



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina
División de Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS:

"PREVALENCIA DE LOS TIPOS DE NEUROPATIA PERIFÉRICA EN
PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO."

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DR. CARLOS AUGUSTO JIMENEZ VILLEGAS

ASESORES DE TESIS:

Dra. GABRIELA MEDINA GARCIA

DR. JESÚS MILLÁN PADILLA

MÉXICO D.F. 2016.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Humberto Juárez Jiménez

Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica/Jefe de Servicio de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Carlos Augusto Jiménez Villegas

Médico Residente del tercer año en la Especialidad de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de Registro CLIS: R-2014-3501-111

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. CARÁTULA.	1
II. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.	3
III. ÍNDICE.	4
IV. RESUMEN.	5
V. ANTECEDENTES.	7
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.	12
VII. RESULTADOS.	14
VIII. DISCUSIÓN.	24
IX. CONCLUSIONES.	29
X. BIBLIOGRAFÍA.	30
XI. ANEXOS.	33

RESUMEN

“PREVALENCIA DE LOS TIPOS DE NEUROPATIA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO”

INTRODUCCION: El Síndrome antifosfolípido primario (SAFP) es una entidad con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluyendo el compromiso del sistema nervioso periférico

OBJETIVO: Establecer la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con SAFP. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, abierto, observacional, transversal. Se incluyeron a mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de SAFP de acuerdo a los criterios del consenso Internacional Criterios definitivos de SAF. Se excluyeron pacientes con otras comorbilidades descontroladas. Se realizó exploración neurológica completa y estudios de neuroconducción nerviosa (ENCN) en las cuatro extremidades. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, y prueba de Chi cuadrada.

RESULTADOS: Encontramos una prevalencia de neuropatía periférica del 40.7%, siendo la de mayor frecuencia la mononeuropatía sensorial, seguida de la mononeuropatía múltiple de tipo sensorial con patrón mixto (desmielinizante-axonal). En el 6.7% pacientes encontramos neuropatía periférica subclínica. No encontramos asociación entre la presencia de neuropatía periférica con algún isotipo de anticuerpos antifosfolípidos. Hubo asociación entre la presencia de neuropatía periférica y el tiempo de evolución de la enfermedad. Dentro de las otras manifestaciones neurológicas que presentaron los pacientes destaca la cefalea de tipo migrañosa.

CONCLUSIONES: Existe una alta prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con SAFP, predominando el tipo de mononeuropatía sensorial. La afectación puede ser subclínica. Se recomienda la realización del estudio de neuroconducción nerviosa como parte integral de la evaluación de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antifosfolípido primario, neuropatía periférica y neuroconducción nerviosa.

ABSTRACT

“PREVALENCE OF TYPES OF PERIPHERAL NEUROPATHY IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME”.

INTRODUCTION: The primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is an entity with a wide spectrum of clinical manifestations, including the peripheral nervous system involvement. Worldwide, there are few studies describing peripheral neuropathy in PAPS, in Mexico there are none.

OBJECTIVE: To establish the prevalence of peripheral neuropathy in patients with PAPS.

Patients and methods: An open, observational, descriptive cross-sectional study was performed. Patients over 18 years, of both sexes and diagnosed with PAPS according to the criteria of the International consensus statement, were included. Complete neurological examination and nerve conduction studies in all four limbs were carried out. Statistical analysis: descriptive statistics and Chi square test.

RESULTS: We found a prevalence of 40.7% of peripheral neuropathy, the most frequent finding was a sensory mononeuropathy, followed by a sensory type multiple mononeuropathy with mixed pattern (axonal- demyelinating). In 6.7% of patients, we found subclinical peripheral neuropathy. We found no association between peripheral neuropathy with an isotype of antiphospholipid antibodies. There was an association between peripheral neuropathy and time of disease evolution. Among other neurological manifestations, which they presented, highlights migraine-type headache.

CONCLUSIONS: There is a high prevalence of peripheral neuropathy in patients with PAPS. The most frequent type was sensory mononeuropathy, which can be subclinical. We suggest the nerve conduction study as an integral part of the evaluation of these patients.

KEY WORDS: Primary antiphospholipid syndrome, peripheral neuropathy, and nerve conduction studies.

I. ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la trombosis venosa y/o arterial recurrente, pérdidas de embarazos y por la presencia de niveles elevados y persistentes de anticuerpos antifosfolípidos, un grupo de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos o proteínas de unión a fosfolípidos. Esta entidad fue descrita por primera vez en la década de 1980 en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ⁽¹⁾.

El síndrome antifosfolípido puede ser clasificado como síndrome antifosfolípido secundario (SAFS), que ocurre en la presencia de una enfermedad del tejido conectivo, tales como LES, o síndrome antifosfolípido primario (SAFP) que tiene lugar en su ausencia ⁽²⁾.

Los primeros criterios de clasificación de los pacientes con SAF, también llamados "criterios de Sapporo", se definieron en 1999. Ellos sugirieron un diagnóstico de SAF en presencia de una de las dos manifestaciones clínicas clásicas (trombosis o complicaciones del embarazo) y la persistencia de la positividad de un título alto de anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anticoagulante lúpico (LA). Una actualización se hizo en 2004, con la introducción de anti- β 2-glicoproteína I (anti β 2GPI) como criterio de laboratorio independiente para la definición de SAF ⁽¹⁾.

Actualmente, de acuerdo con los criterios revisados en 2006, un diagnóstico de SAF se puede hacer cuando al menos con un criterio clínico (uno o más episodios de trombosis vascular o complicación obstétrica) y con uno de los criterios de laboratorio positividad para cualquiera de los tres anticuerpos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti β 2GPI) ⁽³⁾.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del SAF las trombosis son una de las características de identidad de este síndrome, y la trombosis venosa o embolia, es la manifestación más frecuente. Sin embargo, en contraste con las trombosis asociados con trombofilias congénitas, las trombosis asociados con el SAF pueden ocurrir en cualquier lecho vascular ⁽⁴⁾.

La manifestación clínica más frecuente es la trombosis venosa profunda (TVP), mientras que el accidente cerebrovascular es la manifestación más prevalente de las trombosis arteriales. ⁽⁴⁾

Otras características clínicas asociadas con anticuerpos antifosfolípidos son, en orden de frecuencia, enfermedad cardíaca, afección renal, compromiso pulmonar, trombocitopenia, anemia hemolítica, úlceras en la piel, necrosis ósea avascular, e insuficiencia suprarrenal. Livedo reticularis está presente en alrededor de un cuarto de los pacientes con síndrome antifosfolípido. ^(1,4).

Las complicaciones obstétricas son la otra característica del síndrome antifosfolípido. La manifestación obstétrica más común de este síndrome es aborto involuntario recurrente, muertes fetales, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria que provoca parto prematuro. ⁽⁴⁾

El compromiso del sistema nervioso en SAF es responsable de una alta morbilidad y mortalidad, el accidente cerebrovascular y el ataque isquémico transitorio son las manifestaciones más comunes. ⁽⁵⁾ La importancia de las manifestaciones neurológicas fue predicha en la descripción original del síndrome, por Hughes ⁽⁷⁾.

Los anticuerpos antifosfolípidos también se han asociado con trombosis del seno venoso, mielopatía, corea, la migraña y la epilepsia. ^(6,8) La presencia de anticuerpos aCL se ha relacionado con el deterioro cognitivo en pacientes con LES. ⁽⁵⁾ Del mismo modo, la disfunción cognitiva leve ha sido registrada en más de 40% de los pacientes con síndrome antifosfolípido, con una fuerte asociación con lesiones de la sustancia blanca cerebral. ^(5,6) Lesiones en SNC similares a la esclerosis múltiple y presentaciones clínicas compatibles se han observado en un subgrupo de pacientes con síndrome antifosfolípido. ⁽⁵⁾

El compromiso del sistema nervioso periférico es raro en SAF, se encuentra con más frecuencia en el Lupus eritematoso sistémico y en ciertos tipos de vasculitis, como poliarteritis nodosa y el síndrome de Churg-Strauss. ⁽⁹⁾ La asociación de SAF y vasculitis ya se ha descrito, así como mononeuritis múltiple secundaria a vasculitis asociada con anticuerpos aCL. Además, la descripción de los anticuerpos aCL en pacientes con síndrome de Guillain-Barré, lo que sugiere un papel patogénico de estos anticuerpos en otras

enfermedades que afectan el sistema nervioso. ^(8,9) En un reporte de caso de un SAF catastrófico en una mujer de 35 años, presentó polineuropatía periférica isquémica con degeneración axonal la cual fue determinada por biopsia de nervio sural. ⁽¹⁰⁾

La patogénesis de la neuropatía periférica en SAF no ha sido bien establecida, se piensa que involucra mecanismos inmunológicos y vasculares. La inflamación y lesión de los nervios podrían ser causado por autoanticuerpos o depósitos de complejos inmunes, o puede ser directamente por vasculitis o trombosis de los vasa nervorum como mecanismo de daño a los nervios periféricos en pacientes con SAF. ^(8,9)

Para el estudio de la afección del nervio periférico se hace uso de la evaluación clínica y estudio neurofisiológico. El estudio neurofisiológico se inicia con los estudios de conducción nerviosa. Los nervios periféricos pueden ser estimulados por técnicas específicas para cada nervio, cuya finalidad es obtener un potencial de acción. En una conducción nerviosa se valora el plano sensorial y motor. Para un nervio sensorial se valora: latencia distal, morfología y amplitud. Para un nervio motor se valora latencia distal y proximal, morfología, amplitud y velocidad motora.

En el proceso de estudio convencional de una polineuropatía se incluyen a los nervios de las extremidades superiores analizando el nervio mediano y nervio cubital ambos en sus ramas sensorial y motora. Mientras que en extremidades inferiores se estudia al nervio tibial, nervio peroneo y el nervio sural. ⁽¹¹⁾

Las alteraciones esperadas en afección polineuropática son de tipo desmielinizantes, axonales o ambas. En la afección desmielinizante lo característico es la prolongación en las latencias por el daño de la mielina que recubre al nervio periférico, mientras que en la afección axonal la alteración es a expensas de menor amplitud. Con estos parámetros se puede determinar si un proceso polineuropático es axonal, desmielinizante o mixto. Si afecta a un solo tronco nervioso (mononeuropatía) a dos o más troncos nerviosos (polineuropatía), determinar su distribución bien si es simétrico o asimétrico (mononeuropatía múltiple), tanto en el plano de predominio sensorial o motor. Así como la identificación de las mononeuropatías por atrapamiento. Los

estudios de nervios motores, sensoriales, y de nervios mixtos a menudo se complementan entre sí y producen diferentes tipos de información asociada con distintos patrones de anomalías. ⁽¹¹⁾

Pese a que se conoce el compromiso del sistema nervioso periférico, existen pocos reportes en la literatura universal, ninguno en México, que describa el compromiso del sistema nervioso periférico en el SAF. En un estudio realizado en Polonia por Honczarenko K, et al. que estudió los déficits neurológicos focales donde incluyó a 27 pacientes con SAF, de los cuales solo 4 tenían diagnóstico de SAFP, se reportó neuropatía en 37 % por estudio neurofisiológico. ⁽⁹⁾ Mientras que en otro estudio más reciente realizado por el equipo de Honczarenko K, et al. en población polaca donde se incluyeron a 137 pacientes con LES de los cuales 50 tenían diagnóstico de SAF asociado se encontró una prevalencia de polineuropatía en 12.41 %.⁽¹²⁾ En otros dos estudios realizados en Rusia con pacientes con SAFP uno que incluyó a 124 y otro 125 pacientes, analizaron las manifestaciones neurológicas no isquémicas del SAFP. En ambos se reportó una prevalencia de neuropatía periférica del 6%. ^(13,14) Un único estudio realizado en población latina por Santos et al. investigaron la presencia de neuropatía periférica en pacientes con diagnóstico de SAFP. Se incluyeron a veintiséis pacientes con diagnóstico de SAFP (criterios de Sapporo). Se excluyeron a pacientes con causas secundarias de la neuropatía periférica. A los pacientes se les realizó un examen neurológico clínico completo seguido de estudios de conducción nerviosa. Se reportó parestesias en ocho pacientes (31%). Se observó debilidad distal leve objetiva y reflejos tendinosos profundos simétricos anormales en tres pacientes (11.5%). ⁽¹⁵⁾

Con respecto a la evidencia electrofisiológica de la neuropatía periférica, nueve pacientes (35.0 %) tenían alteraciones: cuatro (15.5 %) tenían neuropatía axonal distal sensitivomotora o puramente sensorial (en dos de ellos también estuvo presente un síndrome del túnel del carpo) y un paciente (4%) tuvo una neuropatía desmielinizante axonal sensitivomotora involucrando extremidades superiores e inferiores, mientras que cuatro pacientes (15.5%) presentaron

síndrome del túnel del carpo aislado. En seis pacientes (66%) sin manifestaciones clínicas se encontró neuropatía subclínica por estudio neurofisiológico. Por lo tanto se demostró que la neuropatía periférica es una alteración asintomática frecuente en pacientes con SAFP. ⁽¹⁵⁾ En los estudios previos no se establece si existe una relación entre el tiempo de evolución de SAFP con el desarrollo de neuropatía periférica. Basado en los estudios previos se concluye que es importante realizar la detección oportuna de esta afección que a largo plazo condiciona deterioro de la función motora y sensitiva de los pacientes conllevando a discapacidad y otras complicaciones. Por lo anteriormente expuesto nos hemos propuesto investigar la prevalencia de los tipos de neuropatías periféricas en los pacientes con SAFP de nuestro hospital.

En México no se cuenta con información en cuanto a la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con SAFP por lo tanto también se desconoce cuáles son los patrones de afección más frecuentes. Como ya se mencionó en estudios previos es importante detectar tempranamente la presencia de neuropatía periférica, con la aparición de los primeros síntomas o en ausencia de ellos tomando en cuenta que hasta en un 66%⁽¹⁵⁾ puede ser subclínica. Por lo que es importante brindar una intervención terapéutica temprana, en etapas en que el daño neural aún es potencialmente reversible, prevenir las complicaciones que disminuyen la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con SAFP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivos de Trabajo.

Determinar la prevalencia de los tipos de neuropatía periférica en pacientes con SAFP. Describir las características clínicas que presentan las pacientes con SAFP y neuropatía periférica.

El diseño del estudio fue experimental, observacional, descriptivo, prospectivo, transversal y abierto.

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos. Con el diagnóstico de SAFP consignado en el expediente, de acuerdo a los criterios del consenso Internacional Criterios definitivos de SAF⁽³⁾.

Los criterios de No inclusión fueron pacientes que cursaban con úlceras en extremidades que interferían con la realización de las velocidades de neuroconducción, pacientes embarazadas, pacientes que no se encontró el expediente.

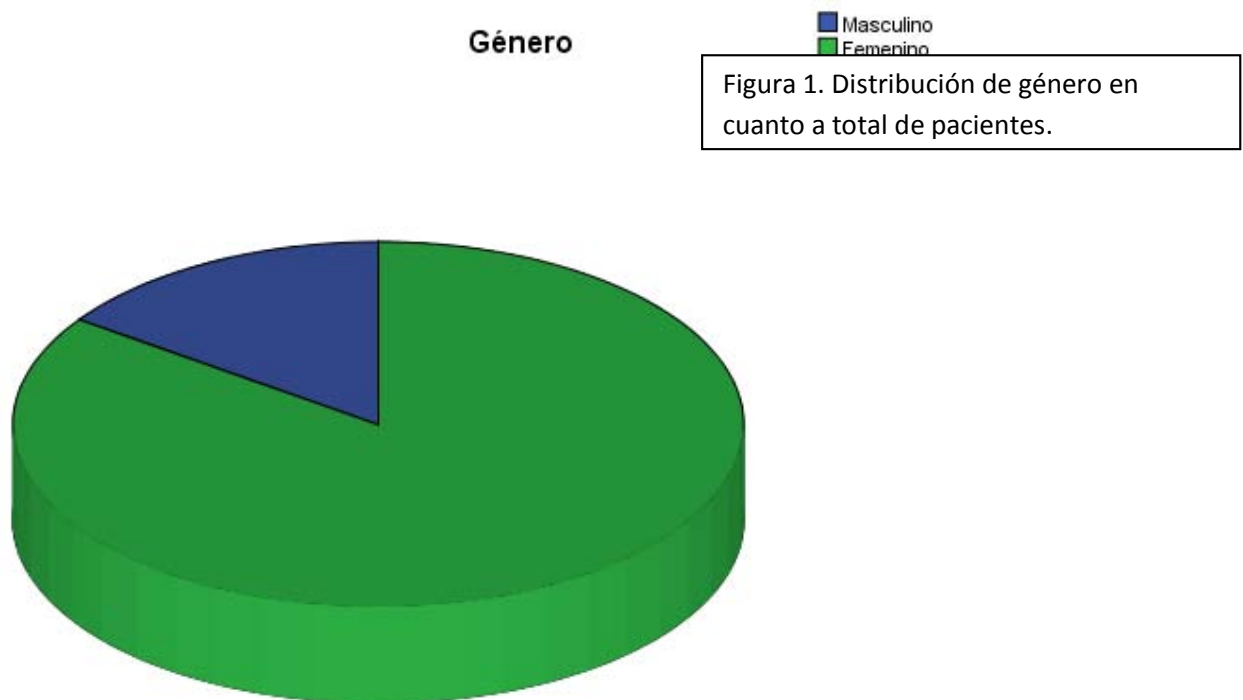
Los criterios de exclusión fueron pacientes con otras comorbilidades descontroladas (Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo), pacientes que no toleraran la realización del estudio de neuroconducción.

Se reclutaron los pacientes de la consulta externa del servicio de Reumatología, se les explicó en qué consistía el protocolo, se les dio a firmar la carta de consentimiento Informado, se accedió a la base de datos de pacientes con SAFP que pertenece al servicio de Reumatología. Se realizó una revisión del expediente clínico para obtener las manifestaciones clínicas que hayan presentado previamente, se programó una cita para realización del estudio, previamente se practicó una exploración neurológica completa por investigador asociado (CAJV). Se les explicó a los pacientes detalladamente en que consiste el estudio neurofisiológico de velocidades de neuroconducción nerviosa, sensitivo y motor que tiene como objetivo evaluar la Integridad de los nervios que conducen fuerza y sensibilidad de las 4 extremidades. El estudio consiste en limpiar la zona a estudiar con alcohol, medir con una cinta métrica los puntos a estimular, aplicar descargas eléctricas de segundos de duración en brazos y piernas usando como

transductor de energía: gel, repitiendo el mismo procedimiento en manos buscando punto motor en nervio mediano, cubital y radial y sensitivo en nervio mediano y en miembros pélvicos punto motor en nervio tibial y sensitivo en nervio sural. Se utilizó un Electromiógrafo Viking Quest Nicolet IV. El estudio tenía una duración aproximadamente de 15 minutos y posterior a realizarse se egresó al paciente con resultado de estudio Interpretado e impreso por Neurofisiólogo de esta sede. Para el análisis estadístico se utilizó software estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

Se le realizaron estudios de neuroconducción nerviosa a 59 pacientes que acuden regularmente a la consulta externa del servicio de Reumatología de la UMAE HE “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza que cumplieron con el diagnóstico de Síndrome antifosfolípido primario según criterios del consenso Internacional Criterios definitivos de SAF ⁽³⁾ y aceptaron participar en el protocolo para determinar que patrón de Neuropatía periférica presentaban.

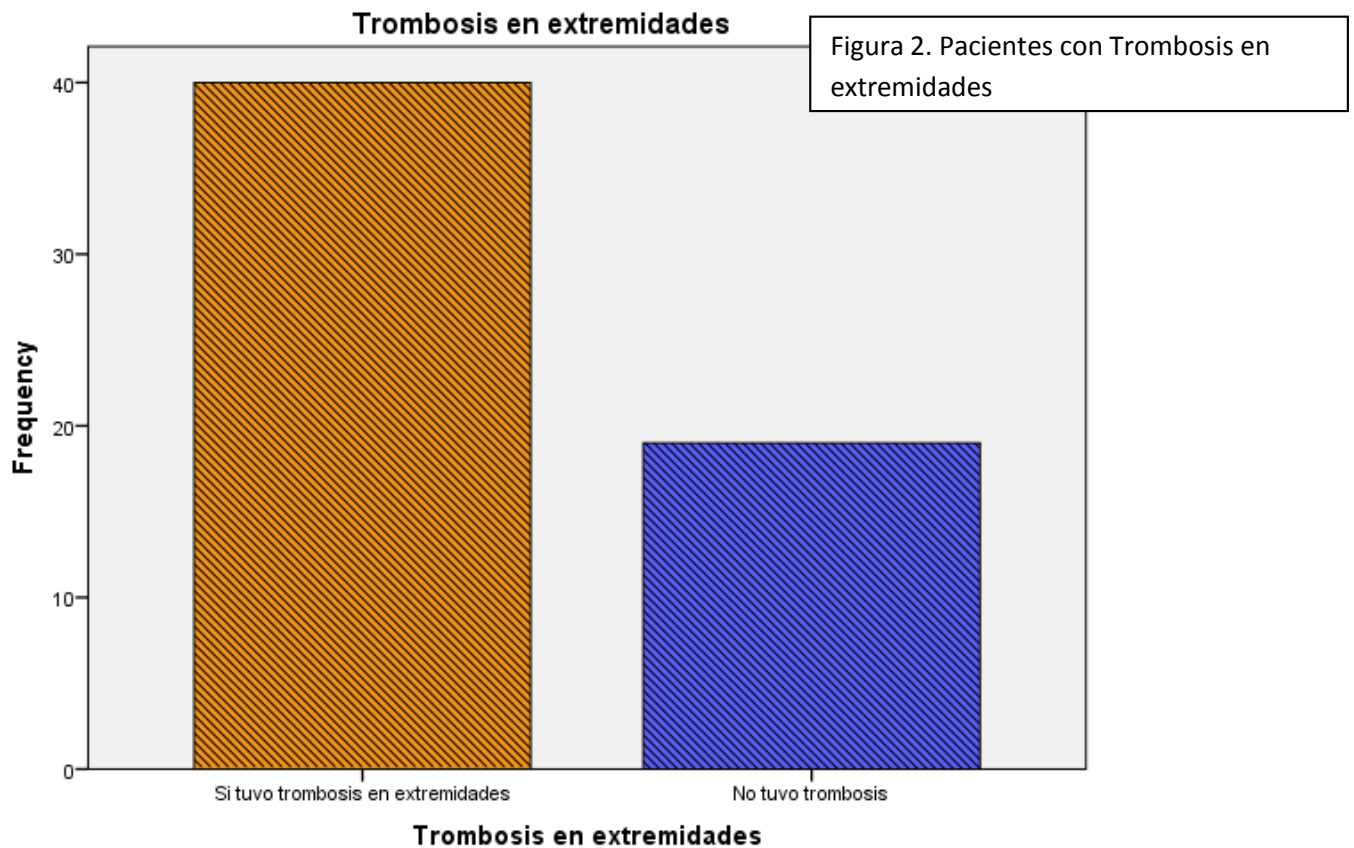


De los 59 pacientes a los que se les realizó estudio de neuroconducción nerviosa 50 fueron mujeres (84.7%) y 9 fueron hombres (15.3%). La edad promedio fue de 46.4 años \pm 13.4 años con un rango de 20 a 78 años. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 13.7 años \pm 8.9 años con un rango de 1 a 37 años, con un tiempo de diagnóstico definitivo promedio de 11.1 años \pm 7.1 con un rango de 1 a 27 años.

Entre los participantes del estudio 16.9% presentaban hipotiroidismo adecuadamente sustituido, 3.4 % tenían diabetes mellitus tipo 2 con buen control glucémico por lo que se incluyeron en el estudio.

Del total de participantes 40 pacientes (67.8%), habían cursado con algún evento de trombosis en extremidades, mientras que 19 pacientes (32.2%) nunca presentaron trombosis en extremidades.

En aquellos pacientes que habían cursado con algún evento de trombosis en las extremidades se encontró que la afectación de miembros superiores fue en solo cinco pacientes (12.5%) mientras que para las extremidades inferiores se presentó en 40 pacientes (100%). El lado más afectado en los eventos de trombosis fue el izquierdo con un (49.2%), mientras que en el lado derecho se encontró un 45.8%. En cuanto al número de trombosis en extremidades fue muy variable para cada paciente desde un único evento para la mayoría de los participantes (28.8%) hasta 18 eventos de trombosis en extremidades en una sola paciente.



Otros sitios de trombosis que presentaron los participantes del estudio fueron: tromboembolia pulmonar 22%, trombosis mesentérica 6.8%, trombosis renal 1.7% y en vena subclavia 1.7%. En la población femenina se encontró que 27 pacientes presentaron algún tipo de evento obstétrico.

Otros sitios de Trombosis

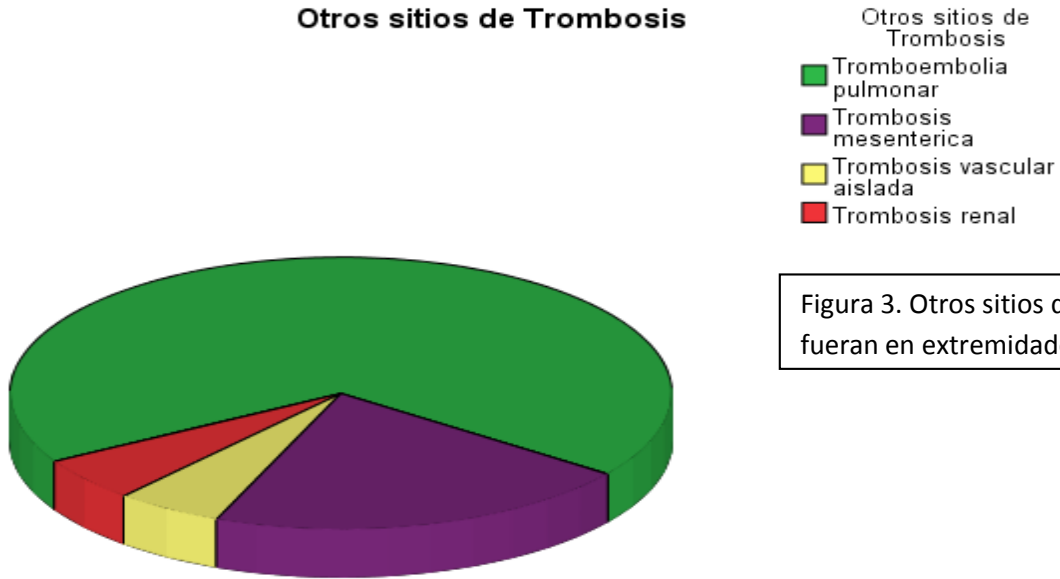


Figura 3. Otros sitios de trombosis que no fueran en extremidades.

Se encontraron en 31 pacientes (52.5%) manifestaciones clínicas neurológicas, siendo la más frecuente cefalea destacando la de tipo migrañosa 30.5%, seguido del EVC de tipo isquémico en un 25.4% y en tercer lugar la trombosis venosa cerebral 13.6%. Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes fueron epilepsia 6.8%, neuropatía craneal en un 3.4 %, mielitis 1.7% y corea también solo el 1.7% que corresponde a un paciente.

Manifestaciones neurológicas

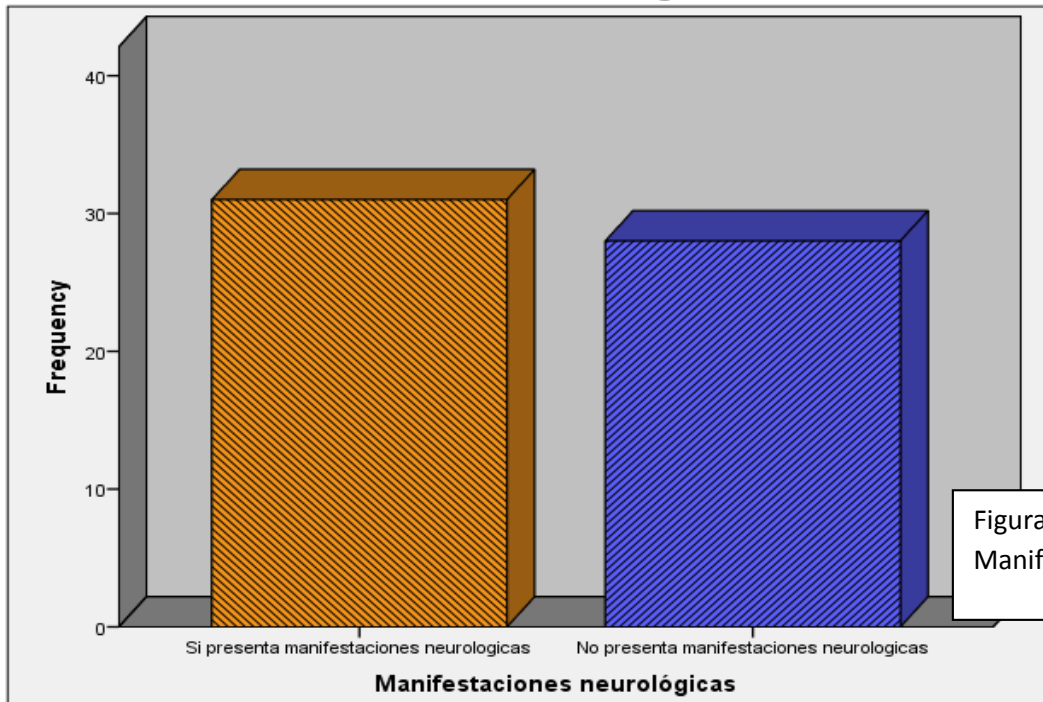


Figura 4. Pacientes con Manifestaciones Neurológicas

Pacientes Con manifestaciones Neurológicas no sensitivas	Número	Porcentaje
Pacientes con manifestaciones neurológicas	31	52.5%
Pacientes sin manifestaciones neurológicas	28	47.5%
Enfermedad cerebro vascular		
EVC isquémico	15	25.4 %
Trombosis venosa cerebral	8	13.6%
Cefalea		
Cefalea tipo migraña	18	30.5%
Cefalea tensional	2	3.4%
No cursa con cefalea	39	66.1%
Epilepsia		
Tiene epilepsia	4	6.8%
No tiene epilepsia	55	93.2%
Corea		
Corea	1	1.7%
Neuropatía craneal		
Parálisis facial	2	3.4%
Parálisis de músculos extraoculares	2	3.4%
Mielitis		
Mielitis	1	1.7%

Tabla 1 Manifestaciones neurológicas asociadas

Del total de participantes 38 pacientes (64.4%) manifestaron alteraciones sensitivas polineuropáticas.



Figura 5. Pacientes con manifestaciones polineuropáticas

Entre los hallazgos de la exploración física neurológica se encontraron a 62.6 % de los pacientes con alteraciones sensitivas manifestándose entre las más comunes hipoestesias (32.4%), parestesias (32.4%) y disestesias (35.1%).

Número de pacientes	Hipoestesias	Parestesias	Disestesias
Total de pacientes 59	12	12	13
Pacientes con alteraciones sensitivas (n=37)			
Porcentaje			
100%	32.4%	32.4%	35.1%

Tabla 2. Alteraciones sensitivas

En cuanto a los estudios de neuroconducción nerviosa (ENCN) que se realizaron, 35 pacientes (59.3 %) obtuvieron un estudio que se reportó normal, mientras que en 24 pacientes (40.7%) se reportó anormal. Algunos pacientes presentaron más de un tipo de alteración neuropática.

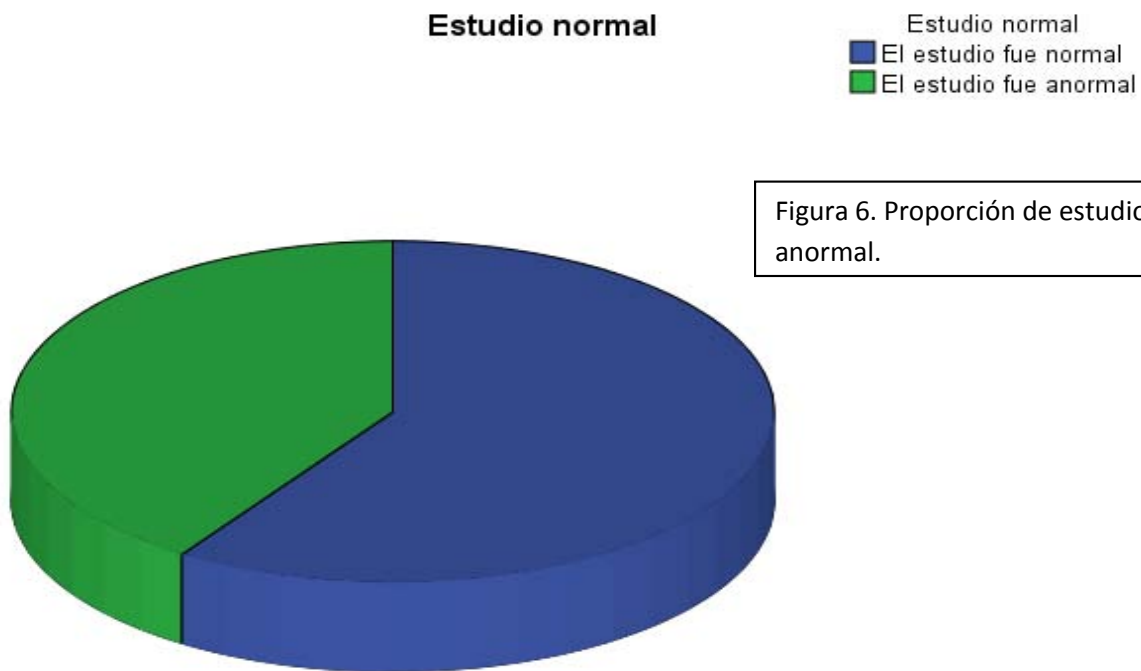
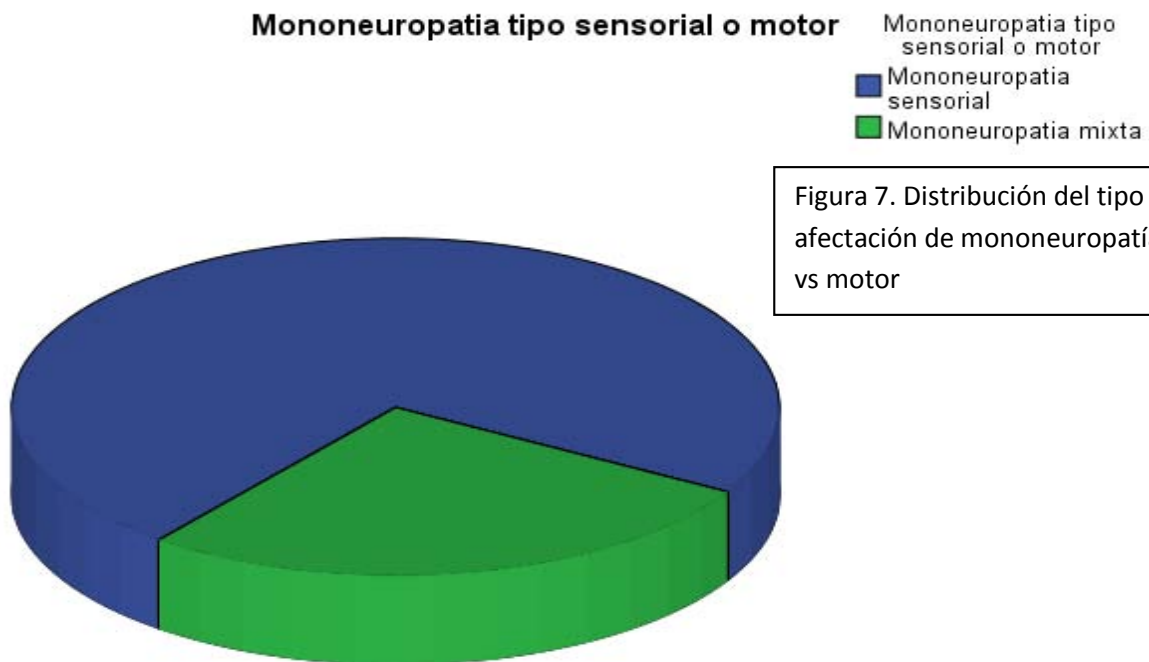


Figura 6. Proporción de estudio normal vs anormal.

La alteración neuropática que encontramos con mayor frecuencia fue la mononeuropatía sensorial con un 27.1 %, seguida de la mononeuropatía múltiple de tipo sensorial con patrón mixto (desmielinizante- axonal) con un 10.2%, en tercer lugar se encontró a la polineuropatía motora de tipo mixto 10.2% dejando en cuarto lugar a la mononeuropatía por atrapamiento desmielinizante a nivel del túnel del carpo con un 6.8% siendo el lado derecho el más afectado.



Estudio neurofisiológico	Número	Porcentaje
El estudio fue normal	35	59.3%
El estudio fue anormal	24	40.7%
Mononeuropatía por atrapamiento síndrome del túnel del carpo(STC)		
Mononeuropatía por atrapamiento Desmielinizante	4	6.8%
Mononeuropatía por atrapamiento Mixta (axonal- desmielinizante)	1	1.7%
STC Derecho	3	5.1%
STC izquierdo	2	3.4%
Mononeuropatía aislada		
Mononeuropatía desmielinizante de nervio sural	9	15.3%
Mononeuropatía axonal de nervio Sural	5	8.5%
Otras mononeuropatías	1	1.7%
Lado afectado		
Derecho	6	10.2%
Izquierdo	6	10.2%
Bilateral	4	6.8%
Mononeuropatía múltiple		
Mononeuropatía múltiple Mixta	6	10.2%
Tipo de mononeuropatía		
Mononeuropatía sensorial	16	27.1%
Mononeuropatía mixta (sensorial- motora)	6	10.2%
Polineuropatía		
Polineuropatía sensorial mixta	8	13.6%
Polineuropatía motora Desmielinizante	1	1.7%
Polineuropatía motora Mixta	6	10.2%

Tabla 3. Hallazgos neurofisiológicos.

En cuanto a los nervios en que se registró mayor número de alteraciones está el nervio sural como el más afectado con un 35.6%. Se encontró que los patrones de afección más comunes fueron de tipo desmielinizante con un 38.2%, de tipo axonal 23.8% y de carácter mixto en un 38.2%.

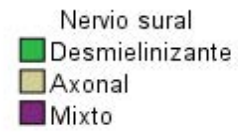
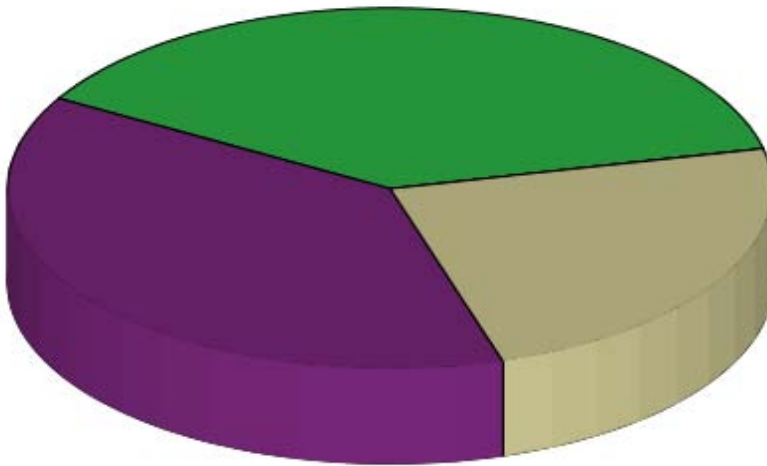
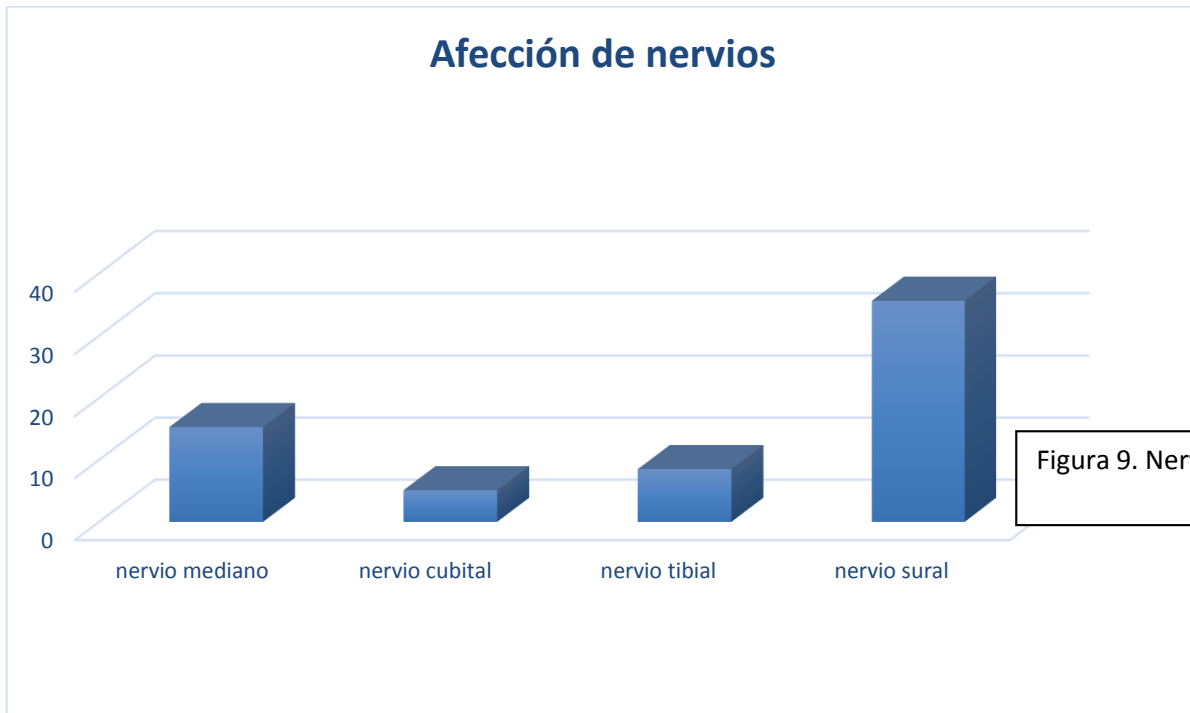
Nervio sural

Figura 8. Tipo de daño a nervio Sural



En segundo lugar el nervio mediano con un 15.3%, siendo la afectación de tipo desmielinizante la más prevalente (67.1%), seguida del tipo de daño mixto en un 33.3%.

El tercer lugar fue para el nervio tibial con un 8.5% de afectación, predominando el daño de tipo mixto en un 80%. El nervio cubital fue el menos afectado, encontrándose solo un 5.1 % de alteraciones en este nervio siendo la variedad de daño mixto con un 66.6% la más frecuente.



De los 59 pacientes en quienes se realizó el estudio, 35 obtuvieron un resultado normal, en los cuales 10 no tenían antecedente de trombosis en extremidades, mientras que 25 pacientes con antecedente de trombosis en extremidades encontramos el estudio neurofisiológico normal. Aquellos que obtuvieron un resultado anormal en el estudio neurofisiológico 15 (24.4%) tenían antecedente de trombosis y 9 (15.2%) no tenían antecedente de trombosis en extremidades obteniendo un resultado anormal.

No se encontró diferencia significativa entre los pacientes que habían presentado trombosis en extremidades y de aquellos que no presentaron trombosis con reporte de estudio neurofisiológico anormal obteniendo una p no significativa.

En cuanto a la asociación entre alteraciones sensitivas y estudio neurofisiológico encontramos que el estudio fue normal en 17/59 (28.8%) pacientes que manifestaron alteraciones sensitivas en la exploración neurológica, mientras que en 20/59 (33.8%) pacientes con alteraciones sensitivas el estudio fue anormal obteniendo una p significativa ($p=0.013$). En 4/59 (6.7%) pacientes que no manifestaron alteraciones sensitivas, el estudio neurofisiológico fue anormal.

Encontramos una asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y anomalías en el estudio neurofisiológico. Los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad (>10 años) presentaron estudio neurofisiológico anormal: 21 (35.5%), mientras que en los pacientes con una evolución menor a diez años solo se encontró alteraciones en el estudio neurofisiológico en 3 pacientes (5.0%), obteniendo una p significativa ($p=0.001$).

Tabla 4. Anticuerpos anticardiolipinas en pacientes de SAFP con neuropatía y sin neuropatía periférica.

	SAFP sin neuropatía N=35	SAFP con neuropatía N=24	Valor de p*
Positividad de anticoagulante lúpico (AL)	21(35.5%)	9(15.2%)	0.115
Positividad anticardiolipinas IgG	20(33.8%)	11(18.6%)	0.436
Positividad anticardiolipinas IgM	17(28.8%)	5(8.4%)	0.054

Los pacientes con SAFP se dividieron entre los que tuvieron neuropatía periférica y los que no, basados en las manifestaciones clínicas y alteraciones en estudio neurofisiológico. Los datos mostrados representan números y porcentajes. Para el valor de p* se usó la prueba exacta de Fisher.

Revisamos el perfil de anticuerpos antifosfolípido en los pacientes que participaron en este estudio para positividad para anticardiolipinas IgG e IgM, anti β 2GPI IgG e IgM y anticoagulante lúpico. El anticuerpo más frecuentemente encontrado positivo fueron anticardiolipinas IgG en el 52.5%, seguido de anticoagulante lúpico en 50.8%, en tercer lugar anti β 2GPI IgG 30.5%. No se encontró asociación entre algún isotipo de anticuerpos y anomalías en el estudio neurofisiológico.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio nos propusimos investigar la prevalencia de afectación a nervio periférico en pacientes con diagnóstico de SAFP. Encontramos una prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con SAFP del 40.7%, encontrando con mayor frecuencia la mononeuropatía sensorial, seguida de la mononeuropatía múltiple de tipo sensorial con patrón mixto (desmielinizante- axonal). En el 6.7% de pacientes encontramos neuropatía periférica subclínica. No encontramos asociación entre la presencia de neuropatía periférica con algún isotipo de anticuerpos antifosfolípidos. Encontramos una asociación entre la presencia de neuropatía periférica y el tiempo de evolución de la enfermedad. Dentro de las otras manifestaciones neurológicas que presentaron los pacientes destacó la cefalea de tipo migrañosa.

En estudios previos encontraron una prevalencia menor de neuropatía periférica, considerando que existen pocos estudios publicados que describan la prevalencia de neuropatía en pacientes con SAFP, en algunos estudios mezclan pacientes con otras patologías del tejido conectivo en especial lupus eritematoso sistémico y en los pocos que han sido realizado con pacientes con SAFP no se describen las características de la población estudiada. ^(9, 13-14) Consideramos que la mayor prevalencia de neuropatía periférica de nuestra investigación está en relación con las características de los pacientes como la edad promedio, el número de eventos de trombóticos en extremidades, el tiempo de evolución de la enfermedad que en nuestra población todas estas características fueron mayores a las reportadas en estudios anteriores. ⁽¹²⁻¹⁵⁾ En aquellos estudios donde se describieron las características demográficas de los participantes el tamaño de la muestra de la población estudiada fue menor ^(9,15), mientras que en el presente estudio nuestra población de estudio fue mayor lo que pudiera explicar las diferencias encontradas.

La afectación neuropática fue manifestada por alteraciones sensoriales y/o motoras que documentamos mediante estudio neurofisiológico de velocidades de neuroconducción nerviosa. Más de la mitad de los pacientes manifestaron alteraciones sensitivas de características neuropáticas o polineuropáticas previas al estudio y a la exploración neurológica de la sensibilidad se encontraron alteraciones similares con anormalidades sensitivas en la mayoría de los participantes.

En nuestro estudio encontramos una prevalencia mayor de manifestaciones sensitivas a diferencia de la reportada en el estudio realizado por Santos et al. ⁽¹⁵⁾ que encontraron una menor prevalencia de manifestaciones sensitivas, situación que pudiera estar en relación a un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor número de trombosis y el tamaño de la muestra de nuestro estudio. ⁽¹⁵⁾

La alteración neuropática que encontramos con mayor frecuencia fue la mononeuropatía sensorial, seguida de la mononeuropatía múltiple de tipo sensorial con patrón mixto (desmielinizante- axonal), encontrando en tercer lugar a la polineuropatía motora de tipo mixto, dejando en cuarto lugar a la mononeuropatía por atrapamiento a nivel del túnel del carpo. A diferencia de otros estudios encontramos al síndrome del túnel carpiano en menor frecuencia, pero semejante para los otros patrones reportados en otro estudio realizado en pacientes con SAFP. ⁽¹⁵⁾

Cabe mencionar que más de la mitad de los pacientes habían cursado con trombosis previas en extremidades con uno o más eventos, siendo mayormente afectadas las extremidades inferiores acompañándose de mayores síntomas neuropáticos y alteraciones en el estudio de velocidades de neuroconducción nerviosa.

En muchos pacientes que han presentado eventos de trombosis en extremidades manifiestan molestias sensitivas posteriores al evento, muchas veces esas molestias son consideradas secuelas posttrombóticas,

(7,8) sin embargo en este estudio se demostró la presencia de neuropatía periférica por examen clínico y estudio neurofisiológico.

Cabe destacar que el ENCN se considera el estándar de oro, debido a que proporciona el tipo de datos más importantes relativos a electrodiagnóstico en la neuropatía periférica. A pesar de que causa una cierta incomodidad para el paciente, el método de ENCN se considera que es un procedimiento no invasivo que permite la evaluación tanto de las fibras nerviosas sensoriales como motoras y que también evita la interpretación subjetiva. Así el ENCN representa una valiosa herramienta para investigar neuropatía periférica. (11)

En la presente investigación, cada estudio de neuroconducción nerviosa fue realizado por el mismo neurofisiólogo experto en enfermedades de nervio y músculo, además tuvimos especial cuidado en el control de factores externos como la temperatura, excluyendo así la posibilidad de interferencia causada por estos factores. (11, 16)

En un bajo porcentaje los pacientes no manifestaron alteraciones sensitivas o motoras en las extremidades y la exploración física neurológica resultó normal, sin embargo el estudio neurofisiológico fue anormal, considerando entonces, la afección a nervio periférico de tipo subclínico. Esto es similar a otros estudios anteriores donde también se reportó una implicación subclínica de los nervios periféricos en un bajo porcentaje. (15)

En nuestra población de estudio encontramos la presencia de manifestaciones neurológicas centrales en más de la mitad de nuestros pacientes, la más comúnmente encontrada fue la cefalea de tipo migraña en primer lugar, seguido del EVC de tipo isquémico en segundo lugar y en tercer lugar la trombosis venosa cerebral. Obtuvimos una prevalencia distinta a la reportada en otros estudios en pacientes con SAF pero coincidiendo con la mayoría de manifestaciones neurológicas que se han descrito en pacientes con SAF. (5, 8-9,12-15)

Encontramos una asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con SAFP y anomalías en el estudio neurofisiológico. Hallamos que aquellos pacientes con diez o más años de evolución de la enfermedad fueron más susceptibles a presentar neuropatía periférica. En comparación con estudios previos realizados en Rusia con pacientes con SAFP en que se reportó una prevalencia baja de neuropatía periférica del 6%,^(13,14) o en Polonia Honczarenko K, et al. reportó una prevalencia de neuropatía en 37 % por estudio neurofisiológico,⁽⁹⁾ mientras que el estudio realizado por Santos et al. en el que se reportó una prevalencia de neuropatía periférica de 35 % el tiempo de evolución de la enfermedad fue menor al de nuestra población.⁽¹⁵⁾

Los nervios periféricos son susceptibles de daño en las enfermedades autoinmunes. Los mecanismos patogénicos implicados en el daño neuronal son muy diversos y muchas veces aun no bien dilucidados. La vasculitis necrotizante es un mecanismo común de daño a nervio periférico que conduce a la presentación de mononeuropatía múltiple, manifestación común de daño nervioso periférico secundario a enfermedades autoinmunes.⁽⁸⁾ La neuropatía axonal sensorial motora distal, así como las neuropatías por compresión, en particular el síndrome del túnel carpiano, son las neuropatías más frecuentes observadas en lupus eritematoso sistémico y otros trastornos del tejido conectivo, incluyendo la artritis reumatoide y síndrome de Sjögren.^(8,9) Podemos especular que los resultados similares con respecto a las anomalías electrofisiológicas que ocurren en nuestros pacientes con SAFP y los descritos en pacientes con otras enfermedades autoinmunes indican un mecanismo patogénico común. Es posible que la oclusión de la vasa nervorum secundaria a trombosis o vasculitis asociada a reacción inflamatoria de por resultado la unión de autoanticuerpos como mecanismo de daño a los nervios periféricos, independientemente del objetivo del autoanticuerpo primario.

(8,15)

En nuestro estudio investigamos el perfil de anticuerpos para anticardiolipinas, aCL IgG e IgM, anti β 2GPI IgG e IgM y AL, no encontramos una asociación entre algún isotipo de anticuerpos y anomalías en el estudio neurofisiológico. Sin embargo no se incluyeron otro tipo de anticuerpos que se han asociado a manifestaciones neurológicas en pacientes con SAFP como en estudios realizados en Rusia y Polonia. ^(8,13)

Tomando en cuenta el tamaño de muestra utilizado en nuestro estudio, el hecho de que nuestros pacientes tuvieron alteraciones de los nervios periféricos, independientemente de tener una historia de eventos trombóticos en extremidades en más de la mitad de los pacientes y algunos sin trombosis en extremidades argumenta en contra de la posibilidad del mecanismo de oclusión de los vasa nervorum como único mecanismo para explicar nuestros resultados, como también ya se reportó en el estudio realizado por Santos et al. lo cual apoya la posibilidad de que existan otros mecanismos fisiopatológicos inmersos. ⁽¹⁵⁾ Hay que tener en cuenta que los procesos neuropáticos son en muchas ocasiones multifactoriales. Por lo tanto, esta posibilidad no excluye otros mecanismos, como daño directo a los nervios causado por los anticuerpos antifosfolípidos ya planteando en estudios previos. ^(8,15) Aunque se requieren de más estudios de seguimiento y con mayor población.

Las fortalezas del presente estudio son el mayor número de pacientes incluidos, con un mayor tiempo de evolución y todos con diagnóstico de SAFP. Como limitación de nuestra investigación mencionamos que fue realizado en un solo centro hospitalario, por lo que se requerirían de estudios multicéntricos con el fin de reclutar mayor número de pacientes, así como estudios de seguimiento.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio en México que documenta la presencia de afectación a nervio periférico en pacientes con SAFP, encontrando una alta prevalencia de neuropatía periférica, siendo la mononeuropatía sensorial la más común, pudiendo ser la afectación subclínica en algunos casos.

Es importante la detección de neuropatía periférica en pacientes con SAFP con el fin de dar tratamiento y evitar la aparición de complicaciones.

Se recomienda la realización del estudio de neuroconducción nerviosa como parte integral de la evaluación de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

I. Referencias Bibliográficas.

- (1) Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a 'systemic disease'. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26(1):79-90.
- (2) Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(4):305-21.
- (3) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- (4) Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376 (9751):1498-509.
- (5) Mayer M, Cerovec M, Rados M, Cikes N. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(7):602-8.
- (6) Muscal E, Brey RL, Antiphospholipid Syndrome and the Brain in Pediatric and Adult Patients. *Lupus*. 2010; 19(4): 406–411.
- (7) Hughes G. Hughes Syndrome: the antiphospholipid syndrome--a clinical overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32(1):3-12.

- (8) Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40(4):350-9.
- (9) Honczarenko K, Ostanek L, Grzelec H, Fabian A, Fiedorowicz-Fabrycy I, Fryze C. Neurological deficits in patients with primary and secondary anticardiolipin syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2001;35(3):395-404.
- (10) Erten N, Saka B, Karan MA, Parman Y, Umman B, Tascioglu C. Catastrophic secondary antiphospholipid syndrome with peripheral nervous system involvement: a case report. *Acta Med Okayama.* 2004; 58(2):107-10.
- (11) Preston DC, Shapiro BE. Basic Nerve Conduction Studies In: Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders*, 2nd edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 25–45.
- (12) Honczarenko K, Budzianowska A, Ostanek L. Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2008; 42(6):513-7.
- (13) Kalashnikova LA. Non-ischemic neurological manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2005; 105(2):18-23.
- (14) Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Aleksandrova EN, Novikov AA. Neurological appearances of primary antiphospholipid syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2005; (Suppl 13):19-24.

- (15) Santos MS, de Carvalho JF, Brotto M, Bonfa E, Rocha FA. Peripheral neuropathy in patients with primary antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Lupus*. 2010; 19(5):583-90.
- (16) England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet*. 2004. 26; 363(9427):2151-61.
- (17) Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185-92.

ANEXO A

VELOCIDADES DE NEUROCONDUCCION

MIEMBROS TORÁCICOS: NEUROCONDUCCION MOTORA

SITIO	Latencia Distal (ms).	Latencia Proximal (ms).	Amplitud Distal (uV).	Amplitud Proximal (uV).	Velocidad (ms).
N. mediano Izquierdo					
N. mediano Derecho					
N. Cubital Izquierdo					
N. Cubital Derecho					

NEUROCONDUCCION SENSITIVA

SITIO	Latencia Distal (ms).	Amplitud (uV).	Velocidad (m/s).
N. mediano Izq			
N. mediano Derecho			
N. Cubital Izquierdo			
N. Cubital Derecho			

MIEMBROS PÉLVICOS: NEUROCONDUCCION MOTORA

SITIO	Latencia Distal (ms).	Latencia Proximal (ms).	Amplitud Distal (uV).	Amplitud Proximal (uV).	Velocidad (ms).
N. Tibial Izquierdo					
N. Tibial Derecho					

I. NEUROCONDUCCION SENSITIVA

SITIO	Latencia Distal (ms).	Amplitud (uV).	Velocidad (ms).
-------	-----------------------	----------------	-----------------

N. Sural Izquierdo			
N.Sural Derecho			

ANEXO B.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

PREVALENCIA DE LOS TIPOS DE NEUROPATIA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO

- 1) Nombre del paciente: _____ Afiliación: _____
 2) Dirección: _____
 3) Edad en años _____ 4) Sexo: M F 5) Teléfono: _____
 6) Tiempo de diagnóstico de la enfermedad: _____ Meses o Años.
 7) Tuvo trombosis en alguna extremidad __sí o no, en que extremidades - superiores o inferiores__ lado afectado __ derecho o __ izquierdo.
 8) Número de trombosis en extremidades _____.

Manifestaciones clínicas neuropáticas				
Síntomas de neuropatía	Miembros Torácicos	Miembros Pélvicos	Si	No
Parestesia				
Disestesia				
Hipoestesia				
Hiperestesia				
Debilidad muscular				

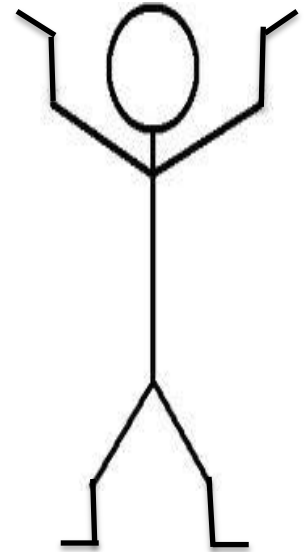
Medicamentos de uso regular			
Medicamento	Dosis	Tiempo de ingesta	Grupo de medicamentos

Otras manifestaciones neurológicas			
¿Ha presentado alguna de las siguientes manifestaciones?	Si	No	
Enfermedad cerebrovascular			
Migraña			
Epilepsia			
Corea			
Neuropatía craneal			
Mielitis			
Pseudotumor cerebri			

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA MOTORA

FUERZA (MRCS)		
LOCALIZACION	DERECHO	IZQUIERDO
Miembros torácicos		
Proximal		
Distal		
Miembros pélvicos		
Proximal		
Distal		

REFLEJOS DE ESTIRAMIENTO MUSCULAR		
LOCALIZACION	DERECHO	IZQUIERDO
Miembros torácicos		
Miembros pélvicos		



EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA SENSITIVA

Marcar con rojo las alteraciones en la sensibilidad dolorosa

Extremidad Derecha		Extremidad Izquierda	
Tiene alteración de la sensibilidad: SI () NO ()			
Cara anterior de las piernas		Cara posterior de las piernas	
Pierna derecha	Pierna izquierda	Pierna izquierda	Pierna derecha



IMPRESIÓN CLÍNICA DIAGNOSTICA		
POLINEUROPATÍA		
Simétrica		
Asimétrica		
Motora		
Sensitiva		
Mixta		
MONONEUROPATÍA POR ATRAPAMIENTO		

