueda en MEDLINE y revisiones sistemáticas Cochrane sobre diagnóstico y tratamiento de la NMM, seleccionando la mejor evidencia disponible clasificando la recomendación de acuerdo al sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Las recomendaciones se organizan en enunciados breves y una breve disertación sobre la evidencia científica de la que derivaron.

Recomendaciones. Este panel recomienda utilizar las pruebas y criterios diagnósticos propuestos por la EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society), mismos que son expuestos en este documento con leves modificaciones. El panel recomienda la inmunoglobulina humana intravenosa o subcutánea en el tratamiento de la NMM. El tratamiento con ciclofosfamida sólo es recomendado como terapia de adición a la inmunoglobulina y no como monoterapia de inicio o sustitución. Potencialmente eculizumab podría ofrecer beneficios

como terapia de adición, pero se requiere de más estudios. Rituximab no ha mostrado beneficio en estudios de mayor rigor científico. Otros inmunosupresores o inmunomoduladores tales como metotrexate, azatioprina, ciclosporina o micofenolato de mofetilo no han mostrado beneficios como terapia de adición o en monoterapia, por lo que este panel no recomienda su uso en la NMM. El recambio plasmático no ofrece beneficios y podría asociarse a deterioro clínico, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con NMM.

Palabras clave

Definición, diagnóstico, manejo, neuropatía motora multifocal, tratamiento.

Abstract

Introduction. Multifocal motor neuropathy (NMM) is a rare disease characterized by progressive, distal and asymmetrical weakness in extremities, without sensitivity alterations. This autoimmune disease affects the peripheral nerves, causing demyelination, usually with documentable nerve conduction block by electroneurography.

Objective. To develop a guideline on definition, diagnosis and treatment of the MMN by using the best existing scientific evidence and when not available, expert consensus.

Methods. A group of neurologists from different institutions representing the Mexican sanitary system and pertaining to the Study Group of Neuromuscular Diseases of the Mexican Academy of Neurology met and carried out a MEDLINE and Cochrane systematic search, selecting the best available evidence on diagnosis and treatment and qualifying the recommendations according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system. The recommendations are organized into short statements supported by a brief dissertation on the scientific evidence supporting the statements.

Recommendations. This panel recommends testing and diagnostic criteria proposed by the EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society) with minor modifications that are described in the present document. The panel recommends human intravenous or subcutaneous immunoglobulin in the treatment of MMN. Treatment with cyclophosphamide is only recommended as an add-on to immunoglobulin therapy and not as monotherapy. Eculizumab could potentially offer benefits as add-on therapy, but more studies are needed. Rituximab has shown no benefit in studies of greater scientific rigor. Other immunosuppressive or

immunomodulatory agents such as methotrexate, azathioprine, cyclosporine or mofetil mycophenolate have not been shown benefits as monotherapy or add-on therapy, and thus, this panel does not recommended their use in patients with MMN. Plasma exchange offers no benefit and may be associated with clinical deterioration, and therefore its use is contraindicated in patients with MMN.

Keywords

Definition, diagnosis, management, multifocal motor neuropathy, treatment.

Correspondencia:

Dr. en C. Erwin Chiquete.

Clínica de Enfermedades Neuromusculares. Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México. Vasco de Quiroga 15, Ciudad de México. Código Postal 14000.

Teléfono: 5487-0900 ext. 5052.

E-mail: erwinchiquete@hotmail.com

Introducción

La neuropatía motora multifocal (NMM), es una enfermedad descrita por primera vez en 1986 por Chad et al. y poco más tarde por Roth et al.,^{1,2} que se caracteriza por debilidad progresiva y asimétrica de predominio distal en las extremidades, sin alteraciones de la sensibilidad.³ Es una enfermedad rara, con una prevalencia de 0.2 a 2 por 100,000 habitantes.⁴⁻⁶ Es de etiopatogenia autoinmune que afecta a los nervios periféricos, lo que provoca una desmielinización, usualmente con bloqueo de la conducción nerviosa (BCN) documentable por electroneurografía.⁷ Se ha reportado la presencia de anticuerpos IgM antiGM1 en el 50% de los casos.⁸ NMM no es considerada una variante de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), aunque comparte algunas características clínicas y de inmunopatogénesis.

Debido a la dificultad para establecer el diagnóstico de esta enfermedad y diferenciarla clínicamente de condiciones que afectan la motoneurona inferior, en particular la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y polirradiculoneuropatías inmunomediadas, a partir de su descripción en 1986 se han propuesto diversos criterios de diagnóstico.^{9,10}

La presencia de BCN en la electroneurografía ha sido el marcador de esta enfermedad. El BCN se define como una disminución de la amplitud y el área proximal en relación con la distal del nervio estudiado, en ausencia de dispersión temporal y fuera de los sitios comunes de compresión nerviosa.¹¹ Su ausencia, ya sea por dificultad para demostrar la localización del BCN y/o la falta de sensibilidad de los estudios rutinarios de neuroconducción tampoco la descarta.¹¹⁻¹³ El porcentaje de disminución de la amplitud y del área de la conducción nerviosa que es usado como umbral crítico para el diagnóstico de la NMM es un tema que aún se debate.

La NMM tiene opciones limitadas de tratamiento farmacológico. Hasta el 80% de pacientes responden a la terapia con inmunoglobulina

humana.^{11,12,14-18} Hay series de casos y ensayos clínicos no aleatorizados que describen beneficios variables de otros agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como metotrexate, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, interferón beta-1a, y rituximab; pero con resultados limitados.³

Dada la incertidumbre y escasez de la información en esta rara enfermedad, este grupo de trabajo ha considerado necesario revisar la mejor información científica disponible con el propósito de formular recomendaciones que puedan guiar al clínico en el diagnóstico y tratamiento de la NMM. Es importante advertir que una guía de práctica clínica no es sustituto del mejor juicio clínico. No todos los escenarios clínicos posibles pueden ser representados en un ensayo clínico o estudio observacional y por lo tanto, tampoco quedan representados a detalle en una guía.

Métodos

Se convocó a un grupo de trabajo formado por neurólogos clínicos con conocimientos e interés en enfermedades neuromusculares. Se plantearon preguntas y tópicos sobre diagnóstico y tratamiento de la NMM y se llegó a un acuerdo sobre esto, lo que derivó en una agenda de trabajo a ejecutarse en una jornada presencial de 12 horas distribuidas en día y medio. Previo a la reunión presencial, se distribuyeron los tópicos y las preguntas clínicas entre el grupo de panelistas clínicos participantes para su contestación y desarrollo, en dos grupos de trabajo. Los miembros del grupo de trabajo formularon sistemáticamente las contestaciones pertinentes a las preguntas planteadas de acuerdo a las recomendaciones del sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Tabla 1).¹⁹⁻²¹ Este sistema consiste principalmente una serie de pasos para organizar la contestación sistematizada a preguntas clínicas de interés, particularmente con respecto al

diagnóstico y tratamiento. Se enfoca principal pero no exclusivamente en calificar la calidad de la evidencia y con ello formular una recomendación estructurada en un enunciado sucinto, que es propiamente la contestación a la pregunta clínica planteada. El grupo de trabajo ha convenido en usar el sistema GRADE con el fin de sistematizar el desarrollo del documento y para evaluar la evidencia, para con ello ofrecer al usuario de la guía certidumbre sobre los conocimientos que fundamentan cada recomendación. No obstante este grupo tiene conciencia de que no existe un sistema de clasificación de la evidencia que sea perfecto y de que ninguno de ellos ha sido probado científicamente de la manera apropiada para sustentar su uso sobre el de los demás sistemas. No obstante, se ha escogido este método por ser ampliamente usado en la actualidad y por tener la fortaleza de proveer textos de fácil comprensión y sin un uso excesivo de tecnicismos. De esta forma, el grupo de trabajo formuló recomendaciones para la práctica clínica basadas en la evidencia que provee una revisión sistemática, con la que se formularon principios semiaxiomáticos sobre la atención en salud, considerando a la par juicios sobre el riesgo-beneficio percibido y costos de las intervenciones, así como los valores y preferencias de los pacientes.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE para artículos sobre NMM con palabras clave específicas y términos MeSH en el idioma inglés relacionados con el diseño del estudio, tratamiento y la enfermedad, como sigue:

- #1. Motor multifocal neuropathy
- #2. Conduction block
- #3. MMN
- #4. Diagnosis
- #5. Treatment
- #6. Therapy
- #7. Trial
- #8. Clinical trial
- #9. Controlled trial
- #10. Randomized clinical trial
- #11. Guideline
- #12. Open label study
- #13. Observational study

- #14. #1 AND #2
- #15. #2 AND #3
- #16. #1 AND #4
- #17. #3 AND #4
- #18. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #19. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #20. #13 OR #14 OR #15
- #21. #16 AND #17 AND #18

No se aplicaron restricciones de fecha a las búsquedas. Adicionalmente se buscaron de forma manual las listas de referencias de los artículos pertinentes seleccionados. La evidencia y las recomendaciones se clasificaron según el sistema GRADE (Tabla 1). Cuando sólo se encontró evidencia de calidad muy baja (opiniones de otros paneles expertos, anécdotas clínicas o la experiencia misma del grupo de trabajo), se intentó alcanzar un consenso por el equipo, y por lo tanto, a las recomendaciones se les clasifica como “puntos de buena práctica”.

Las declaraciones fueron revisadas por todos los miembros del grupo de trabajo una a una y fueron compiladas en un solo documento que luego se revisó iterativamente hasta que se llegó a consenso. Una vez alcanzado el consenso sobre la versión final del documento, éste fue preparado con el formato exigido por las normas para autores de la revista, cuya última versión fue distribuida vía correo electrónico para la revisión y aprobación de los miembros del grupo. Las referencias y los textos completos fueron depositados en un repositorio web creado ex profeso, que puede ser consultado por los lectores libremente (http://editor.manuscript-manager.com.mx/GPC_NMM).

Tabla 1. Descripción del sistema de calificación GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la clasificación de la evidencia científica disponible para contestar preguntas clínicas relevantes en diagnóstico y tratamiento.

Fuerza de la recomendación	Implicaciones
1 (fuerte)	Recomendación fuerte. Los beneficios de la acción superan claramente las desventajas. Esto es independiente de la calidad de la evidencia que sustenta esta recomendación.
2 (débil)	Recomendación débil. Los beneficios de la acción se asemejan a las desventajas. Esto es independiente de la calidad de la evidencia que sustenta esta recomendación.
Calidad de la evidencia	Implicaciones
A (alta)	Es improbable que futuros estudios cambien el grado de confianza de los resultados o los datos con que ya se cuenta (i.e., ya no se necesitan más estudios).
B (moderada)	Es probable que nuevos estudios cambien el grado de confianza sobre los datos que integran una recomendación.
C (baja)	Es altamente probable que nuevos estudios cambien el grado de confianza sobre los datos que integran una recomendación (i.e., se recomienda que haya más estudios).
D (muy baja)	Cualquier estimación sobre el beneficio/perjuicio de una intervención o acción es muy incierta (i.e., se necesitan estudios).
Punto de buena práctica	Sólo se dispone de opiniones de otros paneles expertos, anécdotas clínicas o la experiencia misma del grupo de trabajo. En este tipo de recomendaciones el grupo de trabajo ofrece su opinión sin calificar el nivel de evidencia (pues la misma es inexistente) ni la fuerza de recomendación. Tampoco se inclina por proponer que se necesitan de estudios científicos para aclarar esta recomendación, aunque no se opone a la realización de los mismos.

Resultados

Diagnóstico

Este panel recomienda el empleo de los criterios de diagnóstico clínico y electrofisiológico propuestos por el consorcio EFNS/PNS, clasificando a los casos como NMM definitiva, probable o posible, de acuerdo al nivel de certeza alcanzado con la aplicación de los criterios. (Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia: 1A)

El típico paciente con NMM se presenta con debilidad crónica en forma progresiva o un tanto escalonada, de predominio distal y asimétrica de miembros superiores, sin alteraciones sensitivas ni de motoneurona superior (primera neurona

motora).¹¹⁻¹³ Los diferentes criterios de diagnóstico propuestos internacionalmente comparten las siguientes características: debilidad de predominio distal, asimétrica y de lenta progresión, sin evidencia objetiva de alteración sensitiva y con distribución en 2 o más nervios, así como la ausencia de signos de motoneurona superior (Tabla 2). Algunos signos clínicos de motoneurona inferior (segunda neurona motora) tales como la atrofia muscular, calambres y fasciculaciones hacen difícil su distinción con neuronopatía motora (i.e., ELA y otras variantes de enfermedad de neurona motora), por lo que esto hace indispensable que los criterios clínicos incluyan siempre a los estudios de electrodiagnóstico que documenten (Tabla 3).

Tabla 2. Criterios de diagnóstico clínico de la neuropatía motora multifocal (NMM).**Criterios clínicos mayores^a**

1. Debilidad de las extremidades que progresa lentamente o en forma escalonada, de forma focal y asimétrica, que afecta cuando menos la distribución de 2 nervios motores por más de 30 días.^b
2. Ausencia de alteraciones objetivas de la sensibilidad, exceptuando anomalías leves en la percepción de vibraciones en las extremidades inferiores.

Criterios que apoyan el diagnóstico

3. Predominio en miembros superiores.
4. Reflejos de estiramiento muscular disminuidos o ausentes en los sitios afectados.
5. Ausencia de alteración de los nervios craneales.
6. Calambres y fasciculaciones en los sitios afectados.

Criterios que excluyen el diagnóstico

7. Signos de motoneurona superior.
8. Signos de afectación bulbar.
9. Marcada afección sensitiva.^c
10. Disminución de la fuerza en forma difusa y simétrica en las primeras semanas de iniciado el padecimiento.
11. Hiperproteínoorraquia >100 mg/dL.

^a Ambos deben estar presentes (ver tabla 4 para integración diagnóstica).

^b Si los signos y síntomas están presentes solo en la distribución de un nervio, puede llevarse a cabo el diagnóstico de NMM posible.

^c Alteraciones sensitivas más marcadas que una leve hipopalestesia en la porción distal de las extremidades inferiores.

Tabla 3. Criterios de diagnóstico neurofisiológico en la neuropatía motora multifocal (NMM).**1. Bloqueo de la conducción nerviosa definitivo**

Reducción del área del pico negativo del potencial de acción muscular compuesto proximal contra el distal en un 50%, independientemente del nervio estimulado (n. mediano, n. ulnar o n. peroneal).

2. Bloqueo de la conducción nerviosa probable

Reducción del área del pico negativo del potencial de acción muscular compuesto proximal contra el distal en un 30% en una extremidad superior, con un aumento en la duración del pico negativo del potencial de acción muscular compuesto proximal en relación al distal $\leq 30\%$.

O bien:

Reducción del área del pico negativo del potencial de acción muscular compuesto proximal contra el distal en un 50% en una extremidad superior, con un incremento en la duración del pico negativo del potencial de acción muscular compuesto proximal en relación al distal $> 30\%$.

3. Estudios de conducción nerviosa sensitiva normales en los segmentos de la extremidad superior que cursan con bloqueo de la conducción nerviosa

En la NMM se ha documentado un leve a moderado incremento de los niveles de cinasa de creatina (CK, por sus siglas en inglés) que usualmente afecta a poco más de la mitad de los pacientes y que suele no ser superior a 2-3 veces el límite superior de normalidad de este biomarcador.²² En el análisis del LCR la presencia de hiperproteorraquia menor a 100 mg/dL se observa en un tercio de los casos, con valores usualmente en torno a 80 mg/dL. La hiperproteorraquia superior a 100 mg/dL no excluye NMM, pero debe hacer pensar en diagnósticos diferenciales o la concomitancia con otro proceso nosológico. En la electroforesis de proteínas séricas e inmunofijación se ha documentado la presencia de gamapatía mono y policlonal, con gamapatía IgM en un 20% de los casos. El hallazgo más típico en NMM es la presencia de niveles elevados de anticuerpos IgM antiGM1; sin embargo es posible encontrar títulos bajos de anticuerpos contra otros gangliósidos como GM2, GD1a y GD1b (Tabla 4). Existen diferencias en la prevalencia de los anticuerpos antiGM1, con frecuencias que fluctúan entre el 30-80% de los casos.^{23,24} De estar presentes, los títulos de estos anticuerpos suelen encontrarse por encima de 10 veces el valor normal. Niveles menores son inespecíficos y pueden encontrarse en otras neuropatías disímunes y en la enfermedad de motoneurona. Esto último ha sido interpretado erróneamente y no es raro encontrar centros donde de forma casi rutinaria solicitan la medición de niveles de antiGM1 en pacientes con sospecha de ELA. Esta práctica es incorrecta y puede generar que pacientes con NMM (una entidad tratable) sean clasificados erróneamente con ELA (una entidad huérfana).

En resonancia magnética nuclear (RMN) del plexo braquial ha sido posible observar la presencia de anomalías en los troncos nerviosos caracterizada por una señal hiperintensa en la secuencia ponderada en T2 y reforzamiento en T1 tras la administración de gadolinio.²⁵⁻²⁷ A diferencia de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), en NMM es común un patrón asimétrico de estas alteraciones.²⁵ El ultrasonido de nervio periférico y a nivel de

raíces cervicales se relaciona con un incremento del área transversal del nervio (i.e., engrosamiento focal) en áreas no susceptibles a atrapamiento.²⁸⁻³⁰ El ultrasonido de alta resolución de nervio periférico podría resultar particularmente útil en los casos que no han demostrado BCN en la electroneurografía, lo que apoya la noción de que el no evidenciar BCN no indica que éste no exista (i.e., la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia). El papel de la imagen de nervio está aún por definirse.²⁹

La biopsia de nervio a veces es útil en el diagnóstico. Con frecuencia los estudios patológicos son normales o pueden llegar a mostrar degeneración axonal o leve desmielinización. En biopsia de nervio motor puede observarse desmielinización con patrón en bulbos de cebolla (desmielinización-remielinización). Otros hallazgos descritos han sido el edema endoneural, infiltración de células mononucleares, reducción de la población de fibras mielinizadas y degeneración multifocal.^{3,7}

Con los recursos de diagnóstico antes descritos, se han categorizado tres niveles de certeza (Tabla 5). Así, con la integración del juicio clínico, la información provista por la electroneurografía y los otros auxiliares de diagnóstico, es posible definir un caso de NMM y sobretodo, distinguirlo razonablemente de otras entidades. Aunque tradicionalmente el caso típico de NMM era el de un paciente con debilidad progresiva y asimétrica de extremidades y de predominio distal en la distribución de al menos dos nervios motores, sin alteraciones sensitivas, con datos de desmielinización en la electroneurografía y con bloqueo de conducción demostrable en al menos un nervio, ahora se organizan tres niveles de certidumbre en el diagnóstico de NMM definitivo, probable y posible. Esto ha permitido clasificar a más pacientes elegibles para tratamiento y distinguirlos de otros padecimientos, como los del grupo de las enfermedades de motoneurona.

Diagnóstico diferencial

Dada la debilidad asimétrica característica de NMM, que compromete principalmente a los

Tabla 4. Criterios de diagnóstico auxiliares en la neuropatía motora multifocal (NMM).**Criterio auxiliar**

1. Elevación de anticuerpos antiGM1 del tipo IgM.
2. Incremento en las proteínas del líquido cefalorraquídeo (incremento no mayor a 100 mg/L).
3. Imagen por resonancia magnética con hiperintensidad del plexo braquial en T2.
4. Mejoría objetiva después del tratamiento con inmunoglobulina.

Tabla 5. Integración de la evidencia clínica y paraclínica en categorías diagnósticas de la neuropatía motora multifocal (NMM).**Neuropatía motora multifocal definitiva**

Criterios clínicos 1 y 2 de la **tabla 2**, sin criterios clínicos de exclusión 7-11 y la presencia de criterios electrofisiológicos 1 y 3 de la **tabla 3** en al menos un nervio.

Neuropatía motora multifocal probable

Criterios clínicos 1 y 2 de la **tabla 2**, sin criterios clínicos de exclusión 7-11 y la presencia de criterios electrofisiológicos 2 y 3 de la **tabla 3** en al menos dos nervios.

Criterios clínicos 1 y 2 de la **tabla 2**, sin criterios clínicos de exclusión 7-11 y criterios electrofisiológicos 2 y 3 de la **tabla 3** en un nervio y cuando menos dos criterios de soporte de la **tabla 4**.

Neuropatía motora multifocal posible

Criterios clínicos 1 y 2 de la **tabla 2** sin criterios clínicos de exclusión 7-11, con estudios de conducción nerviosa sensitiva normales y criterio de soporte 4 de la **tabla 4**.

Criterio clínico 1 en un solo nervio y el criterio 2 de la **tabla 2** sin criterios clínicos de exclusión 7-11, con criterios electrofisiológico 1 o con los criterios electrofisiológicos 2 y 3 de la **tabla 3** en un nervio.

grupos musculares distales, dentro del diagnóstico diferencial es importante considerar en primer término aquellas entidades patológicas que se incluyen dentro del espectro heterogéneo de las enfermedades hereditarias o adquiridas de la neurona motora, tales como ELA clásica, atrofia muscular progresiva y atrofia muscular espinal, entre otras (**Tabla 6**). La NMM puede imitar los síntomas tempranos de la ELA o sus variantes,³¹ particularmente en casos de neuronopatía con presentación predominantemente de tipo motoneurona inferior. Sin embargo, la presencia de hiperreflexia, espasticidad, respuesta plantar extensora, afecto pseudobulbar y el compromiso respiratorio deberán sugerirnos neuronopatía en lugar de neuropatía. Se han reportado únicamente casos aislados de hiperreflexia en NMM, por lo que esto de ninguna manera deber ser entendido como un escenario típico.³² También se han descrito muy infrecuentemente dificultad respiratoria por

parálisis del nervio frénico,³³ así como parálisis del nervio hipogloso.³⁴ Es importante hacer énfasis en que la presencia de estos signos debe hacer descartar otras entidades y sólo cuando estén descartadas se puede considerar el diagnóstico de NMM, toda vez que los estudios de neurofisiología sean además compatibles. Por lo general en las enfermedades raras demasiadas excepciones a la presentación clínica típica resulta en algún otro diagnóstico cuando se realiza un abordaje apropiado de los diferenciales.

El diagnóstico diferencial con enfermedades de motoneurona inferior puede llegar a ser complejo, particularmente en etapas avanzadas y sin tratamiento específico. En estos casos un estudio de conducción nerviosa que muestre signos de desmielinización con o sin BCN fuera de sitios de compresión nerviosa es altamente sugestivo de NMM.^{11,12} En cambio, cuando se

encuentre evidencia de afectación axonal en los estudios de electrodiagnóstico, esto podría sugerir enfermedad de motoneurona. El carácter asimétrico de las manifestaciones clínicas y de las alteraciones electrofisiológicas que se limita a territorios correspondientes a troncos nerviosos individuales, más que a una distribución miotómica, deberá mantener la sospecha de NMM, si bien la asimetría puede ser menos evidente con el curso crónico de la enfermedad.^{3,7} Clínicamente se ha sugerido que la debilidad asimétrica del músculo extensor común de los dedos es un patrón típico aunque no necesariamente patognomónico de la NMM.¹³

Las polirradiculoneuropatías autoinmunes, en especial la forma asimétrica de la PDIC, el síndrome de Lewis-Sumner o también conocida como neuropatía sensitivo-motora desmielinizante multifocal adquirida (MADSAM, por sus siglas en inglés), así como la variante puramente motora de PDIC constituyen otro grupo de entidades que en el contexto clínico y

ante la presencia de BCN pueden plantear un reto en el diagnóstico diferencial con NMM. Durante el curso de la enfermedad aproximadamente un 20% de los pacientes con NMM llegan a presentar alteraciones sensitivas, sin embargo éstos no constituyen una queja predominante y no es un síntoma inicial, a diferencia de MADSAM.³⁵⁻³⁷ Las alteraciones sensitivas principales son leves y en la percepción de la vibración, y son raros la apalestesia o los síntomas sensitivos positivos como el dolor, aunque algunos pacientes pueden referir parestesias. Por otro lado, la variante motora pura de PDIC tiende además a presentarse con un patrón simétrico de la debilidad. En estos casos de diagnóstico diferencial difícil, el hallazgo de títulos elevados de anticuerpos IgM antiGM1, así como la ausencia de hiperproteínorraquia (o un leve incremento de proteínas) pueden ayudar a establecer el diagnóstico de NMM.^{35,38} Otra diferencia notable con otras neuropatías inmunomediadas es la falta de respuesta clínica al manejo con esteroides y/o recambio plasmático que caracteriza a los pacientes con NMM. Hasta el

Tabla 6. Principales diagnósticos diferenciales de la neuropatía motora multifocal (NMM).

	Neuropatía motora multifocal	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Síndrome de Lewis-Sumner	Esclerosis lateral amiotrófica	Enfermedad de motoneurona inferior
Características clínicas					
Distribución típica de la debilidad	Asimétrica	Simétrica	Asimétrica	Asimétrica	Asimétrica
Curso de la enfermedad	Lentamente progresiva	Progresiva o recurrente	Progresiva o recurrente	Rápidamente progresiva	Lenta o rápidamente progresiva
Síntomas sensitivos prominentes	No	Sí	Sí	No	No
Reflejos de estiramiento muscular	Normales o disminuidos en músculos paréticos	Hiporreflexia o arreflexia generalizada	Disminuidos en músculos paréticos	Incrementados o disminuidos en músculos paréticos	Disminuidos en músculos paréticos
Características paraclínicas					
Hiperproteínorraquia marcada	No	Sí	Raro	No	No
Títulos altos de anticuerpos IgM antiGM1	Común	Raro	Raro	Raro	Raro
Engrosamiento focal fuera de sitios de compresión en nervios periféricos examinables mediante ultrasonido	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
Señal anormal en resonancia magnética del plexo braquial	Asimétrico	Simétrico	Asimétrico	No	No
Respuesta a inmunoglobulina intravenosa	Sí	Sí	Sí	No	No
Respuesta a esteroides	No	Sí	Sí	No	No

momento se desconoce si la NMM y MADSAM constituyen parte del espectro clínico de una misma enfermedad.

En el diagnóstico diferencial se cuentan otras entidades patológicas como las neuropatías por atrapamiento y la neuropatía hereditaria con labilidad a parálisis por presión.^{7,38} En ambos casos, a diferencia de NMM, suelen coexistir con manifestaciones sensitivas, signo de Tinel presente, así como anomalías de la conducción en sitios de compresión.³⁵

Resultados

Inmunoglobulina intravenosa

En adultos con NMM, este panel recomienda el uso de inmunoglobulina humana intravenosa como primera línea de tratamiento para mejorar los síntomas relacionados con la debilidad muscular con posible disminución de la discapacidad (recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada, 1B)

La NMM tiene opciones limitadas de tratamiento farmacológico, aunque hasta el 80% de los pacientes responden a la terapia con inmunoglobulina humana polivalente. Hay series de casos y ensayos clínicos no aleatorizados que demuestran beneficios variables de otros agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, interferón beta-1a, y rituximab, aunque con resultados cuestionables.³⁰ A diferencia de otras neuropatías inmunomediadas como la PDIC, en la NMM no hay beneficio con el uso de esteroides.³⁹

Aunque sin consenso general, la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede dividirse en dos tipos: de inducción y mantenimiento. La terapia de inducción con IgIV en pacientes con NMM se inicia a una dosis estándar de 2 g/kg de peso corporal en 2 a 5 días consecutivos, seguido de infusiones de mantenimiento adaptados individualmente que van desde 0.4 g/kg una vez a la semana a 1-2 g/kg cada 2-8 semanas durante 6 meses. La tasa de infusión regularmente va de 150

a 200 ml/hora. La duración de la terapia depende de la respuesta clínica del paciente.³⁹

No se han realizado ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de la inmunoglobulina liofilizada frente a la presentación líquida. Tampoco se han comparado los diferentes esquemas de mantenimiento. Se tienen 4 ensayos clínicos aleatorizados controlados con un total de 45 pacientes reunidos en una revisión sistemática Cochrane tratados con IgIV frente a placebo.⁴⁰ Para el desenlace de mejoría de la fuerza muscular, se concluyó que IgIV es superior a placebo, con un número necesario a tratar de 2 para observar un paciente que experimente mejoría en la fuerza. Un tercio de los pacientes tuvieron remisión por más de 12 meses. La mitad de ellos requirió infusiones repetidas y entre estos la mitad recibió terapia inmunosupresora adicional. Posiblemente por el desarrollo de degeneración axonal, el beneficio clínico de la IgIV puede declinar con el tiempo aún cuando se aumente la dosis.³⁹ En otro estudio retrospectivo se observó que en tratamientos con dosis elevadas de entre 1.6-2.0 g/Kg durante 4 a 5 días la IgIV promovió reinervación, y previno la degeneración axonal hasta por un periodo de 12 años o más.⁴¹ Un estudio prospectivo de 37 pacientes con NMM tratados con inmunoglobulina encontró que los no respondedores tenían en los estudios de neuroconducción mayor disminución de las amplitudes medias distales que en los respondedores, posiblemente por la presencia de degeneración axonal, por lo que es posible que los criterios de diagnóstico neurofisiológico tengan un valor de predicción de respuesta a IgIV, aunque esto debe examinarse más en el futuro.⁴² En otro estudio doble ciego, controlado por placebo, donde se incluyeron 19 pacientes que fueron agrupados en aquellos que nunca han recibido IgIV y aquellos en los que habían recibido previamente tratamiento y recurrieron los síntomas, se demostró un beneficio terapéutico tomando como punto primario a evaluar la fuerza muscular.⁴³ El tratamiento con IgIV no modifica los títulos de anticuerpos antiGM1, aún en presencia de beneficio clínico, por lo que su determinación no tiene ningún papel en el monitoreo de la respuesta

clínica. En un estudio de 24 pacientes con NMM tratados con inmunoglobulina se encontró que aquellos pacientes que presentan escasa o nula atrofia, presentan una mayor y más sostenida respuesta terapéutica que en quienes presentan evidente atrofia muscular.⁴⁴ Se ha tratado de evaluar la duración máxima del beneficio clínico de un ciclo aislado de infusión con IgIV y se ha determinado que rara vez dura más de 3 meses, por lo que la mayoría de los pacientes dependen de infusiones mensuales y otros incluso semanales.⁴⁵

Dado que recientemente se ha demostrado que el incremento de los niveles de IgG después de la administración de IgIV en pacientes con síndrome de Guillain-Barré se ha asociado con respuesta al tratamiento, se ha explorado esta noción en pacientes con NMM tratados con IgIV. En un estudio se reclutaron 23 pacientes con NMM y 17 de ellos tuvieron buena respuesta clínica que se asoció a niveles altos de IgG sérica total en comparación con aquellos no respondedores por lo que las variaciones farmacocinéticas podrían estar asociadas a la respuesta clínica en pacientes con NMM.⁴⁶

Inmunoglobulina subcutánea

En adultos con NMM este panel recomienda el uso de inmunoglobulina humana subcutánea como alternativa a la intravenosa en la terapia de mantenimiento para mejorar los síntomas relacionados con la debilidad muscular (recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja, 1C)

La información científica con inmunoglobulina subcutánea en el tratamiento de NMM es aún extremadamente escasa y enfocada en el tratamiento de mantenimiento, no como terapia de inducción.⁴⁷⁻⁴⁹ La infusión subcutánea de inmunoglobulina ha demostrado ser segura, factible y tan eficaz como la infusión intravenosa tradicional.⁵⁰ La ventaja de esta modalidad es que puede ser administrada en el hogar por los pacientes, después de la capacitación inicial. Una desventaja potencial es el dolor y reacciones en el sitio de infusión, ya que el volumen de la misma es relativamente alto, comparado con otras terapias de administración subcutánea. La

autoadministración en el hogar y la prevención de la pérdida de tiempo laboral reduce los costos directos e indirectos. Los eventos adversos sistémicos se producen en menos de 1% de los casos. Otra ventaja es que este método de administración de inmunoglobulina produce concentraciones estables de IgG. La dosis subcutánea debe ser la misma que la dosis endovenosa, semanalmente o dos veces por semana, dependiendo del tamaño de la dosis.⁴⁹

Ciclofosfamida

Para adultos con NMM este panel no recomienda el uso de la ciclofosfamida como terapia de primera línea. Debido a los efectos potencialmente serios, el tratamiento debería ser reservado a pacientes con cuadros severos y progresivos sin respuesta a IgIV o con dependencia a la misma (recomendación débil, calidad de la evidencia baja: 2C)

Pestronk y colaboradores fueron los primeros en describir que la NMM se asocia muy frecuentemente a valores elevados de anticuerpos antigangliósidos GM1 en el suero y que suele responder eficazmente al tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida.⁵¹ El tratamiento con ciclofosfamida como tratamiento de segunda línea posterior a la falla con IgIV se ha relacionado con mejoría de la fuerza muscular, en la mayor parte de los casos dentro de los primeros 2 a 6 meses después del inicio del tratamiento.^{51,52}

Puede observarse una mejoría sostenida tras su suspensión y en algunos casos remisión de hasta por 2 años. Aunque se han reportado casos con empeoramiento tras su suspensión y otros casos sin mejoría clínica apreciable. El tratamiento con ciclofosfamida, por otro lado, se ha relacionado con un descenso de los niveles de IgM antiGM1 y con la mejoría del BCN. Sin embargo, su uso se ha limitado por sus efectos adversos potencialmente serios, con descripción de casos fatales y abandono de tratamiento, lo que hace poco factible su uso a largo plazo.⁵¹⁻⁵³

Eculizumab

Para adultos con NMM este panel no recomienda el uso de la eculizumab como terapia de primera línea (recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja: 2C). Como terapia adjunta a inmunoglobulina,

la información disponible es aún insuficiente para recomendar el uso de eculizumab (recomendación débil, calidad de la evidencia baja: 2C)

Dado que en la patogénesis de la NMM el daño al nervio periférico potencialmente ejercido por los autoanticuerpos antigangliósidos es mediado por complemento, la inhibición de este mecanismo podría tener un efecto clínico en pacientes con NMM. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor C5 del complemento, lo que previene la activación terminal de la cascada del complemento y la lisis membranal impuesta por el complejo de ataque a la membrana.^{3,30,51} En un ensayo clínico abierto de prueba de concepto en 13 pacientes con NMM que recibían concomitantemente IgIV se observó una mejoría de la fuerza pequeña pero apreciable después de 14 semanas de tratamiento con eculizumab. Se observó adicionalmente una mejoría en las características neurofisiológicas con un mínimo de efectos adversos.⁵⁴ Este ensayo clínico presenta un reto tentador para el uso de inhibidores del complemento en la NMM.

Rituximab

Para adultos con NMM este panel no recomienda el uso de la rituximab como terapia de primera línea o como terapia adjunta a inmunoglobulina (recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja: 2C)

Ya que la NMM es una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos, ha resultado hasta cierto punto obligado que se pruebe el uso de terapia anti-CD20 con el fin de disminuir la población de células plasmáticas y con ello la producción de dichos anticuerpos. Aunque en unos cuantos casos se ha sugerido un potencial beneficio del rituximab como terapia de adición a IgIV⁵⁵ o en monoterapia de cambio⁵⁶ en pacientes con enfermedad refractaria, un estudio abierto pequeño falló en demostrar que el tratamiento de adición con rituximab resulta en mejoría clínica o neurofisiológica.⁵⁷ Por lo tanto, hasta el momento no es recomendable ofrecer esta terapia a pacientes con NMM, dado su escaso o nulo beneficio en contraste con su alto costo y efectos adversos potenciales.

Micofenolato de mofetilo

Para adultos con NMM este panel no sugiere el uso de micofenolato de mofetilo como monoterapia o terapia adjunta a inmunoglobulina intravenosa para la mejoría y estabilización de la discapacidad motora con reducción de la dosis y/o frecuencia de la administración de esta última. (recomendación débil, calidad de la evidencia moderada: 2B)

Aunque de forma anecdótica se ha empleado el micofenolato de mofetilo en el tratamiento inmunosupresor de la NMM asociado a IgIV, su papel sólo se ha evaluado en un ensayo clínico que fue negativo. El micofenolato de mofetilo no se asoció a mejoría de la fuerza, funcionalidad o a la reducción de dosis de IgIV.⁵² Dado que este inmunosupresor es principalmente en otras enfermedades autoinmunes como un ahorrador de esteroides, y dado que los esteroides no tienen papel clínico alguno en el manejo de la NMM, es posible que esto ayude a explicar por qué el micofenolato de mofetilo no ofrece ventaja alguna en el manejo de la NMM.

Azatioprina, ciclosporina y metotrexate

Para adultos con NMM, este panel no recomienda el uso de inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y metotrexate en monoterapia o terapia adjunta a inmunoglobulina intravenosa, para la mejoría y estabilización del estado funcional con reducción de la dosis y/o frecuencia de la administración de esta última (recomendación débil, calidad de la evidencia baja: 2C)

En NMM se ha observado la eficacia de inmunoglobulina intravenosa y ciclofosfamida, sin embargo, el efecto transitorio de la primera y la toxicidad de la segunda han obligado a la búsqueda de terapias alternativas. Al momento existen pocos estudios, la mayor parte, series de casos y reportes de pacientes aislados, con pocos ensayos controlados y aleatorizados que involucran a otros agentes inmunosupresores tales como azatioprina, metotrexate o ciclosporina.^{51,52} Dichos fármacos se han empleado la mayor parte como terapias adjuntas con la finalidad de disminuir las dosis y/o la frecuencia con la que se administra la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con falla a manejo o que dependen de su uso de manera frecuente y rara vez se han empleado como terapia

inicial. Los resultados han sido inconsistentes, con casos aislados de mejoría de la discapacidad motora con ciclosporina y azatioprina, este último como terapia adjunta con esteroides, lo que resulta en importantes dudas sobre el diagnóstico apropiado de los pacientes que la recibieron o el rigor científico empleado. La administración de metotrexate en un único ensayo no controlado permitió la reducción de la dosis y en un caso la suspensión de inmunoglobulina intravenosa, sin embargo, en la mayor parte de los casos se suspendió su administración por la aparición de efectos adversos.^{51,52}

Esteroides

Para adultos con neuropatía motora multifocal, este panel no recomienda el uso de esteroides para la mejoría de la discapacidad relacionada con la enfermedad (recomendación fuerte, calidad de la evidencia muy baja: 1D)

El tratamiento con esteroides para los pacientes con NMM se ha intentado desde hace décadas, toda vez que el avance en el conocimiento de su etiopatogenia ha permitido establecer a la disimmunidad como un proceso fundamental.^{58,59} Este manejo, sin embargo, proviene de experiencias en pocos pacientes o anécdotas, que, en el mejor de los casos, ha permitido establecer que el manejo con esteroides en sus variadas formas farmacológicas no ofrece ningún beneficio clínico apreciable, con un riesgo aumentado de empeoramiento clínico.^{60,61} Este hecho ha contribuido a establecer diferencias etiopatogénicas esenciales con PDIC. En consecuencia, este panel ha convenido que el empleo de esteroides en NMM está contraindicado.

Recambio plasmático

Para adultos con neuropatía motora multifocal, este panel no recomienda el uso de recambio plasmático para la mejoría de la discapacidad relacionada con la enfermedad (recomendación fuerte, calidad de la evidencia muy baja: 1D)

Existen diferencias fundamentales entre el procedimiento conocido como plasmaféresis y el recambio plasmático. El procedimiento mediante el cual se realiza extracción de un volumen relativamente grande de plasma sanguíneo con reposición de un volumen similar se le conoce

como recambio plasmático.^{62,63} Este procedimiento ha sido estudiado pobremente en pacientes con NMM, pero de la poca evidencia disponible se puede concluir que el recambio plasmático no ofrece ningún beneficio tangible en la mejoría funcional de pacientes con NMM.⁶³⁻⁶⁷ Más aún, existe evidencia derivada de pequeños estudios observacionales o reportes de caso que sugieren que esta intervención podría asociarse a mayor probabilidad de desenlaces adversos.⁶⁵ Por lo tanto, el grupo de trabajo no recomienda que los pacientes con NMM sean tratados con recambio plasmático, ya que esta opción terapéutica no ha mostrado beneficios y podría asociarse a un peor desenlace.

Guía en perspectiva

Hasta donde sabemos, este documento representa la primera guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la NMM utilizando un sistema de evaluación de la calidad de evidencia y graduación de la fuerza de recomendación, con la participación de miembros de diversas instituciones mexicanas. Aunque se analiza la evidencia que sustenta guías internacionales previas y se hacen modificaciones menores respecto a los criterios de diagnóstico, en su texto reúne, ordena, resume y combina la mejor evidencia disponible en un formato claro y simple con el objeto de reducir la variabilidad de la práctica clínica en el manejo de la NMM. Su diseño original pondera de igual forma el diagnóstico y tratamiento propiciando en un sentido el encuentro entre la investigación y la práctica clínica al puntualizar en sus afirmaciones la calidad de la evidencia disponible y en el otro sentido mejorar la calidad de gestión de servicios de salud. Se ha procurado reducir al mínimo la controversia, avalando en lo posible los criterios de diagnóstico de la NMM para evitar confusiones entre los lectores y porque genuinamente se han encontrado pocas razones para proponer cambios a las recomendaciones internacionales sobre el diagnóstico de esta entidad. Los cambios más notables en este documento que contrastan con

recomendaciones internacionales precedentes, son con respecto al tratamiento, aclarando si existe evidencia clara respecto al uso de terapias farmacológicas de segunda línea.

Recomendaciones sobre investigación

Este panel identifica como una necesidad de investigación el uso de terapia combinada para optimizar el manejo de la NMM. Adicionalmente, con avances en el entendimiento de la patogénesis de esta entidad será posible proponer terapias específicas que se dirijan a un fenómeno clave en el desarrollo y progresión de esta enfermedad autoinmune. Se requiere de más estudios en grupos etarios extremos, aunque son escasos los casos, además de marcadores de respuesta a tratamiento y progresión de la enfermedad. Además, la alta variabilidad de tratamientos, dosis, esquemas y vías de administración hace compleja y laboriosa la estandarización y comparación con las diferentes maniobras terapéuticas, en parte explicada por lo heterogéneo de la enfermedad. Se debe evaluar el papel de terapias de rescate y de segunda línea, así como diferentes técnicas de terapia física y tratamientos multimodales con desenlaces objetivos tradicionales distintos (o sumados) a la satisfacción global del paciente.

Sinópsis de la guía

1. Este panel recomienda el empleo de los criterios de diagnóstico clínico y electrofisiológico propuestos por el consorcio EFNS/PNS, clasificando a los casos como NMM definitiva, probable o posible, de acuerdo al nivel de certeza alcanzado con la aplicación de los criterios. (Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia: 1A).
2. En adultos con NMM, este panel recomienda el uso de inmunoglobulina humana intravenosa como primera línea de tratamiento para mejorar los síntomas relacionados con la debilidad muscular con posible disminución de la discapacidad (recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada, 1B).
3. En adultos con NMM este panel recomienda el uso de inmunoglobulina humana subcutánea como alternativa a la intravenosa en la terapia de mantenimiento para mejorar los síntomas relacionados con la debilidad muscular (recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja, 1C).
4. Para adultos con NMM este panel no recomienda el uso de la ciclofosfamida como terapia de primera línea. Debido a los efectos potencialmente serios, el tratamiento debería ser reservado a pacientes con cuadros severos y progresivos sin respuesta a IgIV o con dependencia a la misma (recomendación débil, calidad de la evidencia baja: 2C).
5. Para adultos con NMM este panel no recomienda el uso de la eculizumab como terapia de primera línea (recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja: 2C). Como terapia adjunta a inmunoglobulina, la información disponible es aún insuficiente para recomendar el uso de eculizumab (recomendación débil, calidad de la evidencia baja: 2C).
6. Para adultos con NMM este panel no recomienda el uso de la rituximab como terapia de primera línea o como terapia adjunta a inmunoglobulina (recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja: 2C).
7. Para adultos con NMM este panel no sugiere el uso de micofenolato de mofetilo como monoterapia o terapia adjunta a inmunoglobulina intravenosa para la mejoría y estabilización de la discapacidad motora con reducción de la dosis y/o frecuencia de la administración de esta última. (recomendación débil, calidad de la evidencia moderada: 2B).
8. Para adultos con NMM, este panel no recomienda el uso de inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y metotrexate en monoterapia o terapia adjunta a inmunoglobulina intravenosa, para la mejoría y estabilización del estado funcional con reducción de la dosis y/o frecuencia de la administración de esta última (recomendación débil, calidad de la evidencia baja: 2C).

9. Para adultos con neuropatía motora multifocal, este panel no recomienda el uso de esteroides para la mejoría de la discapacidad relacionada con la enfermedad (recomendación fuerte, calidad de la evidencia muy baja: 1D).
10. Para adultos con neuropatía motora multifocal, este panel no recomienda el uso de recambio plasmático para la mejoría de la discapacidad relacionada con la enfermedad (recomendación fuerte, calidad de la evidencia muy baja: 1D).

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a LFB Francia y su filial en México Innovare S.A. de C.V. por el apoyo recibido para que la reunión de expertos tuviera lugar en un ámbito académico y sin presiones o coerciones de ningún tipo. Innoval S.A. de C.V. fue la compañía seleccionada para coordinar la logística de la creación de esta guía y fue el proveedor de los recursos tecnológicos (gestor de contenidos, repositorio web) que fueron usados.

Declaración de conflictos de interés

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores, en este informe científico.

Fuentes de financiamiento

Este trabajo recibió apoyo logístico parcialmente financiado por LFB Francia y su filial en México Innovare S.A. de C.V. Las compañías farmacéuticas no participaren, directa o indirectamente, en el diseño del proyecto, selección de la información, análisis, síntesis de los datos, ni en la elaboración de este artículo o su decisión sobre publicar.

Referencias

1. Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology*. 1986;36:1260-1263.
2. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *Eur Neurol*. 1986;25(6):416-23.
3. Léger JM, Guimarães-Costa R, Iancu Ferfoglia R. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(3):109-22.
4. Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(1):73-85.
5. Miyashiro A, Matsui N, Shimatani Y, Nodera H, Izumi Y, Kuwabara S, Imai T, Baba M, Komori T, Sonoo M, Mezaki T, Kawamata J, Hitomi T, Kawamata J, Hitomi T, Kohara N, Arimura K, Hashimoto S, Arisawa K, Kusunoki S, Kaji R; Japanese Multifocal Motor Neuropathy Study Group. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan. *Muscle Nerve*. 2014;49(3):357-61.
6. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):28-33.
7. Léger JM, Behin A. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):567-73.
8. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of Neurosciences* McGraw-Hill 2013.
9. Garg N, Park SB, Vucic S, Yiannikas C, Spies J, Howells J, Huynh W, Matamala JM, Krishnan AV, Pollard JD, Cornblath DR, Reilly MM, Kiernan MC. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(6):474-483.
10. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol*. 2015 ;72(12):1510-8.
11. European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society, van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Léger JM, Van den Bergh P, Cornblath DR, Evers EM, Hadden RD, Hughes RA, Koski CL, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2006;13:802-8.
12. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:295-301.
13. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology*. 2007;69(17):1680-7.
14. Hughes RA. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. *J Anat*. 2002 Apr;200(4):331-9.
15. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):533-547.
16. Hughes R. The role of IVIg in autoimmune neuropathies: the latest evidence. *J Neurol*. 2008 Jul;255 Suppl 3:7-11.
17. Tobon A. The Role of Immunoglobulin in the Treatment of Immune-Mediated Peripheral Neuropathies. *J Infus Nurs*. 2017;40(6):375-379.
18. Stangel M, Gold R, Pittrow D, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, Huscher D, Reiser M, Sommer C. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(3):165-79.
19. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW Jr; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4:38.

20. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Hill S, Jaeschke R, Liberati A, Magrini N, Mason J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW Jr; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res.* 2005;5:25.
21. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.
22. Strigl-Pill N, König A, Schröder M, Beranek H, Schoser BG, Spaeth M, Pongratz D, Müller-Felber W. Prediction of response to IVIg treatment in patients with lower motor neurone disorders. *Eur J Neurol.* 2006;13(2):135-40.
23. Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, Antoniadis T, Evangelista T, Miller J, Greenslade M, Forester N, Duff J, Bradshaw A, Kleinle S, Boczonadi V, Steele H, Ramesh V, Franko E, Pyle A, Lochmüller H, Chinnery PF, Horvath R. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology.* 2017 Mar 28;88(13):1226-1234.
24. Querol L, Illa I. Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(5):474-9.
25. Staff NP, Amrami KK, Howe BM. Magnetic resonance imaging abnormalities of peripheral nerve and muscle are common in amyotrophic lateral sclerosis and share features with multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* 2015;52(1):137-9.
26. 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.* 2017;7(5):e00632.
27. Haakma W, Jongbloed BA, Froeling M, Goedee HS, Bos C, Leemans A, van den Berg LH, Hendrikse J, van der Pol WL. MRI shows thickening and altered diffusion in the median and ulnar nerves in multifocal motor neuropathy. *Eur Radiol.* 2017;27(5):2216-2224.
28. Rattay TW, Winter N, Décard BF, Dammeyer NM, Härtig F, Ceanga M, Axer H, Grimm A. Nerve ultrasound as follow-up tool in treated multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol.* 2017;24(9):1125-1134.
29. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJ, van Es MA, Nikolakopoulos S, Visser LH, van den Berg LH. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology.* 2017;88(2):143-151.
30. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(1):48-58.
31. Le Forestier N, Chassande B, Moulouguet A, Maisonobe T, Schaeffer S, Birouk N, Baumann N, Adams D, Léger JM, Meininger V, Said G, Bouche P. [Multifocal motor neuropathies with conduction blocks. 39 cases]. *Rev Neurol (Paris).* 1997;153(10):579-86.
32. Oshima Y, Mitsui T, Yoshino H, Endo I, Kunishige M, Asano A, Matsumoto T. Central motor conduction in patients with anti-ganglioside antibody associated neuropathy syndromes and hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(5):568-73.
33. Beydoun SR, Copeland D. Bilateral phrenic neuropathy as a presenting feature of multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):556-559.
34. Axelsson G, Liedholm LJ. Multifocal motor neuropathy - unusual cause of hypoglossal palsy. *Lakartidningen.* 2002;99(13):1448-1450.
35. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve.* 2005;31(6):663-680.
36. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncl RW, Griffin JW. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol.* 1996;39(3):319-325.
37. Lambrecq V, Krim E, Rouanet-Larrivière M, Laguény A. Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve.* 2009;39(2):131-136.
38. Chaudhry V. Multifocal motor neuropathy. *Semin Neurol.* 1998;18(1):73-81.
39. Kumar A, Patwa HS, Nowak RJ. Immunoglobulin therapy in the treatment of multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci.* 2017;375:190-197.
40. van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004429.

41. Vucic S, Black KR, Chong PS, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 2004;63(7):1264-9.
42. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*. 2000;48(6):919-26.
43. Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001;124(Pt 1):145-53.
44. Bouche P, Moulounguet A, Younes-Chennoufi AB, Adams D, Baumann N, Meininger V, Léger JM, Said G. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(1):38-44.
45. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain*. 1998;121:421-8.
46. Vlam L, Cats EA, Willemsse E, Franssen H, Medic J, Piepers S, Veldink JH, van den Berg LH, van der Pol WL. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1145-8.
47. Rasutis VM, Katzberg HD, Bril V. High-Dose Subcutaneous Immunoglobulin in Patients With Multifocal Motor Neuropathy: A Nursing Perspective. *J Infus Nurs*. 2017;40(5):305-312.
48. Markvardsen LH, Harbo T. Subcutaneous immunoglobulin treatment in CIDP and MMN. Efficacy, treatment satisfaction and costs. *J Neurol Sci*. 2017;378:19-25.
49. Katzberg HD, Rasutis V, Bril V. Subcutaneous immunoglobulin for treatment of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2016 Nov;54(5):856-863. doi:
50. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve*. 2017;55(6):802-809.
51. Léger JM, Guimarães-Costa R, Muntean C. Immunotherapy in Peripheral Neuropathies. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):96-107.
52. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD003217.
53. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:567-76.
54. Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, Brennan K, Overell JR, Willison HJ. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(2):84-91.
55. Michaud A, Delmont E, Jeandel PY, Desnuelle C. [Improvement of severe and intravenous immunoglobulin-dependent multifocal motor neuropathy with conduction block after long-term rituximab]. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167(12):916-20.
56. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(7):473-5.
57. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(3):196-201.
58. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, Alderson K, Adams RN. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988;24:73-8.
59. Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, Griffin JW, Cornblath DR, Denys EH, Glasberg M, Kuncel RW, Olney RK, Yee WC. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann Neurol*. 1990;27:316-26.
60. Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997;48:1135.
61. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, Simmons J, Wright I, Gregson N, Jacobs J. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:778-83.
62. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76:294-300.
63. Barba EJR. Plasmaféresis y recambio plasmático. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2014; 61:163-174.
64. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, Kuncel RW, Drachman DB, Freimer ML, Miller RG, Griffin JW. Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. *Ann Neurol*. 1993;33:237-42.

65. Carpo M, Cappellari A, Mora G, Pedotti R, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998; 50: 1480–1482.
66. Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 533–535.
67. Lehmann HC, Hoffmann FR, Fusshoeller A, Meyer zu Hörste G, Hetzel R, Hartung HP, Schroeter M, Kieseier BC. The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci.* 2008;271:34-9.