

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**MANEJO DE LA POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA  
CRÓNICA CON RECAMBIO PLASMÁTICO. EXPERIENCIA EN EL SERVICIO  
DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO  
DEL 2007 AL 2009.**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA. 403**



**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
NEUROLOGÍA.**

**PRESENTA: M.C. ILIANA FABIOLA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS: M.C. JOEL OROZCO PAREDES.**

**ASESOR DE TESIS: M.C. GIL PLAYAS PÉREZ.**

**D.F. México.**

**2009.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**MANEJO DE LA POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE  
INFLAMATORIA CRÓNICA CON RECAMBIO PLASMÁTICO.  
EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO DEL 2007  
AL 2009.**

**AUTORIZACION DE TESIS.**

**M.C. JOEL OROZCO PAREDES \_\_\_\_\_**  
**JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA**  
**PROFESOR TITULAR DE CURSO DE POSTGRADO EN NEUROLOGÍA**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. O.D.**

**M.C. GIL PLAYAS PÉREZ \_\_\_\_\_**  
**MÉDICO NEURÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. O.D.**

**M.C. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ \_\_\_\_\_**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. O.D.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A MIS PADRES:** Por dejarme seguir mis sueños y estar siempre ahí a mi lado impulsándome.

**A MI ESPOSO:** Por estar a mi lado siempre, aun a pesar de todo.

**A MIS MAESTROS:** Por sembrarme el amor a la Neurología, por compartir sus muchos conocimientos, por formarme no sólo como especialista, sino también como persona.

**A MIS COMPAÑEROS:** por su amistad y apoyo en todo momento.

## ÍNDICE

| <b>CONTENIDO</b>               | <b>PAGINA</b> |
|--------------------------------|---------------|
| Resumen en español             | 6             |
| Resumen en inglés              | 7             |
| Introducción                   | 8             |
| Marco Teórico                  | 10            |
| Planteamiento del problema     | 16            |
| Justificación                  | 17            |
| Objetivos                      | 18            |
| Diseño metodológico            | 19            |
| I. Tipo de estudio             | 19            |
| II. Diseño del estudio         | 19            |
| III. Definición de variables   | 20            |
| IV. Hipótesis                  | 22            |
| V. Universo de trabajo         | 23            |
| VI. Criterios de inclusión     | 24            |
| VII. Criterios de exclusión    | 24            |
| VIII. Criterios de eliminación | 24            |
| Recursos humanos               | 25            |
| Recursos materiales            | 25            |
| Financiamiento                 | 25            |
| Cronograma de actividades      | 26            |
| Análisis estadístico           | 27            |
| Resultados                     | 28            |
| Tablas y gráficas              | 30            |
| Discusión                      | 41            |
| Conclusiones                   | 44            |
| Referencias                    | 45            |
| Anexo 1                        | 49            |

## **RESUMEN**

### **MANEJO DE LA POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA CON RECAMBIO PLASMÁTICO. EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO DEL 2007 AL 2009.**

Playas-Pérez, Gil MC\*; Orozco-Paredes, Joel MC\*\*, González-Hernández, Iliana F MC \*\*\*

*\*Especialista en Neurología. Adscrito al servicio de Neurología. Hospital General de México. O.D.*

*\*\* Especialista en Neurología. Jefe de Servicio de Neurología. Profesor titular de curso de especialización en Neurología. Hospital General de México. O.D.*

*\*\*\* Residente de tercer año de Neurología. Hospital General de México. O.D.*

**Introducción.** La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), es una neuropatía periférica adquirida con desmielinización focal, que se presenta con una prevalencia de 1.24 por cada 100,000 habitantes; presentándose con manifestaciones tanto motoras como sensitivas; se utilizan criterios diagnósticos como los propuestos por Academia americana de neurología (AAN); responde a inmunoterapia principalmente a plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y esteroides.

**Objetivo.** Describir el grado de mejoría que presentan los pacientes con CIDP, tratados con recambio plasmático, en el servicio de Neurología del Hospital General de México, O.D; durante el periodo de 2007- 2009.

**Material y métodos.** Es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo; realizado mediante la revisión de un grupo de expedientes de pacientes que cumplieron criterios de la AAN y que recibieron terapia con plasmaféresis.

**Resultados.** Se incluyeron 7 expedientes de pacientes, de los cuales predominó el sexo masculino en 85.7%, la edad promedio de los pacientes fue de 37.7 años; el 100% de ellos presentó una forma crónica de evolución; el tiempo de evolución fue de 16.5 semanas; el 100% de los pacientes presentaron baja celularidad y aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo; el subtipo que predominó fue el Síndrome de Lewis-Sumner; se calificó la escala de discapacidad simplificada de Dyck al ingreso con una media de 4.4, al término de las sesiones en promedio obtuvieron 3.4 puntos y al mes de egreso descendió a 2.4 el puntaje.

**Conclusión.** Se encontró una mejoría en la mayoría de los pacientes con CIDP a los que se les realizó plasmaféresis. Logrando mantener esa mejoría con el uso de esteroide adicional.

**Palabras clave:** Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, Síndrome de Lewis-Sumner, escala de discapacidad simplificada de Dyck.

## SUMMARY

### **HANDLING OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY, WITH PLASMA EXCHANGE. EXPERIENCE IN THE SERVICE OF NEUROLOGY OF THE GENERAL HOSPITAL OF MEXICO IN THE PERIOD FROM THE 2007 TO THE 2009.**

Playas-Pérez, Gil MC\*; Orozco-Paredes, Joel MC\*\*, González-Hernández, Iliana F MC \*\*\*

*\*Especialista en Neurología. Adscrito al servicio de Neurología. Hospital General de México. O.D.*

*\*\* Especialista en Neurología. Jefe de Servicio de Neurología. Profesor titular de curso de especialización en Neurología. Hospital General de México. O.D.*

*\*\*\* Residente de tercer año de Neurología. Hospital General de México. O.D.*

**Introduction.** The chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), is an acquired peripheral neuropathy with focal demyelinating, that appears with a prevalence of 1,24 by each 100.000 habitants; appearing with manifestations sensitive and motors; used criteries diagnoses proposed by American Academy of neurology (AAN); it responds to immunotherapy to plasma exchange, intravenous immunoglobuline and steroids.

**Objective.** To describe the degree of improvement that presents the patients with CIDP, deal with plasma exchange, in the service of Neurology of the General Hospital of Mexico, O.D; during the period of 2007 – 2009

**Material and methods.** It is a descriptive, observational, retrospective study; to carried by means of the revision of a group of files of patients who fulfilled criteria of the AAN and who received therapy with plasma exchange.

**Results.** 7 files of patients were included, of who masculine sex in 85.7% predominated, the age average of the patients was of 37,7 years; the 100% of them presented a chronic form of evolution; the time of evolution was of 16,5 weeks; the 100% of the patients they presented low cellularity and increase of proteins in the cerebrospinal fluid; the subtype that predominated was the Syndrome of Lewis-Sumner; the scale as simplified incapacity of Dyck was described to the entrance with an average of 4,4, at the end of the sessions in average they obtained 3,4 points and to the month of to leave hospital, the scale descended to 2,4.

**Conclusion.** Was an improvement in the majority of the patients with CIDP to received plasma exchange. Managing to maintain that improvement with the additional steroid use.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, plasma exchange, intravenous immunoglobuline, Syndrome of Lewis-Sumner, scale of incapacity simplified of Dyck.



## **INTRODUCCION.**

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), es una neuropatía periférica adquirida, caracterizada por desmielinización multifocal que predomina en raíces espinales, plexos mayores y troncos nerviosos proximales. Tiene una prevalencia de 1.24 por cada 100,000 habitantes en Inglaterra y 1.9 por cada 100,000 habitantes en Australia; la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres. Se puede presentar a cualquier edad, la edad promedio fue de 47.6 años (mediana de 53.5 años). Las formas de presentación pueden ser el tipo brote-remisión y también la forma progresivamente secundaria. Dentro de las manifestaciones clínicas como se presenta están: la evolución por más de dos meses, síntomas motores predominantes, involucro simétrico de brazos y piernas, así como proximal y distal; reflejos disminuidos ó abolidos; sólo en un 10- 20% hay afección de nervios craneales, puede haber disestesias dolorosas, así como daño a la sensibilidad profunda más que a la superficial; pueden haber síntomas disautonómicos como constipación y retención urinaria.

Existen variantes clínicas bien definidas como son: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica predominantemente motora simétrica, tanto proximal como distal; Síndrome de Lewis- Sumner ( neuropatía motora y sensitiva desmielinizante multifocal adquirida), neuropatía desmielinizante con inmunoglobulina G ó inmunoglobulina A como paraproteinemias; neuropatía desmielinizante predominantemente sensitiva, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con desmielinización en sistema nervioso central y neuropatía desmielinizante asociada con desordenes sistémicos como (hepatitis B ó C, HIV, linfoma, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico u otras collagenopatías, tirotoxicosis, trasplante de órganos ó médula ósea, síndrome nefrótico, y enfermedad Intestinal inflamatoria).

Dentro de la inmunopatogénesis propuesta, se consideran los componentes celulares y humorales los involucrados; como es la activación de células T y su cruce por la barrera hemato-neuronal, con involucro de citocinas, factor de necrosis tumoral, interferon e interleucinas; todos los cuales se encargan del daño hacia las proteínas de la mielina. No existen antígenos específicos relacionados con la CIDP.

Para hacer el diagnóstico, existen diversos criterios, dentro de los cuales se encuentran los propuestos por la Academia Americana de Neurología, por el comité Ad Hoc; además los criterios propuestos por Saperstein y colaboradores; y por último los propuestos por el Grupo de causas y tratamiento de neuropatías inflamatorias (INCAT). Los cuales establecen criterios clínicos que se refieren a la disfunción motora y sensitiva de más de una extremidad; al curso de la enfermedad que sea mayor de 2 meses; a los reflejos que deben estar disminuidos ó ausentes; a los criterios neurofisiológicos que deben ser bloqueos de conducción parcial, disminución de las velocidades de conducción, latencias dístales prolongadas, latencias de la onda F prolongada ó ausente; características del líquido cefalorraquídeo en

cuanto a tener menos de 10 células por  $\text{mm}^3$ , y proteínas mayores de 45 mg/dL, así como una biopsia de nervio en la cual se demuestre la desmielinización y la remielinización.

Los principales tratamiento utilizados para esta patología son los esteroides, que se manejan a dosis de 50-100 mg/día por largos plazos; la inmunoglobulina intravenosa, dada a dosis de 2 g/kg por 2-5 días, seguido por dosis de mantenimiento de 0.4-2 g/kg mensualmente; ó la plasmaféresis realizada de 1 a 1.5 volúmenes, por 5 sesiones, hasta que el cuadro agudo de una recaída se resuelva. Existen otros tratamientos que se utilizan en segunda línea como son: Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Interferon alfa ó beta, Micofenolato de Mofetilo. Todos estos se pueden dar aislados ó en combinación.

Los de primera elección son los esteroides, la inmunoglobulina humana y la plasmaféresis. De estas la que menores reportes tiene del beneficio dado a los pacientes es la plasmaféresis, por lo que este estudio propone revisar la mejoría clínica dada con la plasmaféresis en pacientes con CIDP en el servicio de Neurología del Hospital General de México.

## MARCO TEÓRICO

En 1958, James Austin, describió a 32 pacientes con cuadros recurrentes de polineuropatía desmielinizante, ahora conocida como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Posteriormente en 1975, se definieron las características clínicas, electrodiagnósticos y patológicas de 53 pacientes de la Clínica Mayo, que fue donde se definió la patología llamada ahora polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP). Esta se define como un desorden caracterizado por debilidad de más de una extremidad, con síntomas sensitivos, que dura más de 8 semanas y que tiende a la cronicidad<sup>1</sup>.

Su prevalencia es de 0.8 a 1.9 casos por cada 100,000 habitantes. Puede afectar a cualquier edad, pero es más frecuente en edades adultas<sup>2</sup>. Hasta este momento no se han encontrado factores predisponentes específicos; algunos estudios hablan de asociación entre el Antígeno Mayor de Histocompatibilidad (HLA), aunque no se ha encontrado una predisposición genética clara. Tiene relación con antecedente infeccioso previo sólo en el 30% de los casos, entre 3-4 semanas antes del inicio del cuadro<sup>3</sup>.

Las manifestaciones clínicas son: progresión por más de 2 meses, síntomas motores predominantes, involucro simétrico de brazos y piernas, involucro de músculos proximales y distales, reflejos disminuidos ó ausentes, afección de nervios craneales en 10-20%<sup>4</sup>, síntomas sensitivos por disestesias dolorosas con afección de sensibilidad profunda más que la superficial como ataxia sensitiva<sup>5</sup>, síntomas autonómicos como constipación y retención urinaria<sup>6</sup>, elevación de proteínas en el líquido cefalorraquídeo sin pleocitosis, evidencia de neuropatía desmielinizante primaria en la conducción nerviosa, evidencia de desmielinización y remielinización en la biopsia de nervio<sup>7</sup>.

Existen diversas variantes clínicas de la CIDP, como son: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica predominantemente motora simétrica proximal y distal; neuropatía motora y sensitiva desmielinizante multifocal adquirida ó Síndrome de Lewis- Sumner, neuropatía desmielinizante con Inmunoglobulina G ó Inmunoglobulina A ó paraproteinemias, neuropatía desmielinizante predominantemente sensitiva, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con desmielinización en sistema nervioso central, y la neuropatía desmielinizante asociada con desordenes sistémicos ( Hepatitis B ó C, HIV, Linfoma, Diabetes Mellitus, Lupus eritematoso sistémico, Tirotoxicosis, trasplante de órganos y médula ósea, Síndrome nefrótico, Enfermedad intestinal inflamatoria)<sup>8</sup>. De estos subtipos, el principal y más frecuente es el Síndrome de Lewis- Sumner, la cual se describió en 1982, se llega a confundir con la neuropatía motora multifocal, sin embargo en esta también se encuentra alteración en la conducción motora, además los anti gangliosidos GM1 son normales, las proteínas se elevan de leve a moderadamente, en el 90% de las biopsias de nervio encuentran desmielinización, existe buena respuesta a la prednisona, algunos se han reportado que responden con Plasmaféresis<sup>9</sup>.

La enfermedad se diagnóstica en base a criterios propuestos por el comité Ad Hoc de la Academia Americana de Neurología, los Criterios de la Sociedad Neurológica de la Federación Europea/ Sociedad de Nervio periférico, los propuestos por Saperstein y colaboradores <sup>10,11</sup>. Estos criterios incluyen las características clínicas como son la disfunción motora y sensitiva en más de una extremidad, en este sentido Saperstein da mayor peso a que la afección sea tanto proximal como distal; además se incluye la alteración de los reflejos por disminución o abolición; el curso de la enfermedad se establece de forma unánime en 2 meses ó mayor; la alteración en el líquido cefalorraquídeo es la hiperproteinemia >45 mg/dL, células <10/mm<sup>3</sup>, en la biopsia de nervio se encuentran evidencia de desmielinización y remielinización <sup>12</sup>. Las características electrofisiológicas deben tener por lo menos 3 de las siguientes alteraciones: bloqueo parcial de la conducción en más de un nervio motor, enlentecimiento de las velocidades de conducción <75% de al menos 2 nervios motores, latencias dístales prolongadas >140% de lo normal de al menos 2 nervios motores, prolongación de la latencia de la onda F (>120% de lo normal) ó su ausencia en dos nervios, así como del reflejo H; dispersión temporal de la duración del potencial de acción del componente motor en estimulación distal, prolongación de la duración del potencial de acción del componente motor <sup>13,14,15</sup>.

Las características patológicas de la biopsia del nervio sural son la desmielinización segmentaria y remielinización con formación de bulbos de cebolla con algún grado de degeneración axonal. Se puede encontrar grados de edema intersticial, infiltrado de células inflamatorias endoneurales, incluyendo linfocitos y macrófagos. Sin embargo la biopsia de nervio, en varios estudios se establece no indispensable para hacer el diagnóstico; sólo preferida en los casos en los que los estudios electrofisiológicos no sean concluyentes de la enfermedad y la sospecha clínica sea elevada. Esto se debe también a que el infiltrado inflamatorio no siempre esta presente en el sitio de la biopsia, por lo que esta puede mostrar sólo lesiones no específicas <sup>16</sup>.

En estudios de Resonancia magnética se observa un aumento en la intensidad de señal en T2 del plexo braquial y lumbar; además de hipertrofia de las raíces cervicales, y realce con gadolinio. Además puede haber involucro a nivel del sistema nervioso central, logrando observarse lesiones desmielinizantes a nivel central, esto se observa en un 5-30% de los casos <sup>17</sup>.

Las formas clínicas que se identifican son primariamente progresiva, de tipo recurrente- remitente, y secundariamente progresiva. De estas la más frecuente es la forma primariamente progresiva en 45% de los casos; sin embargo las formas recurrentes son las que mejor pronóstico tienen <sup>18,19</sup>. Dentro de la fisiopatología de esta patología, se postula al mimetismo molecular el principal mecanismo patógeno. En este el huésped genera una respuesta inmune a un factor iniciador, muy frecuentemente a un organismo infeccioso que produce epítopes que afectan los tejidos del huésped. Parece ser un desorden mediado inmunológicamente órgano- específico que proviene de una interacción sinérgica de respuestas inmunes mediada por mecanismos celulares y humorales dirigidos contra antígenos de nervios periféricos caracterizados incompletamente <sup>20,21</sup>. La activación de las células T que

invaden tejido nervioso periférico, de estos las subfamilias CD4 y CD8, que cruzan la barrera hemato-nerviosa por mecanismos de adhesión y transmigración, se producen quimiocinas y metaloproteínas; las células T identifican estos antígenos del nervio a través del complejo HLA, producen citocinas como factor de necrosis tumoral alfa, interferon gamma, interleucina 2; estos activan macrófagos que fagocitan la mielina ó las células de Schwann ó producen radicales libres de oxígeno, metabolitos de óxido nítrico, metabolitos de ácido araquidónico, proteasas, componentes de complemento que también producen daño al nervio periférico <sup>22,23,24</sup>.

Dentro del tratamiento de esta patología, hay publicados estudios randomizados, doble ciego, clase I; que demuestran la efectividad de 2 de los 3 tratamientos tradicionales para la CIDP, que son la inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático <sup>25,26</sup>. Otros tipos de tratamiento son los esteroides, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, metrotexate, micofenolato de mofetilo, alfa y beta interferón, alemtuzimab, etarnecept, rituximab <sup>27,28</sup>.

- Los corticoesteroides, tienen efecto supresor en la inmunidad celular para reducir el número de linfocitos, disminuir la liberación de citoquinas proinflamatorias, factores vasoactivos, inhibiendo la función de los macrófagos y reducción de transmigración de leucocitos a áreas dañadas. La dosis es de 100 mg al día, disminuyendo 5 mg cada semana, con una respuesta esperada alrededor de 1.9 meses. Dentro de los principales efectos secundarios son la hiperglicemia, hipertensión, necrosis aséptica de cadera, osteoporosis, alteraciones psiquiátricas, cataratas, glaucoma, susceptibilidad a infecciones, obesidad, úlceras gastrointestinales y hemorragia <sup>29</sup>.
- La inmunoglobulina intravenosa, consiste en inmunoglobulina purificada proveniente de 10,000 donadores combinado con un agente estabilizante como sucrosa, glucosa, maltosa, glicina, sorbitol ó albúmina, para evitar agregación. Tiene efectos inmunomoduladores como neutralización de autoanticuerpos, inhibición de actividad de complemento y modulación de fagocitosis a través de bloqueo de receptores Fc en macrófagos. Su efecto en la CIDP esta soportado por estudios randomizados, doble ciego, en una revisión de Cochrane. La dosis es de 2 g/kg dividido en 2 a 5 días con una respuesta clínica vista a los 7 días, se continua hasta ver la máxima respuesta, luego continuar con dosis de mantenimiento de 1- 0.5 g/kg cada 2 a 4 semanas. Puede haber efectos secundarios durante la infusión como escalofríos, náusea, mialgias, rash y cefalalgia. Lo cual puede disminuir con premedicación con acetaminofen y difenhidramina. La anafilaxia se puede ver en pacientes con deficiencia variable de IgA. Se ha reportado la insuficiencia renal dentro de las complicaciones raras; además de los cuadros tromboembolicos como infartos del miocardio, enfermedad vascular cerebral, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, asociado a incremento de la viscosidad sérica y agregación plaquetaria. Otras complicaciones raras reversibles son neutropenia, artritis por complejos inmunes, uveítis, vasculitis crioglobulínica y fallo pulmonar asociada a transfusión <sup>30,31</sup>.

- El recambio plasmático ó plasmaféresis, es un procedimiento diseñado para remover anticuerpos patógenos de la sangre, a través de una filtración de plasma ó centrifugación por un acceso venoso. Su uso esta soportado por estudios que demuestran su efectividad para la CIDP, sin embargo no hay diferencia significativa con inmunoglobulina intravenosa. Sin embargo, su uso se ha asociado a una alta incidencia de recaídas de la enfermedad y la terapia corticoesteroide es necesaria para mantener la remisión a largo plazo. Su uso tiene riesgos inherentes al procedimiento como infección, sangrado y trombosis. También riesgo de hipotensión, anemia, parestesias relacionadas con hipocalcemia inducida por citrato. Debido a estos, se considera su uso cuando los corticoesteroides ó la Inmunoglobulina intravenosa son inefectivos <sup>32</sup>.
- La quimioterapia se ha utilizado como parte del tratamiento; ya que estos fármacos actúan en mecanismos de proliferación celular, adhesión y migración para suprimir el sistema inmune. Son usados como coadyuvantes ó de segunda línea. La ciclosporina se usa a dosis de 3-7 mg/kg/día para mantener una concentración plasmática de 100-150 ng/ml; sus principales efectos secundarios son la neurotoxicidad, hipertensión, náusea y temblor. La ciclofosfamida se usa a dosis de 2 mg/kg cada 6 a 12 meses ó 1 mg/ m<sup>2</sup> mensualmente por 6 meses; sus efectos secundarios son la supresión de médula ósea, cistitis hemorrágica, vómito, infertilidad, tiene capacidad además de ocasionar neoplasias hematológicas y vesicales. La azatioprina se usa a dosis de 2- 3 mg/kg, dentro de sus efectos secundarios son el rash cutáneo, pancreatitis, hepatotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia, además del riesgo de infecciones. El micofenolato de mofetilo se usa a dosis de 1000 mg dos veces al día, se asocia a náusea, vómito, diarrea y leucopenia <sup>33</sup>.
- Otros agentes inmunosupresores son; rituximab, es un anticuerpo humano IgG1 kappa con afinidad para antígenos CD20, dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> en 4 inyecciones semanales; sus efectos secundarios son fiebre, escalofríos, náusea, hipotensión y cefalalgia. El alemtuzumab, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra antígenos CD52, se usa a dosis de 30 mg/ día. Sus efectos secundarios son hipotensión, fiebre, dificultad respiratoria, rash, enfermedad tiroidea autoinmune, radiculoneuropatía sensoriomotora progresiva. El etanercept, es una proteína dimerica fusionada, se usa a dosis de 25 mg SC, 2 veces por semana; sus efectos secundarios son la susceptibilidad a infecciones sistémicas, exacerbación de insuficiencia cardíaca, desmielinización del sistema nervioso central. El interferon se usa a dosis de 22 microgramos, 3 veces por semana, sus efectos secundarios incluyen reacciones en el sitio de inyección, hepatotoxicidad, reacciones psiquiátricas, así como depresión <sup>33</sup>.

En cuanto al uso del recambio plasmático para el manejo de la CIDP; Levy y Server fueron los primeros en reportar el beneficio de la plasmaféresis en la CIDP (1979). Los pacientes tratados han sido manejados además con drogas

inmunosupresoras lo cual puede influir en la respuesta; sólo existen dos estudios randomizados, doble ciego controlados que comparan la plasmaféresis con otros manejos. Ambos reportaron beneficio a corto plazo con esta <sup>34</sup>. Otro comparó plasmaféresis con inmunoglobulina intravenosa y no encontró diferencias significativas entre los dos. Sólo existen revisiones no sistematizadas de este tratamiento. Se evaluó la respuesta primaria como la mejoría en la discapacidad medida en relación a la escala de discapacidad simplificada de Dyck; dentro de las respuestas secundarias fueron los cambios en la amplitud de los potenciales de acción musculares compuestos, después de 4 semanas, cambios en la discapacidad después de 12 semanas; además de los efectos adversos como muerte, hipotensión e infección. La plasmaféresis se calculó a 40-50 ml/kg de peso corporal, reinfundiendo albúmina al 5% con solución salina. La escala de discapacidad utilizada es la simplificada de Dyck, se mide en grados <sup>35</sup>:

| <b>ESCALA DE DISCAPACIDAD.</b> |  |
|--------------------------------|--|
| 0                              | Normal   |
| 1                              | No discapacitado, signos sensitivos menores ó arreflexia.  |
| 2                              | Discapacidad leve, camina >200 mts, debilidad leve en 1 ó más extremidades.                                  |
| 3                              | Discapacidad moderada, camina >50mts sin ayuda, debilidad moderada MRC grado 4 y daño sensitivo.             |
| 4                              | Discapacidad severa, capaz de caminar >10mt, con soporte ó ayuda, debilidad motora grado 4 y daño sensitivo. |
| 5                              | Requiere apoyo para caminar 5 mts, signos motores y sensitivos marcados.                                     |
| 6                              | No puede caminar 5 mts, es capaz de mantenerse parado y pasarse a una silla.                                 |
| 7                              | Cuadriparesia, confinado a cama, fuerza muscular 3.  |
| 8                              | Respirador y/o cuadriparesia severa, fuerza 2.   |
| 9                              | Respirador y cuadriparesia.  |
| 10                             | Muerte   |

El primer estudio randomizado, doble ciego, estudio de plasmaféresis en pacientes con CIDP (Dyck, et al). En este estudio, 5 de 15 pacientes (33%) quienes recibieron esta terapéutica experimentaron gran mejoría en su escala de discapacidad neurológica a las 3 semanas, comparado con 14 pacientes quienes fueron sometidos a una simulación de plasmaféresis. Sin embargo, durante un subsecuente periodo donde se les dio plasmaféresis a los pacientes

que no la estaban recibiendo, estos presentaron una mejoría similar en cuanto a la escala de discapacidad después de recibirla. Dentro de los inconvenientes que presentó este estudio, es que fue muy corto, sólo se evaluaron por 3 semanas, y los pacientes difirieron considerablemente con respecto a la duración de la enfermedad y el tratamiento previo. Debido a esto los resultados pueden estar influenciados por el uso adicional de drogas inmunosupresoras<sup>36</sup>. El otro estudio randomizado, doble ciego, cruzado, por Hahn y colaboradores; evaluó la terapia con plasmaféresis y corticoesteroides en 18 pacientes con CIDP. Este estudio consistió en 3 fases: en la fase 1, los pacientes recibieron 10 sesiones de plasmaféresis ó recambios simulados, por un curso de 4 semanas; durante la fase 2, después de un periodo de 5 semanas en los que hubo fracaso, fueron cruzados, y en la fase 3 los pacientes sintomáticos recibieron dosis diarias de 60 mg de prednisona por 1 mes (posteriormente cada mes se descendía la dosis 10 mg), además recibieron plasmaféresis 2 veces a la semana durante la fase 3. Completaron el ensayo 15 pacientes, y 12 (80%), mejoraron sustancialmente con la plasmaféresis, medidos con base a la escala de discapacidad y la medida de la fuerza muscular. Los factores que se consideran influyeron para que en este estudio la mejoría fuera superior al anterior, son: el régimen más vigoroso de sesiones que fueron 10, además de menor grado de degeneración axonal en los estudios electrofisiológicos. Sin embargo, la terapia con corticoesteroides fue requerida, debido a que 8 pacientes (67%) de los 12 presentaron recaída dentro de los 7- 14 días de terminadas las sesiones de plasmaféresis, por lo que para mantener la remisión a largo plazo se requirió del esteroide. Incluso en los usuarios de plasmaféresis con esteroide, se requiere en algún momento de repetir la plasmaféresis; con un periodo de tiempo promedio de 8 meses a 5 años<sup>37</sup>.

La plasmaféresis tiene inconvenientes como que requiere que el pacientes se encuentre hospitalizado, personal especializado y capacitado en el procedimiento. Dentro de los principales efectos secundarios que se reportaron con su uso fueron la hipocalcemia por toxicidad a citrato (4.5%), hipotensión (2.2%), sólo un paciente presentó Infarto del miocardio; se reportaron 2 muertes, una por hemorragia arterial por inserción del catéter en arteria, y otra por hemorragia cerebral, por asociarse con una púrpura trombocitopenica trombótica<sup>32</sup>.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Produce mejoría la terapia con Recambio plasmático a los pacientes con Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica?

## **JUSTIFICACION.**

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), representa un porcentaje que está en aumento dentro de las polineuropatías, esto a nivel internacional; con criterios diagnósticos bien establecidos. Representa una entidad de gran importancia, ya que causa discapacidad severa en quienes la padecen, llevando con esto a impacto sobre la productividad generada. A pesar de esto es una entidad de la cual aún no se conoce todo acerca de su fisiopatología, por lo tanto tampoco del tratamiento exacto. Existe escasa literatura del tema a nivel mundial; sin embargo en México no se tienen registros de la morbilidad de esta enfermedad, por lo cual es esperado no tener reportes a nivel nacional de la respuesta terapéutica.

En los estudios revisados se comprueba la buena respuesta terapéutica a el recambio plasmático para la CIDP, la cual se reporta en hasta el 80%, sin embargo esta es a corto plazo, con un alto índice de recaída a la segunda semana del término de esta. En nuestro país, existen centros de atención de tercer nivel como son los Centros médicos de IMSS e ISSSTE, así como los Institutos Nacionales tanto de Nutrición y el de Neurología y Neurocirugía; así como Hospitales Generales como Juárez y el nuestro Hospital General de México. En la mayoría de estos se cuenta con el recambio plasmático, que se utiliza en diversas enfermedades, las principales son el Síndrome de Guillain-Barré y la Miastenia Gravis; sin embargo también se utiliza para la CIDP con buenos resultados. No contamos con registros de todas estas Instituciones, sólo con un estudio publicado en el 2007, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que reporta una revisión de 10 años con 26 pacientes en los cuales se reporta esta patología; sin embargo, se evaluó la respuesta terapéutica al manejo con corticoesteroides, no a Plasmaféresis.

Debido a esto se considera de alto interés, el reporte de la mejoría observada en pacientes con CIDP al manejo con recambio plasmático en nuestro país; en este caso hecho en el servicio de Neurología del Hospital General de México. Ya que hasta el momento no existe algún reporte nacional de este tema.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Describir el grado de mejoría que presentan los pacientes con CIDP, tratados con recambio plasmático, en el servicio de Neurología del Hospital General de México, O.D; durante el periodo de 2007- 2009.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes encontrados con esta patología durante el periodo mencionado.
- Describir el subtipo de enfermedad más frecuente.
- Describir las complicaciones asociadas al procedimiento de plasmaféresis presentadas en los pacientes.

## **DISEÑO METODOLÓGICO.**

### **I. TIPO DE ESTUDIO**

Este es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo; realizado mediante la revisión de un grupo de expedientes de pacientes, que cumplieron con criterios de inclusión para el presente estudio.

### **II. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se incluyeron pacientes que egresaron del servicio con diagnóstico establecido de CIDP, cumpliendo con criterios de la Academia Americana de Neurología, que tenían edad de 21- 60 años, con una evolución mayor de 8 semanas, con datos clínicos compatibles de la enfermedad, con hipo ó arreflexia, con signos electrofisiológicos según los criterios establecidos; con disociación albumino- citológica, sin biopsia de nervio; que no tenían otras comorbilidades como neoplasias, gammapatías monoclonales, vasculitis, enfermedades infecciosas (VIH y hepatitis).

A los cuales se les realizó como tratamiento sesiones de recambio plasmático, con número variable de entre 3-5 sesiones; registrando el grado de discapacidad según la ED de Dyck; al ingreso, al término de las sesiones de plasmaféresis y al mes del egreso. Agregando manejo con esteroides orales, para mantenimiento de la mejoría. Esto fue realizado en el periodo del 01 de Enero del 2007 al 30 de Abril del 2009, en el servicio de Neurología del Hospital General de México. O.D. Realizando la recolección de datos del expediente clínico, en un formato diseñado para tal motivo. (ANEXO 1).

### III. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

#### A. VARIABLE INDEPENDIENTE.

##### 1. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).

A). *Definición conceptual:* Definida de acuerdo a los criterios del comité Ad Hoc de la Academia Americana de Neurología, que son:

a). Criterios clínicos: disfunción motora y/o sensitiva de más de una extremidad o ambas.

b). Curso de la enfermedad: mayor de 2 meses.

c). Reflejos: disminuidos ó ausentes.

d). Criterios electrofisiológicos: cumplir con 3 de los 4 siguientes:

1).- Bloqueo de la conducción parcial de más de 1 nervio motor

2).- Disminución de las velocidades de conducción de > 2 nervios motores

3).- Latencias dístales prolongadas de >2 nervios motores

4).- Latencia de Onda F prolongada de >2 nervios motores ó ausencia.

5).- Líquido cefalorraquídeo: leucocitos <10/mm<sup>3</sup> VDRL negativo, Proteínas >45 mg/dL.

6).- Biopsia de nervio: evidencia de desmielinización y remielinización.

B). *Definición operacional:* Pacientes ingresados al servicio con diagnóstico de CIDP.

#### B. VARIABLE DEPENDIENTE.

##### 1. Tratamiento con recambio plasmático.

a). *Definición conceptual:* procedimiento diseñado para remover anticuerpos patógenos de la sangre, mediante filtración de plasma o centrifugación por un acceso venoso.

b). *Definición operacional:* se mide la mejoría en base a la escala de discapacidad (ED).

### **C. VARIABLES CUALITATIVAS.**

1. Genero: agrupándose en femenino y masculino.
2. Subtipo de la enfermedad electrofisiológico: motora proximal y distal simétrica, motora y sensitiva desmielinizante multifocal adquirida, ó sensitiva pura.
3. Presentación clínica: predominante distal, predominante proximal, motor, sensitiva, mixta, simétrica, asimétrica.

### **D. VARIABLES CUANTITATIVAS.**

1. Edad: se agruparon en <40 y >40 años. .
2. Edad de inicio de la enfermedad.
3. Relación hombre- mujer.
4. Discapacidad: grado de discapacidad a su ingreso, al término de las sesiones de plasmaféresis y al mes de su egreso.
5. Inmunología: pleocitosis y proteínas en líquido cefalorraquídeo.
6. Sesiones de plasmaféresis recibidas.

#### IV. HIPOTESIS

- *Hipótesis Nula:* El tratamiento con recambio plasmático produce mejoría en los pacientes con CIDP, en el servicio de Neurología del Hospital General de México, en el periodo de Enero 2007 – Abril 2009.
- *Hipótesis alterna:* El tratamiento con recambio plasmático no produce mejoría en los pacientes con CIDP, en el servicio de Neurología del Hospital General de México, en el periodo de enero del 2007- abril 2009.

## **V. UNIVERSO DE TRABAJO.**

Se encontraron 9 expedientes con diagnóstico de egreso de CIDP, sin embargo sólo se incluyeron en este estudio a 7 expedientes que cumplieron criterios del Subcomité Ad Hoc de la Academia Americana de Neurología; con edades entre 21 y 60 años de edad, con más de 8 semanas de evolución, que no tenían otras causas de la enfermedad como gammapatías monoclonales, vasculitis, infección por VIH ó hepatitis; a los cuales se les dio manejo inicial con sesiones de plasmaféresis, graduando escala de discapacidad al ingreso, al término del tratamiento y al mes del egreso; a los que además se les agregó manejo con esteroide vía oral al término de la plasmaféresis. Todos estos encontrados en el Archivo del servicio de Neurología Clínica del Hospital General de México O.D, durante el periodo del 01 de enero del 2007 al 30 Abril del 2009.



## **VI. CRITERIOS DE INCLUSION.**

1. Expedientes de pacientes egresados del servicio de Neurología Clínica del Hospital General de México, O.D, con diagnóstico de CIDP, entre el 01 de enero del 2007 y el 30 de abril del 2009.
2. Edad mayor de 18 años
3. Cualquier género
4. Tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 8 semanas
5. Datos clínicos de polineuropatía
6. Cualquier subtipo electrofisiológico de la enfermedad
7. Presencia de disociación albumino- citológica en líquido cefalorraquídeo: células  $<10$  por  $\text{mm}^3$ , y proteínas  $>45$  mg/dL
8. Manejo al inicio de la enfermedad con sesiones de plasmaféresis
9. Adición de terapia con esteroide vía oral al término de la plasmaféresis.

## **VII. CRITERIOS DE EXCLUSION.**

1. Expedientes fuera del periodo de tiempo estudiado
2. Edad menor a 18 años
3. Evolución menor a 8 semanas
4. Ausencia de datos electrofisiológicos de desmielinización ó daño axonal
5. Ausencia de disociación albumino-citológica en líquido cefalorraquídeo
6. Aquellos que no recibieron manejo con sesiones de plasmaféresis

## **VIII. CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Expedientes de pacientes que por alguna razón se haya planeado realizar plasmaféresis, que hayan tenido complicaciones durante el procedimiento que impidiera realizarla.
2. Expedientes de pacientes que hayan solicitado alta voluntaria previo a el manejo con plasmaféresis.
3. Expedientes de pacientes que hayan fallecido cuando aun no estaba completo el protocolo de estudio.

## **RECURSOS HUMANOS**

- Médico Residente de la especialidad de Neurología Clínica

## **RECURSOS MATERIALES**

- Expedientes clínicos
- Papelería básica
- Equipo de cómputo
- Equipo de oficina

## **FINANCIAMIENTO**

- Se llevo a cabo mediante autofinanciamiento por el autor de la tesis.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

| <b>MES</b> | <b>ACTIVIDAD REALIZADA</b>   |
|------------|--|
| MARZO      | Búsqueda de la información necesaria para el marco teórico de la patología y del manejo de esta, existente dentro de la literatura internacional como nacional.  |
| ABRIL      | Revisión de la relación de pacientes hospitalizados en el servicio de Neurología del Hospital General de México, durante el periodo del 01 de enero del 2007 al 30 de abril del 2009<br>Separación de los expedientes de pacientes que se egresaron con diagnóstico de alguna polineuropatía<br>Selección de los expedientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio<br>Vaciamiento de los datos obtenidos de los expedientes en la hoja de registro |
| MAYO       | Reporte de resultados<br>Análisis de resultados obtenidos  |
| JUNIO      | Estructuración de la tesis<br>Presentación de los resultados a profesor titular y revisores de tesis<br>Realización de correcciones<br>Elaboración del reporte final de tesis.   |

## **ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis estadístico se llevara acabo a través del ingreso de datos al paquete Excell, y verificación de estos en el programa SPSS 15 de Windows. Para el análisis de los resultados se utilizara medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, varianza, rango, valor mínimo y valor máximo), estimación de medias y proporciones.

## **RESULTADOS**

Se revisaron 9 expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dentro del periodo de 01 de enero del 2007 al 30 de abril del 2009, de los cuales sólo se incluyeron a 7 pacientes por cumplir con los criterios de inclusión, 2 pacientes se excluyeron del estudio.

De estos 7 pacientes, 6 pacientes eran hombres (85.71%), y sólo 1 fue mujer (14.28%), las edades de los pacientes variaron desde los 21 años hasta los 59 años, con una media de 37.7 años de edad, con una derivación estándar de 14.34; sus edades se dividieron en intervalos: de 20-29 años fueron 3 pacientes (42.85%); de 30-39 años fue 1 paciente (14.28%); de 40-49 años fue 1 paciente (14.28%), y de 50-59 años fueron 2 pacientes (28.57%).

La totalidad de los pacientes (100%), tuvieron una evolución crónica de la enfermedad, de tipo primariamente progresivo, en ninguno se encontró evolución en brotes. El tiempo de evolución promedio ó la media fue de 16.5 semanas con una derivación estándar de 4.85; los síntomas iniciales variaron, iniciando con manifestación motora por disminución de la fuerza muscular en 2 pacientes (28.57%), e iniciando con síntomas sensitivos por parestesias ó disestesias en 5 pacientes (71.42%); la presentación clínica fue simétrica en 4 pacientes (57.14%), y fue asimétrica en 3 pacientes (42.85%).

Al 100% de los pacientes se les realizó punción lumbar, con estudio de líquido cefalorraquídeo, encontrando una celularidad promedio de 1.71/mm<sup>3</sup>, con niveles de proteínas que fueron desde 54 mg/dL hasta 607 mg/dL, con una media de 153.28 mg/dL. Se les realizó estudio de conducción nerviosa, mediante la cual se obtuvo el subtipo de la enfermedad, encontrando que 5 pacientes (71.42%) presentaron electrofisiológicamente una polineuropatía sensitivo motora desmielinizante (Síndrome de Lewis- Sumner), y 2 pacientes presentaron una polineuropatía motora desmielinizante (28.57%).

Se registró la puntuación en la escala de discapacidad simplificada de Dyck; obteniendo la puntuación al ingreso de los pacientes, cuando aun no recibían algún tratamiento, los cuales iban de 3 hasta 6, con una media de 4.4; con una derivación estándar de 1.13; al término de las sesiones de recambio plasmático se realizó una nueva puntuación, que fue de 2 hasta 5, con una media de 3.4 y una derivación estándar de 1.27; y finalmente se evaluó la puntuación de la escala en su primer cita un mes posterior al egreso, la cual fue de 1 hasta 4; con una media de 2.4 y una derivación estándar de 1.13. Con el tratamiento de recambio plasmático, 5 pacientes de los 7 (71.42%) mejoraron en un punto la escala de discapacidad; sólo 1 descendió dos puntos con la terapia (14.28%), y 1 paciente no presentó mejoría alguna en la escala (14.28%); de forma mediata al mes de evaluación, 5 pacientes siguieron descendiendo en la escala 1 punto (71.42%), 1 paciente descendió 2 puntos de la escala (14.28%), y 1 paciente no descendió ningún punto (14.28%). El valor de la media en cada periodo de

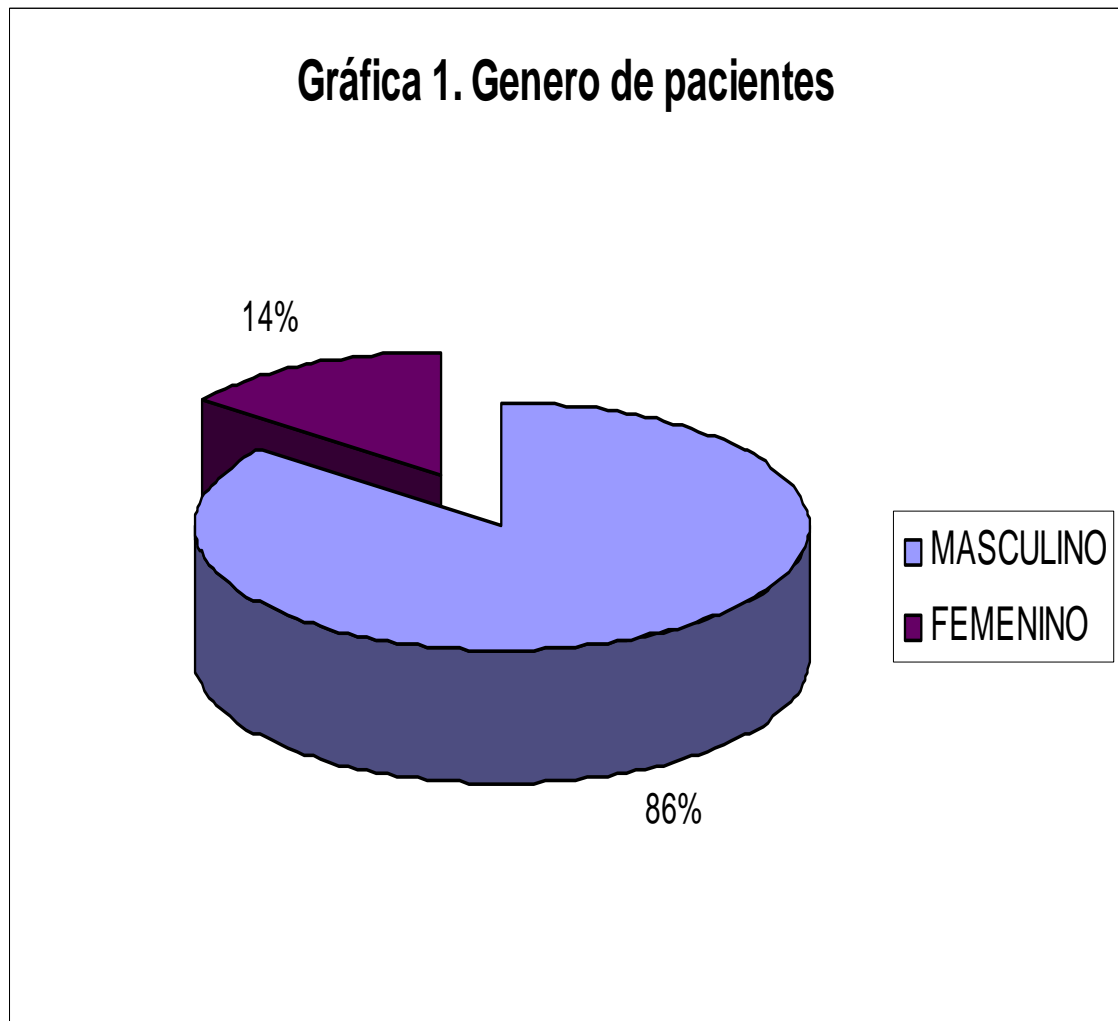
evaluación de la escala tuvo un descenso de un punto en la escala en forma general.

Las sesiones de recambio plasmático que se les dieron a los pacientes variaron en número de 3 a 5 sesiones; con una media de 4.14, la moda fue de 5 sesiones. Al 100% de los pacientes, al término de las sesiones de recambio plasmático se les adicionó manejo con esteroide vía oral de mantenimiento, evaluado con escala de discapacidad sólo al mes.

En cuanto a las complicaciones, sólo se registro la hipocalcemia relacionada con el citrato, presentada en dos pacientes (28.57%). Ninguna muerte relacionada al procedimiento se detectó, ni a la propia enfermedad.

## TABLAS Y GRÁFICAS.

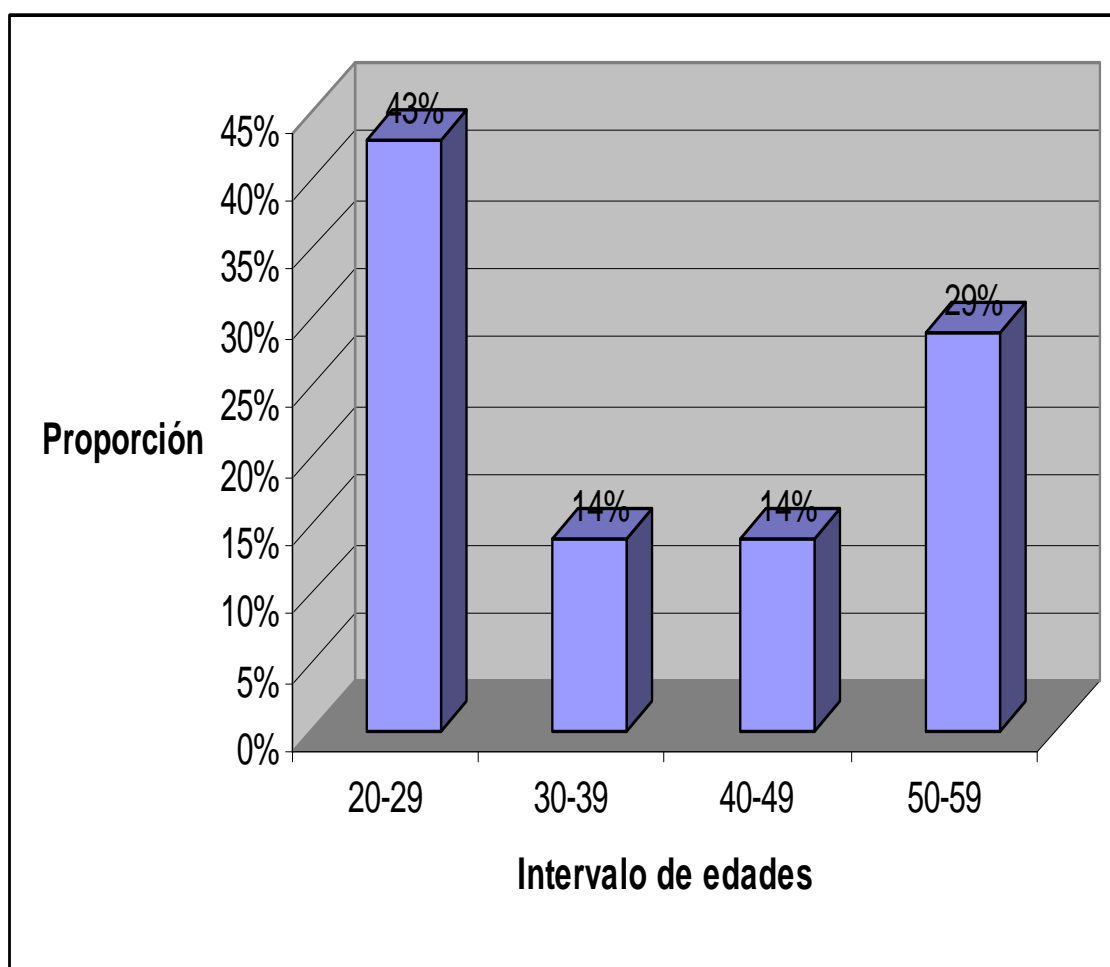
GRÁFICA 1. PROPORCION DE GENERO.



**TABLA 1. INTERVALO DE EDADES.**

| Intervalo | Frecuencia |
|-----------|------------|
| 20-29     | 3          |
| 30-39     | 1          |
| 40-49     | 1          |
| 50-59     | 2          |

**GRAFICA 2. PROPORCION DE EDADES.**



**Media: 37.7 años**

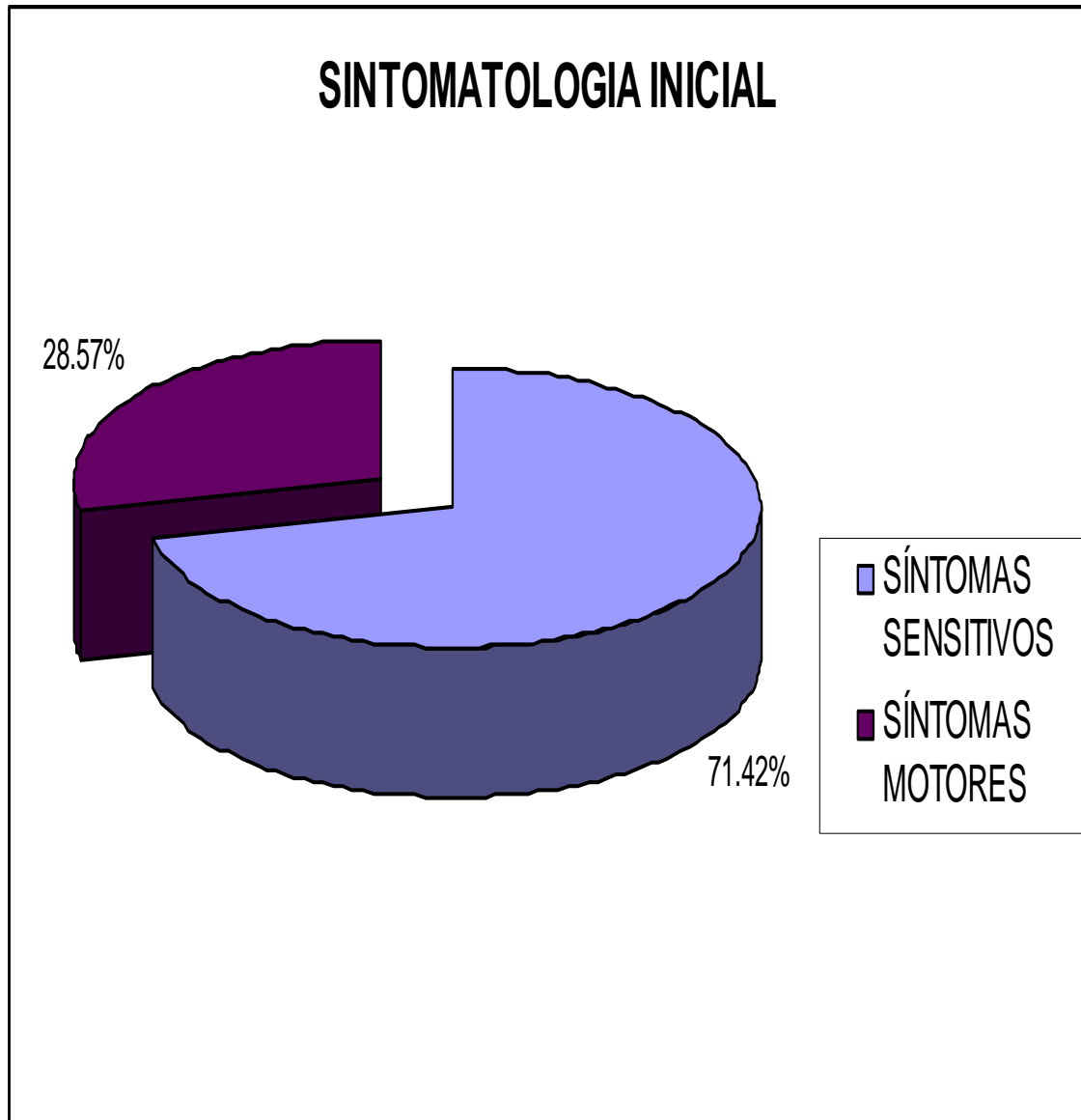
**Derivación estándar: 14.34 años**



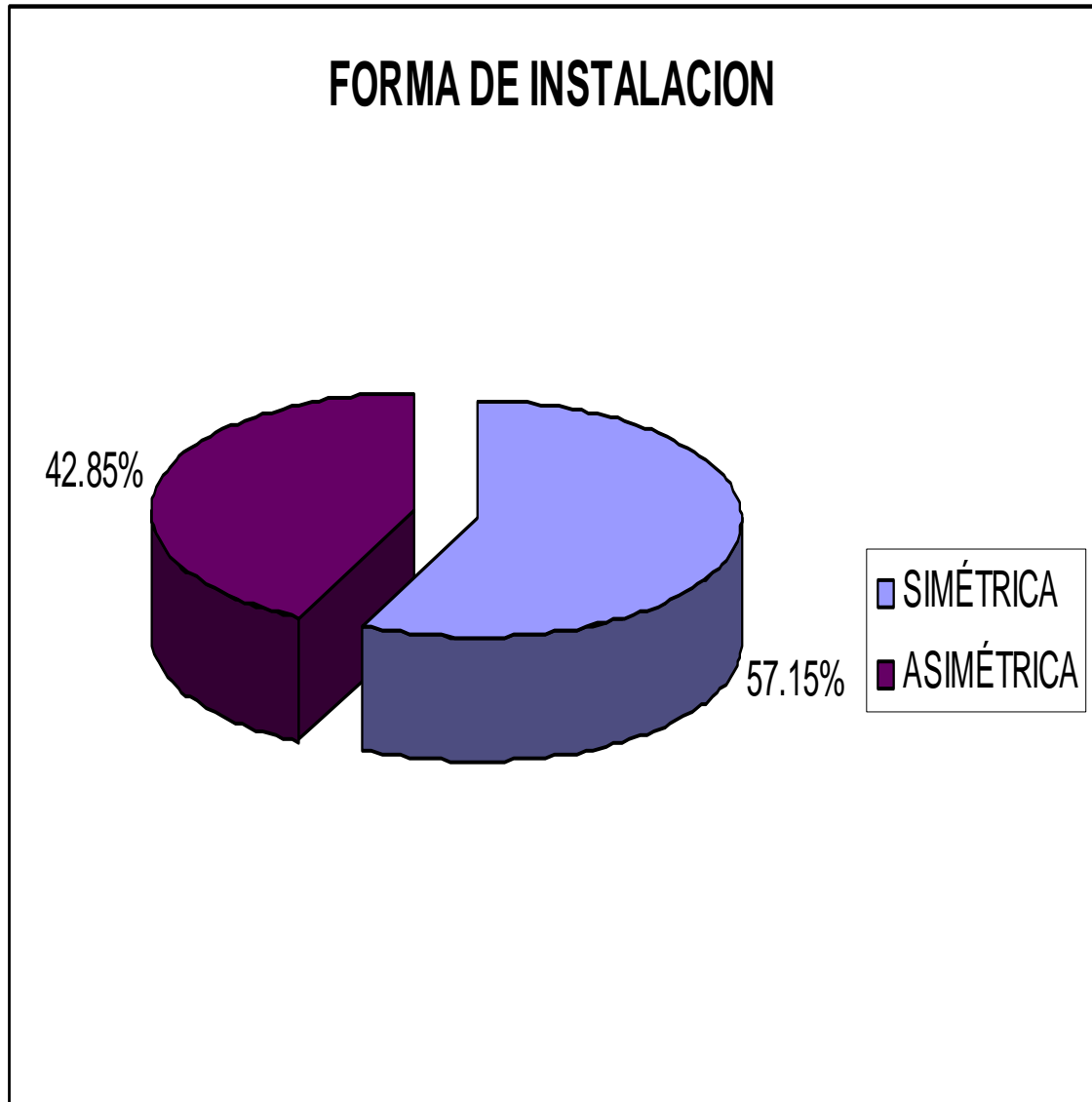
**TABLA 2. TIEMPO DE EVOLUCION**

| <b>PACIENTE</b>            | <b>TIEMPO DE EVOLUCION</b> |
|----------------------------|----------------------------|
| 1                          | 16 semanas                 |
| 2                          | 8 semanas                  |
| 3                          | 16 semanas                 |
| 4                          | 24 semanas                 |
| 5                          | 20 semanas                 |
| 6                          | 16 semanas                 |
| 7                          | 16 semanas                 |
| <b>MEDIA</b>               | 16.57 semanas              |
| <b>DERIVACION ESTANDAR</b> | 4.85 semanas.              |

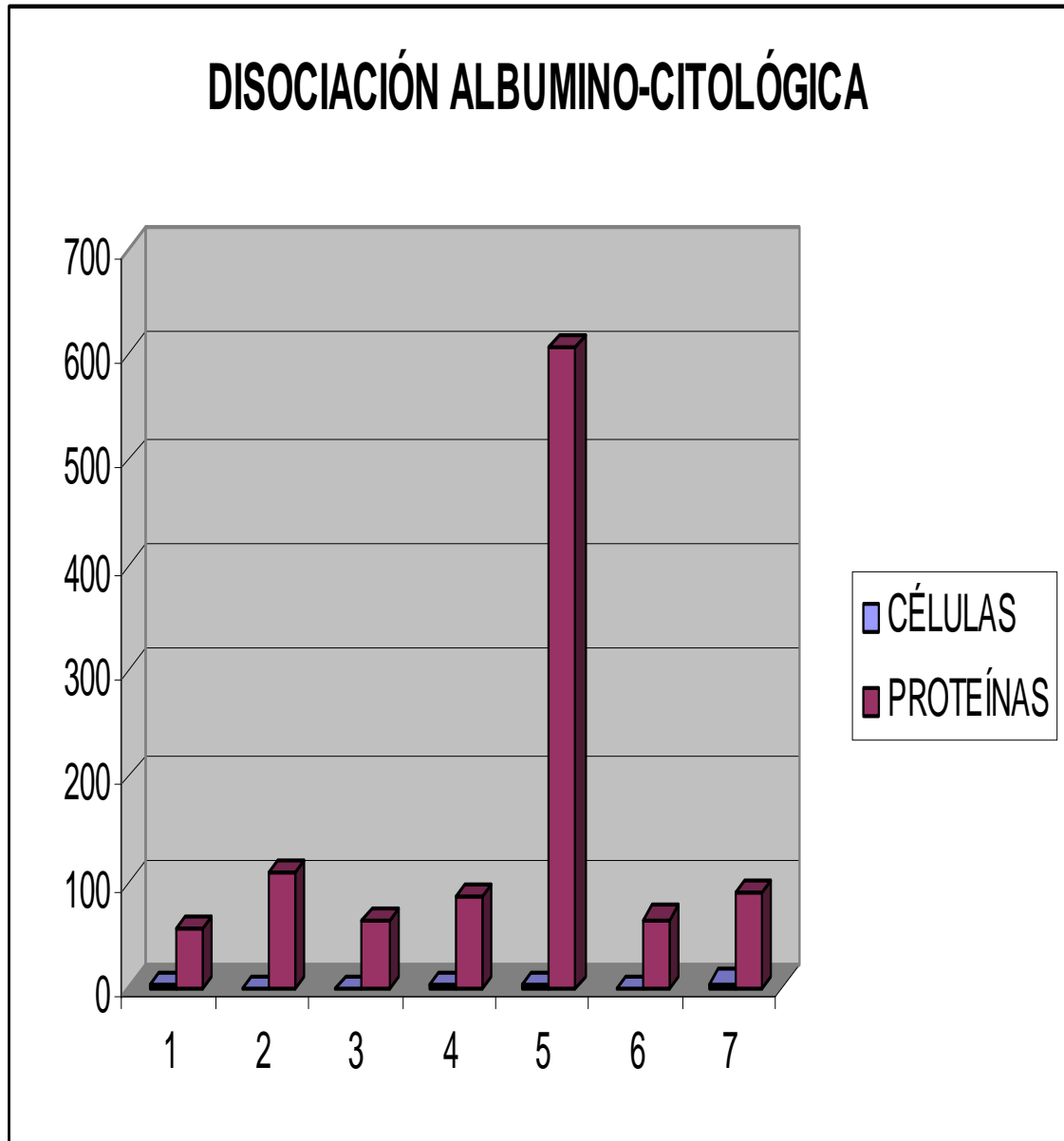
GRÁFICA 3. SINTOMAS INICIALES.



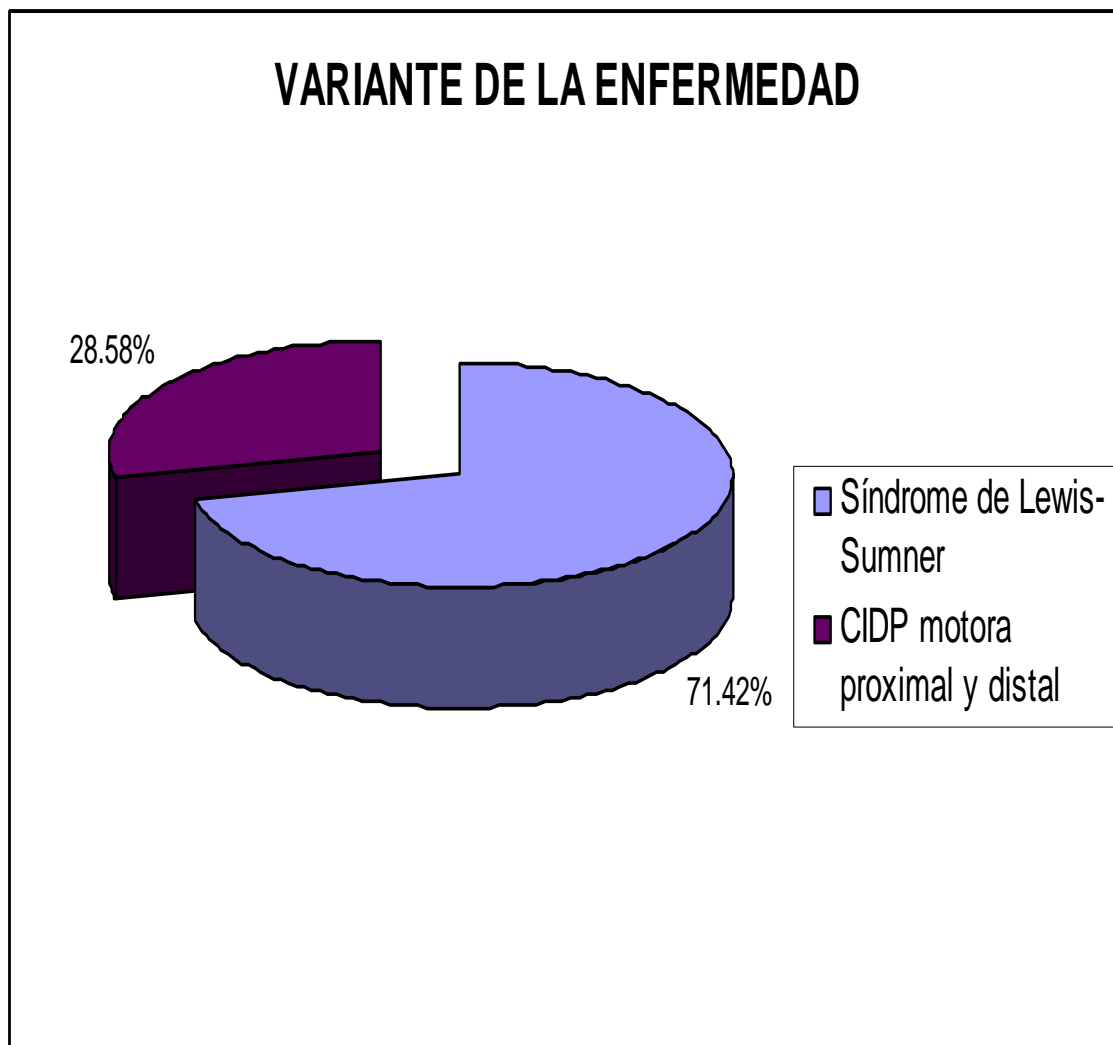
**GRÁFICA 4. FORMA DE PRESENTACION.**



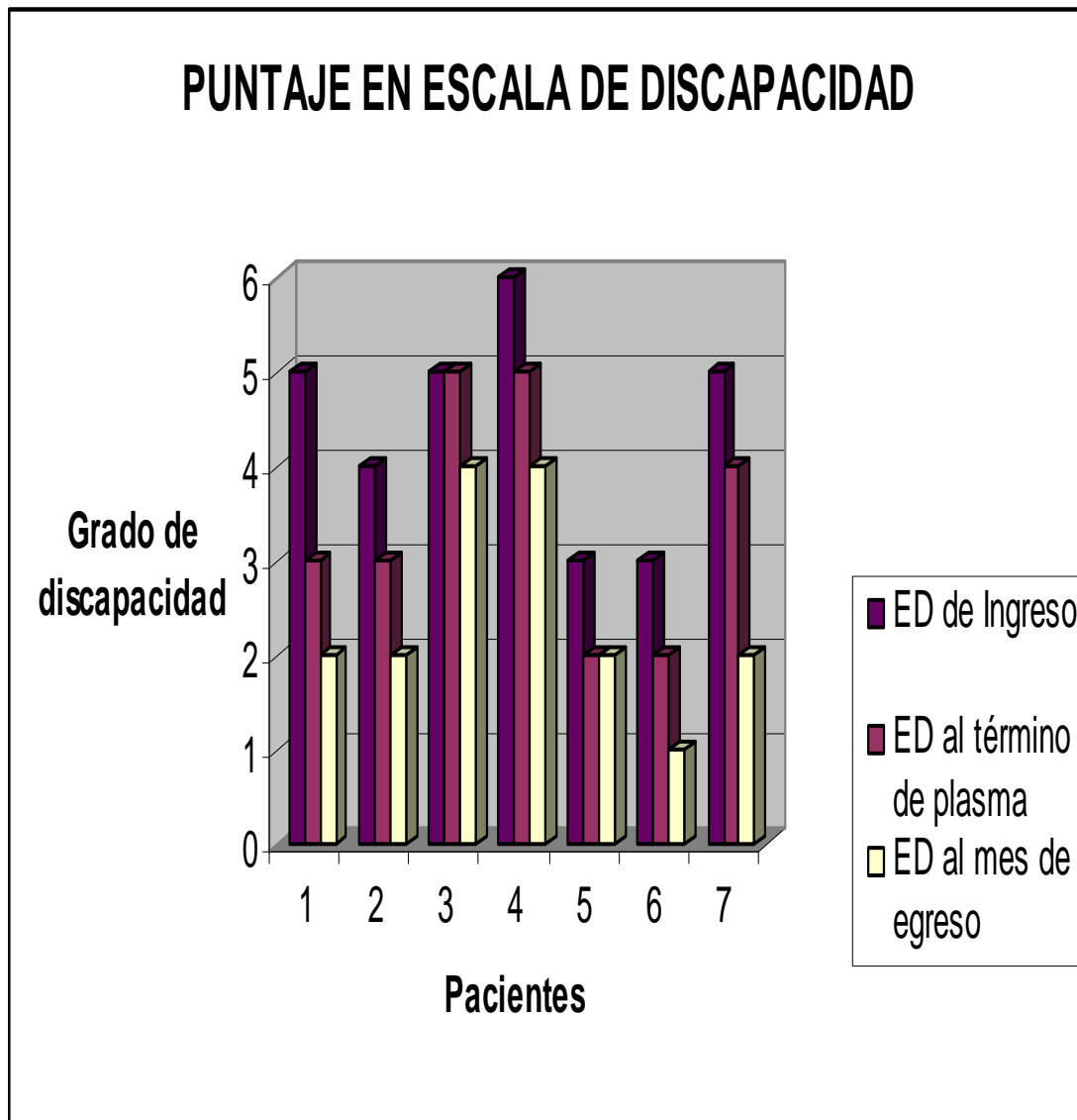
**GRÁFICA 5. RELACION DE CELULARIDAD CON PROTEINAS EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.**



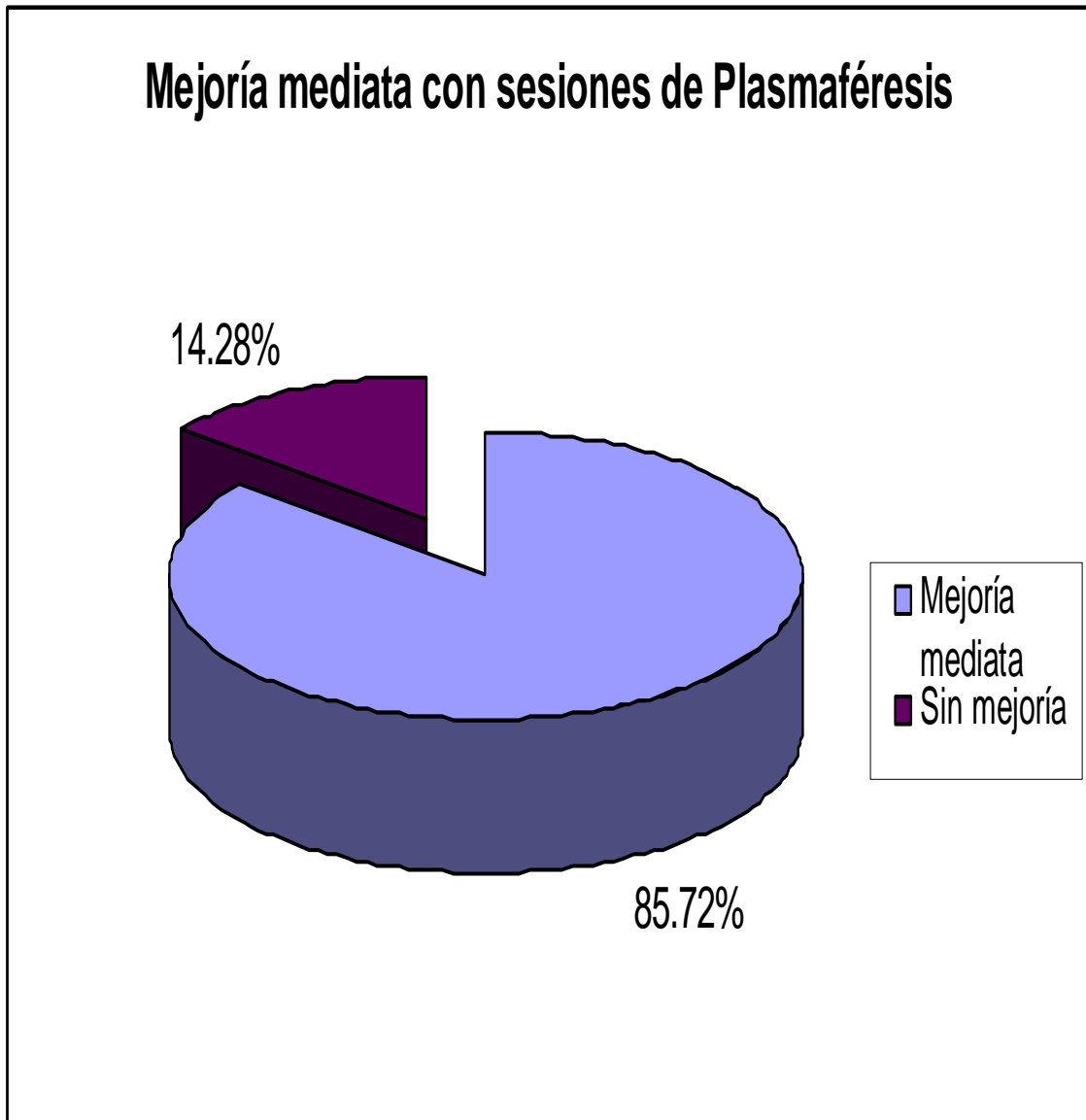
**GRÁFICA 6. VARIANTE NEUROFISIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD.**



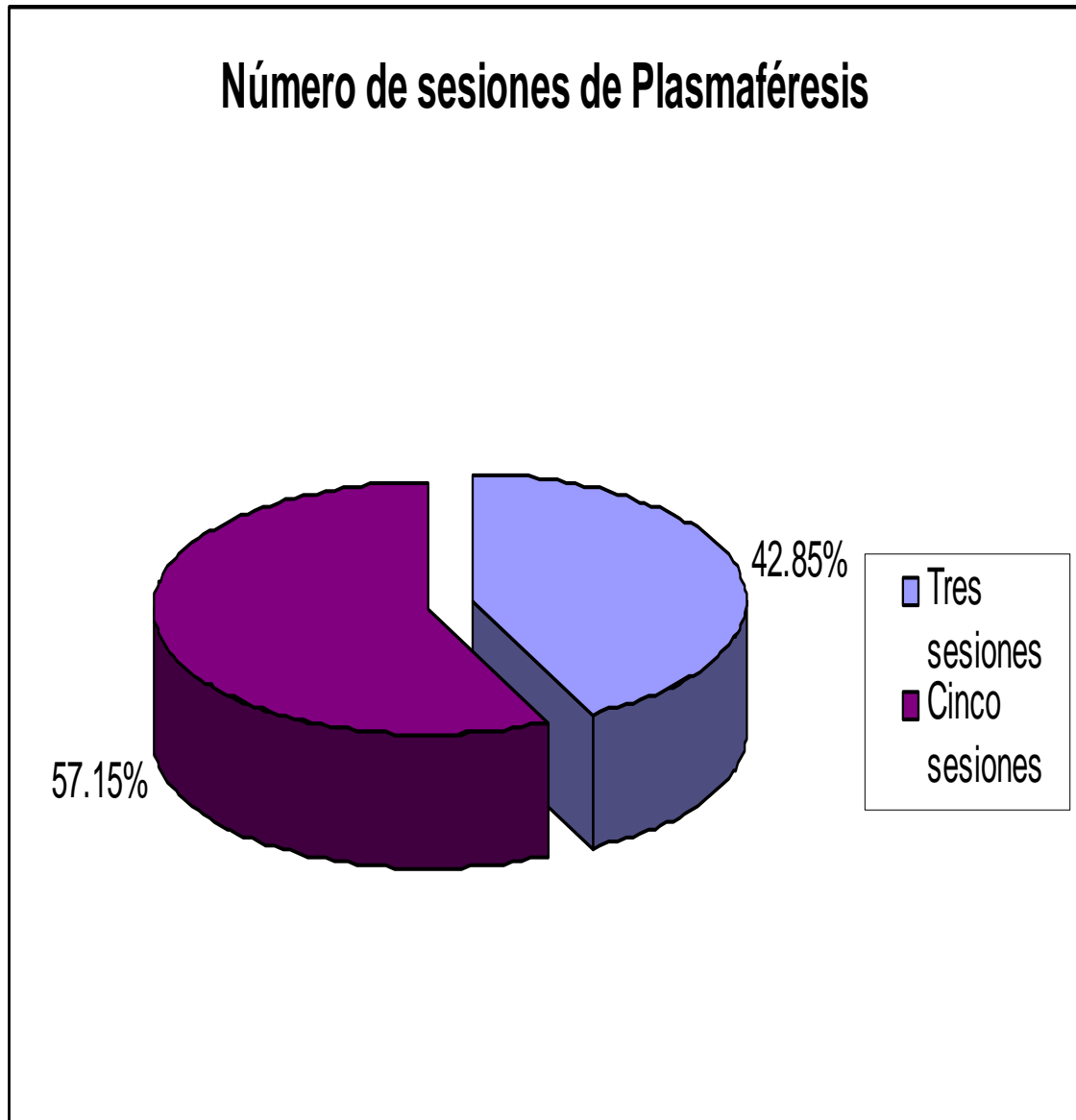
**GRÁFICA 7. ESCALA DE DISCAPACIDAD SIMPLIFICADA DE DYCK, AL INGRESO, AL TÉRMINO DE PLASMAFERESIS Y AL MES DE EGRESO.**



**GRÁFICA 8. PROPORCIÓN DE MEJORIA CON SESIONES DE PLASMAFERESIS.**

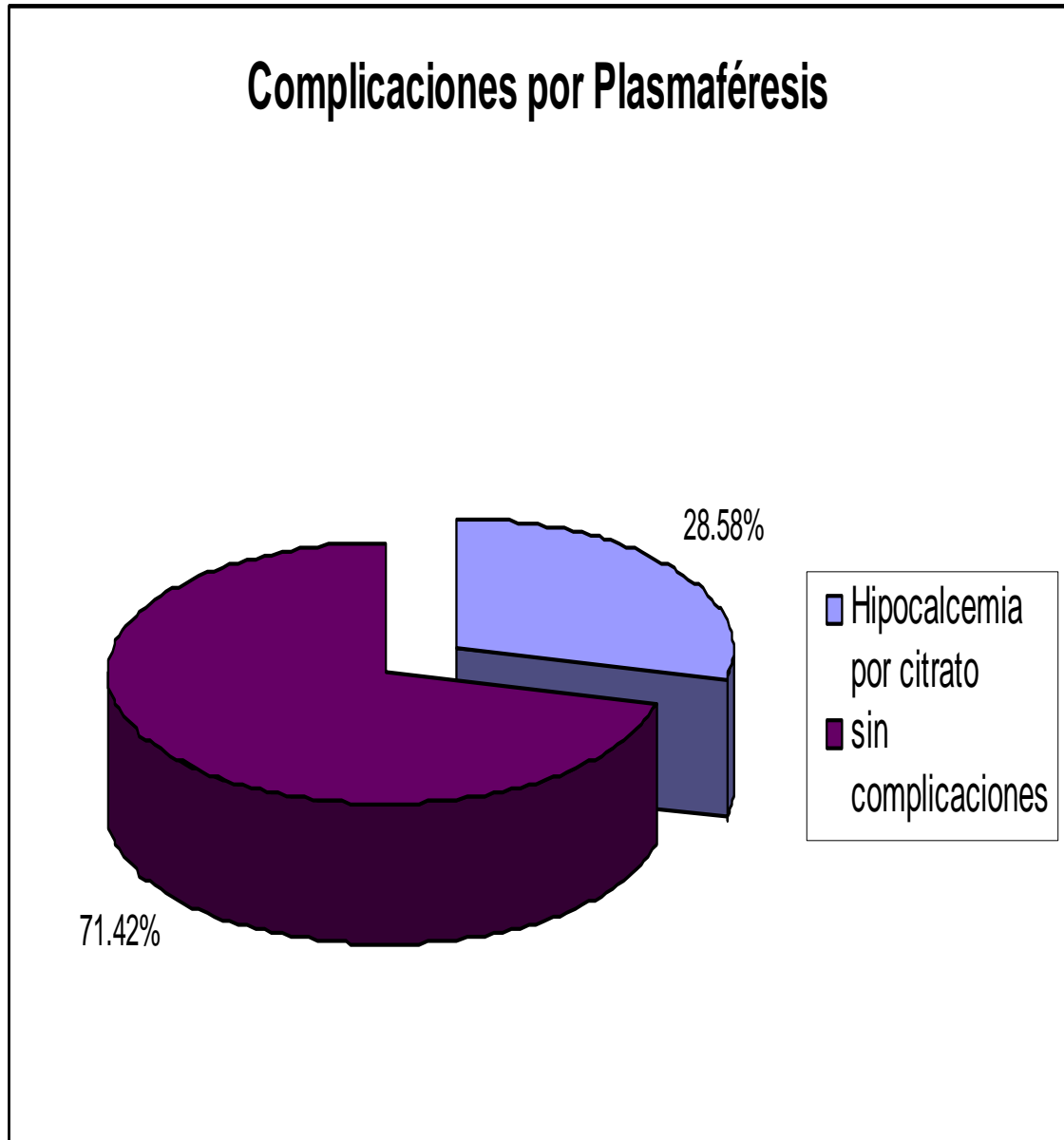


**GRÁFICA 9. PROPORCION DE SESIONES DE PLASMAFERESIS.**





**GRÁFICA 10. COMPLICACIONES ASOCIADAS A PLASMAFERESIS.**



## **DISCUSIÓN.**

En la presente revisión, se encontraron 7 pacientes que cumplieron criterios diagnósticos para CIDP según lo propuesto por el comité Ad Hoc de la Academia Americana de Neurología, esto sólo durante un periodo de dos años, lo cual traduce la baja incidencia de la patología, tanto a nivel nacional, de la cual no se cuenta con reportes; como de la internacional, que reporta una prevalencia de 0.8 a 1.9 por cada 100,000 habitantes <sup>12</sup>. De estos 7 pacientes, el 85.7% fueron hombres y sólo el 14.3% fueron mujeres; lo cual coincide con lo reportado en la literatura, que considera un predominio sustancial entre hombres sobre mujeres, sin que se haya encontrado hasta el momento actual una clara explicación de este predominio <sup>1</sup>. Las edades de nuestro pacientes variaron desde los 21 hasta los 59 años, con una media de 57.7 años, esto es similar a lo reportado por la literatura, en la que se considera puede afectar a cualquier edad, predominando en las edades adultas, como el caso de Rotta, et al. Los cuales reportaron 87 pacientes con edades desde los 4 hasta los 84 años, con una media de 49.3 años <sup>2</sup>. Said, reporta un predominio en las edades de los 70 a 79 años, a diferencia de nuestros pacientes, en los cuales predominó el grupo de los 20 a 29 años <sup>1</sup>.

En el caso de nuestros pacientes, el 100% se presentaron con una forma crónica progresiva, ninguno tuvo patrón de brote-remisión; esta forma crónica es la más frecuente dentro de la presentación de la enfermedad; pudiendo existir también una forma monofásica más rara que las anteriores. El 100% de los casos revisados cumplieron con el criterio diagnóstico de evolución mayor de 8 semanas, obteniendo una media de 16.5 semanas de evolución, con un rango que fue desde las 8 hasta las 24 semanas; similar los pacientes reportados por Tackenberg, que presentaron evolución de hasta 36 semanas <sup>26</sup>.

La forma de presentación varía con sintomatología sensitiva como motora; en nuestra revisión se encontró un predominio del inicio con síntomas sensitivos en 71.4% y con inicio motor en 28.6%; lo cual coincide con la forma más frecuente en la que se presenta la patología, ya que es una enfermedad de afección sensitiva profunda principalmente <sup>4</sup>; incluso hay pacientes que se presentan sólo con formas sensitivas aisladas, en las cuales puede haber normalidad de los estudios electrofisiológicos, pero cumpliendo el resto de los criterios para CIDP, considerándose otro subtipo llamado poliradiculopatía sensitiva inmune crónica, aun en debate de si es parte de la CIDP ó es una entidad diferente <sup>5</sup>.

La forma de la enfermedad fue muy similar, con un leve predominio de la forma simétrica en 57.14%, tal como lo propone Saperstein y Rotta en sus revisiones realizadas, concluyendo que la forma típica de la enfermedad es la simétrica, de afección proximal y distal, con afección motora y sensitiva <sup>2,3</sup>; que representa la primera descripción de la enfermedad; actualmente ya se han

descrito múltiples variantes de esta, de acuerdo a la forma de presentación y a los estudios electrofisiológicos. De acuerdo a estos, en la actualidad se considera que el subtipo de la Neuropatía motora y sensitiva desmielinizante multifocal adquirida ó Síndrome de Lewis-Sumner es la principal variedad de la enfermedad; como en nuestro caso que se encontró una proporción del 71.4% de este subtipo, el resto se presentó como una Polineuropatía motora desmielinizante. Estos pacientes presentan una forma de evolución crónica principalmente, con afección distal predominantemente; como lo reportado por Viala, et al. En su estudio de seguimiento realizado a pacientes con Síndrome de Lewis-Sumner, los cuales fueron 23 pacientes, a los que manejaron con inmunoglobulina intravenosa y esteroides, reportando una mejoría del 73% sin diferencia estadística entre los dos tipos de manejo; en nuestro caso, el predominio que encontramos en esta variedad puede influir en la respuesta al manejo favorable encontrada, tal como se describe en la literatura <sup>9</sup>. En el estudio sólo se encontraron estas dos variedades; sin embargo en la literatura se describen diversas variedades de la enfermedad; incluso algunas en debate como son la Neuropatía motora multifocal, la cual se incluyó inicialmente como parte de la CIDP, posteriormente se consideró que era equivalente al Síndrome de Lewis-Sumner; sin embargo, gracias a la electrofisiología se han logrado diferenciar y excluirla de la CIDP, debido a las características particulares que presenta. A pesar de esto, existen diversos artículos acerca de los criterios electrofisiológicos para la CIDP, ya que los propuestos por la Academia Americana de Neurología se consideran rígidos, y sólo el 64.9% de los pacientes pueden cumplir con la totalidad de estos, lo cual hace que la sensibilidad de los criterios para la CIDP sea sólo del 39-89%, a diferencia de la Polineuropatía diabética, en la cual los criterios electrofisiológicos tienen una sensibilidad del 100%. Esto tiene relevancia ya que lo que se propone es hacer más amplios los criterios electrofisiológicos para poder incluir a más pacientes ó hacer otras variedades de la enfermedad, ya que se ha comprobado que aunque los pacientes no cumplan con los criterios definidos hasta ahora por completo, pueden presentar mejoría con el manejo inmunomodulador <sup>13,14,15</sup>.

Sólo existen dos estudios randomizados del manejo con plasmaféresis a pacientes con CIDP; para verificar el beneficio se requiere de la medición de escalas de discapacidad utilizadas como parámetro de mejoría y beneficio de la terapéutica empleada. De estas escalas, las más usadas han sido la escala de Hughes bien conocida principalmente para el Síndrome de Guillain-Barré, la de Rankin modificada y la escala de discapacidad simplificada de Dyck, la cual se consideró para esta revisión, debido a que este autor es el primero en haber realizado una comparación entre la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa para la CIDP; esta valora a los pacientes en una escala del 0 al 10, de acuerdo a su capacidad de deambular; registrando la escala obtenida al ingreso de los pacientes, que fueron de 3 a 6, con una media de 4.4; es decir la mayoría de los pacientes llegaron con discapacidad para deambular > 10 metros, ninguno de ellos llegó confinado a cama; realizando las sesiones de plasmaféresis se registró nuevamente la escala de discapacidad, ahora con puntuaciones de 2 a 5, con una media de 3.4; considerándose una mejoría global con las sesiones de 1 punto en la escala de discapacidad (71.4%); lo cual corresponde a lo descrito en la literatura acerca de la terapéutica para la CIDP donde se reporta una mejoría del 71% con plasmaféresis. En la revisión

realizada por Cochrane la mejoría reportada con la plasmaféresis tanto en la discapacidad como en el estudio de conducción nerviosa, esta de 33-66%, a corto plazo (<4 semanas), ninguno de los estudios valoro mejoría a largo plazo; sin embargo el 50% de los pacientes reportados recayeron a los 14 días de terminado el manejo con recambio plasmático, debido a esto se considera beneficio en agregar esteroides al manejo para mantenimiento de la mejoría a largo plazo. Como en el caso de nuestros pacientes, a los que en el 100% se manejó al egreso con prednisona vía oral, estatificando una escala de discapacidad al mes de egreso, con un rango de 1-4, media de 2.4; por lo que aun posterior a el termino de las sesiones de plasmaféresis siguió la mejoría gracias a la adición del esteroide de mantenimiento. Sin embargo, aun no se tiene registro de discapacidad a mayor plazo, ni de efecto sobre el estudio de conducción nerviosa para evidenciar el efecto real a largo plazo del manejo con plasmaféresis más esteroide.<sup>34,35,36,37</sup>

En todos los artículos relacionados con el uso de plasmaféresis para CIDP, se reporta mejoría en los pacientes, considerándola igual de efectiva que la inmunoglobulina y que los esteroides; sin embargo debido a los riesgos que conlleva su uso no se utiliza en la mayoría de los países de forma inicial, aunque los efectos secundarios se consideran menores en relación a los esteroides, y el costo se considera igual que el de la inmunoglobulina; el beneficio logrado es muy considerable para apoyar su uso. Incluso Dyck al hacer estudio cruzado, al realizar su análisis de resultados encontró que no hubo diferencias significativas en cuanto a la mejoría de los pacientes manejados con plasmaféresis que con inmunoglobulina; en cuanto al estudio que realizó Hahn, se concluyó que el 80% de los pacientes manejados con plasmaféresis mejoran; sin embargo presentó un 66% de recaída, por lo que evidencia el beneficio de agregar esteroide al manejo para la mejoría a largo plazo, con el seguimiento más largo reportado en la literatura hasta el momento actual (1996) que es de 6 meses, en la que la mayoría de sus pacientes presentaron remisión completa.<sup>36,37</sup> En México, el único estudio reportado de 26 pacientes en 10 años con CIDP, manejados con esteroide enteral el 100%, en los cuales se obtuvo una mejoría parcial en el 56% de los casos, y sólo el 22% remisión completa a 1 año; lo cual hace considerar el beneficio mayor de la terapia combinada como en el caso de esta revisión con plasmaféresis + esteroide, ó Inmunoglobulina intravenosa + esteroide.

En los pacientes revisados, se encontró sólo un 28.5% de complicaciones, de estas las menores como es la hipocalcemia relacionada con el citrato, diferente de lo reportado en la literatura, donde se considera a las hemorragias, trombosis ó infección como el inconveniente de su uso. Considerando que los efectos secundarios son menores, para desestimar su beneficio en los pacientes. No se reportó ninguna muerte relacionada al procedimiento.<sup>36,37</sup>

## **CONCLUSIONES.**

1. De los 7 pacientes con CIDP incluidos en la revisión, el 71% presentó mejoría mediata con la plasmaféresis, con descenso de un punto en la escala de discapacidad simplificada por Dyck.
2. El 100% de los pacientes mejoraron en otro punto con la adición del esteroide al mes de su egreso.
3. La mayoría de los pacientes fueron hombres, y predominó en edades adultas la enfermedad, con una media de 37.7 años.
4. La totalidad de los pacientes presentaron una forma crónica de la enfermedad, predominando los síntomas sensitivos y la forma simétrica de presentación clínica.
5. Por electrofisiología, la variante más frecuente encontrada de la enfermedad fue el Síndrome de Lewis-Sumner, correspondiente a una polinueropatía desmielinizante sensitivo motora multifocal adquirida.
6. Sólo en un 28% de los pacientes se presentaron complicaciones asociadas al procedimiento de plasmaféresis, como fue la hipocalcemia relacionada con el citrato.
7. No se registró ninguna muerte asociada al procedimiento.

## **REFERENCIAS.**

1. Soid Gerard. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neuromuscular disorders. Vol.16. 2006; 293-303.
2. Rotta-J, F. Sussman-W, A; et al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. The Journal of the Neurological sciences. Vol. 173 (2), 2000: 129-139.
3. Saperstein,D; Katz, J; Amato, A; Barohn, R. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Muscle and Nerve. Vol. 24(3); 2001; 311-324.
4. Donofrio, P. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: new views and guidelines. Journal of the peripheral nervous system. Vol. 10(3):2005; 217-219.
5. Sinnreich, M. Klein, CJ. Daube, JR. Engelstad, J. Spinner, RJ. Dyck, JB. Chronic immune sensory polyradiculopathy. A possibly treatable sensory ataxia. Neurology. Vol. 63: 2004; 1662-1669.
6. Yamamoto, K. Watarai, M. Hashimoto, T. Ikeda, SI. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with autonomic involvement. Muscle and Nerve. Vol. 31(1): 2005; 108-112.
7. Saperstein, D. Chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Seminars Neurology. Vol. 28. 2008; 168-184.
8. Köller, H. Bernd, MD. Kieseier, C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. New England Journal of Medicine. Vol. 352. 2005; 1343-1356.
9. Viala,K. Renié, L. Maisonobe, T. Béhin, A. Neil, J. Léger, M. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. Brain. Vol. 127. 2004: 2010-2017.
10. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology. AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. Vol. 41. 1991; 617-618.
11. Hughes, RA. Bouche, P. Cornblath, D. Evers, E. Hadden, R. 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. *European Journal Neurology*. Vol. 13: 2006; 326-332.
12. Lewis, R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology Clinics*. Vol.25: 2007; 71-87.
  13. Van Den Bergh, P. Piéret, F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle and Nerve*. Vol.29: 2004; 565-574.
  14. Magda, P. Latov, N. Brannagan, T. Weimer, L. Chin, R. Et al. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Archives Neurology*. Vol.60: 2003; 1755-1759.
  15. Sander, H. Latov, N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology*. Vol.60 (Suppl 3): 2003; S8-S15.
  16. Köller, H. Schroeter, M. Bernd, C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-update on pathogenesis, diagnostic criteria and therapy. *Current opinion in Neurology*. Vol.18: 2005; 273-278.
  17. Katz, JS. Saperstein, DS. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Current Treatment options in Neurology*. Vol.5: 2003; 357-364.
  18. Gorson, KC. Ropper, AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a review of clinical syndromes and treatment approaches in clinical practice. *Journal Clinical Neuromuscular Disease*. Vol. 4: 2003; 174-189.
  19. Mygland, A. Monstad, P. Chronic acquired demyelinating symmetric polyneuropathy classified by pattern of weakness. *Archives of Neurology*. Vol.60:2003; 260-264.
  20. Kieseier, B. Dalakas, M. Hartung, HP. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology*. Vol.59 (Suppl 6); 2002; S7-S12.
  21. Czaplinski, A. Steck, A. Immune mediated neuropathies. *Journal of Neurology*. Vol.251 (2):2004; 127-137.

22. Kieseier, B. Tani, M. Mahad, D. Oka, N. Ho, T. Et al. Chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. *Brain*. Vol.125; 2002; 823-834.
23. Leppert, P. Hughes, P. Erne, B. et al. Matrix metalloproteinase up regulation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and non systemic vasculitic neuropathy. *Neurology*. Vol.53. 1999; 62-70.
24. Van Rhijn, I. Van Den Berg, L. Bosboom, W. Otten, H. Et al. Expression of accessory molecules for T-cell activation in peripheral nerve of patients with CIDP and vasculitic neuropathy. *Brain*. Vol.123;2000; 2020-2029.
25. Van Doorn, P. Rits, L. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Current opinion in Neurology*. Vol.17; 2004; 607-613.
26. Tackenberg, B. Lünemann, J. Stein-brecher, A. Et al. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. Vol. 68;2007; 1622-1629.
27. Toothaker, TB. Brannagan, TH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: current treatment strategies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Vol. 7;2007; 63-70.
28. Latov, N. Gorson, KC. Brannagan, TH. Et al. Diagnosis and treatment of chronic immune-mediated neuropathies. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. Vol.7 (3): 2006; 141-157.
29. Overell, JR. Willison, HJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: classification and treatment options. *Practical Neurology*. Vol.6: 2006; 102-110.
30. Hadden, RD. Hughes, RA. Management of inflammatory neuropathies. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Vol. 74 (Suppl II): 2003; ii9-ii14.
31. Comi, G. Roveri, L. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Italian Journal of Neurological Science*. Vol.19; 1998; 261-269.
32. Mehndiratta, MM. Hughes RA. Agarwal, P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (review). *The Cochrane Library*. Issue 3:2007; 1-15.



33. Ropper, A. Current treatments for CIDP. *Neurology*. Vol.60 (Suppl 3): 2003; S16-S22.
34. Kuwabara, S. Misawa, S, Mori, M. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Vol.77: 2006; 66-70.
35. Mehndiratta, MM. Singh, AC. Plasmapheresis for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Current allergy and asthma reports*. Vol.7: 2007; 274-279.
36. Dyck, P. Litchy, W. Kratz, M. Suárez, G. et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology*. Vol.36: 1994; 838-845.

## **ANEXO 1. TABLA DE DATOS ESTADISTICOS DE PACIENTES CON CIDP.**

| # Pac | EDAD | GEN. | DURACION | FORMA      | SINTOMA INICIAL             | SUBTIPO ELECTOFISIO                                | CEL. DE LCR | PROT. EN LCR | ESCALA DISCA-PACIDAD (ED) INGRESO | ED AL TERMINO PLASMA | ED AL MES DE EGRESO | # PLASMA | COMPLIACIONES DE PLASMA     | TX CON ESTERO-IDE |
|-------|------|------|----------|------------|-----------------------------|--|-------------|--------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|----------|-----------------------------|-------------------|
| 1     | 26   | M    | 24 sem   | Simétrica  | Parestesias<br>Disestesias  | Sensitiva- motora desmielinizante multifocal       | 3 / mm3     | 86 mg/dL     | 5                                 | 3                    | 2                   | 5        | Hipocalcemia<br>Por citrato | Si                |
| 2     | 59   | F    | 16 sem   | Asimétrica | Parestesias<br>Disestesias  | Sensitiva-motora desmielinizante multifocal        | 0 /mm3      | 63 mg/dL     | 4                                 | 3                    | 2                   | 5        | No                          | Si                |
| 3     | 34   | M    | 20 sem   | Simétrica  | Parestesias<br>Disestesias  | Sensitiva- motora desmielinizante multifocal       | 3 /mm3      | 607 mg/dL    | 5                                 | 5                    | 4                   | 5        | Hipocalcemia<br>Por citrato | Si                |
| 4     | 21   | M    | 8 sem    | Simétrica  | Parestesias<br>Disestesias  | Sensitiva- motora desmielinizante multifocal       | 0 /mm3      | 107 mg/dL    | 6                                 | 5                    | 4                   | 5        | No                          | Si                |
| 5     | 29   | M    | 16 sem   | Simétrica  | Disminución<br>De la fuerza | Predominantemente<br>Motora simétrica              | 2 /mm3      | 54 mg/dL     | 3                                 | 2                    | 2                   | 3        | No                          | Si                |
| 6     | 41   | M    | 16 sem   | Asimétrica | Disminución de la<br>fuerza | Predominantemente motora simétrica                 | 0 /mm3      | 65 mg/dL     | 3                                 | 2                    | 1                   | 3        | No                          | Si                |
| 7     | 54   | M    | 16 sem   | Asimétrica | Parestesias<br>disestesias  | Sensitivo- motora<br>Desmielinizante<br>Multifocal | 4 /mm3      | 91 mg/dL     | 5                                 | 4                    | 2                   | 3        | No                          | Si                |