

11233  
4



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION NO. 3 DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**POLINEUROPATIA CRONICA DESMIELINIZANTE  
INFLAMATORIA, TRATAMIENTO CON  
INMUNOGLOBULINA.**

**T E S I S**  
**QUE PRESENTA:**  
**DRA. BRENDA BERTADO CORTES**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA**  
**ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA**

**ASESOR: DR. CARLOS CUEVAS GARCIA.**



**MEXICO, D. F.**

**FEBRERO 2003**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1



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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación No 3 del Distrito Federal Unidad de Adscripción Servicio de Neurología.  
Hospital de Especialidades CMN SXXI.

**Autor:**

**Apellido:**

**Paterno** Berardo. **Materno** Cortés **Nombre** Brenda

**Matricula** 1162846 **Especialidad** Neurología. **Registro:** 124/2003

**Título de la Tesis:**

Polineuropatía Desmielinizante Crónica Respuesta al Tratamiento con Inmunoglobulina

**RESUMEN:**

**INTRODUCCION:**

El término de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) se ha usado para identificar pacientes con alteraciones sensitivo motoras; simétricas con un progreso lento o bien remitente con disociación albumino-citológica e infiltrado endoneurial intersticial y perivascular de linfocitos y macrófagos. La PIDC puede ser descrita por aspectos inflamatorios e inmunológicos, así como electrofisiológicos, como característica común con evidencia de desmielinización como hallazgo más frecuente. Para su tratamiento se han descrito diversos esquemas tales como los corticosteroides, inmunosupresores, plasmaféresis e Inmunoglobulina. La cual en los últimos años ha tenido gran uso a nivel mundial, debido a su relativa seguridad.

**OBJETIVO:**

Determinar la eficacia del tratamiento con inmunoglobulina en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria.

**PACIENTES Y METODOS:**

De los pacientes de consulta externa de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, 14 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión y diagnóstico de Polineuropatía Crónica Desmielinizante Inflamatoria fueron nuestro universo de trabajo. Se les inicio tratamiento mensual en cuatro ocasiones con Inmunoglobulina en una dosis inicial calculada en 0,4 mg/kg/día, dosis total de 2 gr/ Kg. Las tres siguientes sesiones con una dosis de 1 gr/kg de peso. En infusión continua, valorándose al paciente previo y posterior a su aplicación con la escala de Daniels, para cuantificar su fuerza. Se aplico como método estadístico la prueba de Wilcoxon. Para valorar la mejoría de los pacientes en las 4 mediciones realizadas.

**RESULTADOS:**

De los 14 pacientes tratados, 5 mujeres (35.7%) y 9 hombres(64.3%), con una edad media de 48 años. Con resultado por biopsia en 13 pacientes de alteración de tipo desmielinizante. Ocho con diagnóstico de PIDC y 6 con diagnóstico final de neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción. Se obtuvo una mejoría a la aplicación de inmunoglobulina, más importante de la primera aplicación (2gr/kg) a la segunda aplicación, posteriormente manteniéndose posteriormente la fuerza con ligera variación durante las siguientes aplicaciones. Al comparar la mejoría en fuerza de la primera aplicación a la última aplicación observamos que 4 pacientes se presentaron sin mejoría, 9 con mejoría, y uno de ellos permaneció igual. Con un p=0.08.

**Palabras Clave:**

1. Polineuropatía 2. Desmielinizante 3. Tratamiento 4. Inmunoglobulina

Para ser llenado por el Jefe de Educación e Investigación e Investigación Médica:

Tipo de Investigación: C16

Tipo de Diseño: B15

Tipo de Estudio: TE 3c

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2

29 SEP 2003

**DOCTOR  
ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES  
JEFE DE LA DIVISION DE  
EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR  
CARLOS CUEVAS GARCIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**ASESOR DE TESIS  
DOCTOR  
CARLOS CUEVAS GARCIA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DEDICATORIAS**

**A mis padres:**

**Gracias, por su amor, por su ejemplo, enseñanzas, comprensión y apoyo.  
Gracias por estar siempre a mi lado.**

**Los amo.**

**A mis hermanas:**

**Por todo lo que hemos compartido y lo que nos falta ...**

**A todos mis amigos,**

**Erika, Osnaya, M. Guillermo y Norma..**

**Apoyo en los momentos difíciles. Gracias por no dejarme caer nunca.**

**Dr. Cuevas, Dr Neri, Dr. García.....**

**Gracias por su paciencia, sus enseñanzas y apoyo.**

**To/NT/oMa.**

**B.U.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

4

**INDICE:**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1 Pag.</b>
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>2 Pag.</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>12 Pag.</b>
<b>JUSTIFICACION .....</b>	<b>12 Pag.</b>
<b>HIPOTESIS Y OBJETIVO .....</b>	<b>13 Pag.</b>
<b>PACIENTES Y METODOS .....</b>	<b>14 Pag.</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>19 Pag.</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>25 Pag.</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>29 Pag.</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

5

## **RESUMEN:**

### **INTRODUCCION:**

El término de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) se ha usado para identificar pacientes con alteraciones sensitivo motoras y simétricas con un progreso lento o bien remitente con disociación albumino-citológica e infiltrado endoneural intersticial y perivascular de linfocitos y macrófagos. La PDIC puede ser descrita por aspectos inflamatorios e inmunológicos, así como electrofisiológicos, como característica común con evidencia de desmielinización como hallazgo más frecuente. Para su tratamiento se han descrito diversos esquemas tales como los corticoesteroides, inmunosupresores, plasmáferesis e Inmunoglobulina. La cual en los últimos años ha tenido gran uso a nivel mundial, debido a su relativa seguridad.

### **OBJETIVO:**

Determinar la eficacia del tratamiento con inmunoglobulina en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria.

### **PACIENTES Y METODOS:**

De los pacientes de consulta externa de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, 14 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión y diagnóstico de Polineuropatía Crónica Desmielinizante Inflamatoria fueron nuestro universo de trabajo. Se les inicio tratamiento mensual en cuatro ocasiones con Inmunoglobulina en una dosis inicial calculada en 0.4 mg/kg/día, dosis total de 2 gr./ Kg. Las tres siguientes sesiones con una dosis de 1 gr/kg de peso. En infusión continua, valorándose al paciente previo y posterior a su aplicación con la escala de Daniels, para cuantificar su fuerza. Se aplico como método estadístico la prueba de Wilcoxon. Para valorar la mejoría de los pacientes en las 4 mediciones realizadas.

### **RESULTADOS:**

De los 14 pacientes tratados. 5 mujeres (35.7%) y 9 hombres(64.3%), con una edad media de 48 años. Con resultado por biopsia en 13 pacientes de alteración de tipo desmielinizante. Ocho con diagnóstico de PDCI y 6 con diagnóstico final de neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción. Se obtuvo una mejoría a la aplicación de inmunoglobulina, más importante de la primera aplicación (2gr/kg) a la segunda aplicación, posteriormente manteniéndose posteriormente la fuerza con ligera variación durante las siguientes aplicaciones. Al comparar la mejoría en fuerza de la primera aplicación a la última aplicación observamos que 4 pacientes se presentaron sin mejoría, 9 con mejoría, y uno de ellos permaneció igual. Con un  $p=0.08$ .



## **INTRODUCCION.**

La polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI) es una enfermedad adquirida, debilitante-paralítica asociada a una morbilidad y mortalidad elevada. (1,2)

El término de polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (CIDP) se ha usado para identificar pacientes con desordenes sensitivo motor simétrico con un progreso lento o bien remitente con disociación citoalbuminológica e infiltrado endoneural intersticial y perivascular de linfocitos y macrófagos. (1)

Desde sus primeras descripciones en 1958, por Austin se ha puesto mucha atención en esta patología. Posteriormente se describieron cinco pacientes con síndrome de Guillain Barré recurrente y estableciéndose una relación comparativa con los casos con Austin. Se han usado muchos términos para describir la enfermedad, tratando de usar un término claro y que describa su condición. Estos incluyen polineuritis dependiente de esteroides, polineuropatía recurrente con respuesta a esteroides, neuritis hipertrófica remitente, polineuropatía desmielinizante subaguda que responde al tratamiento con corticoesteroides y síndrome de Guillain Barré con progresión lenta y elevación persistente de proteínas en líquido cefalorraquídeo. Dyck introdujo el término de polirradiculopatía inflamatoria crónica (CIP) para definir esta condición. Describiéndose posteriormente pacientes con un curso monofásico crónico y remitente así como hallazgos de patología de desmielinización fueron reportado posteriormente (3, 4, 6)

**La Polirradiculopatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria tiene una prevalencia de 2000 a 15000 casos por año en Estados Unidos. No tiene predilección racial. En cuanto a la edad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en al quinta a la sexta década de la vida. El curso remitente se ha asociado más con pacientes jóvenes, niños o adolescentes.**

**Se divide en un curso lento y progresivo el cual se presenta en mas del 60% de los pacientes o bien un curso remitente en aproximadamente un tercio de los pacientes. Con recuperación parcial ó completa entre las recurrencias. (1) La Polirradiculopatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria puede ser descrita con aspectos inflamatorios e inmunológicos, así como electrofisiológicos, como característica común con evidencia de desmielinización. (1) (11)**

**La fisiopatología de la Polirradiculopatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria es presumiblemente una base inmunológica. Se presume se genera una respuesta inmune secundario a la agresión de un agente infeccioso. Como una respuesta inmune aberrante-cruzada. Debido a lo insidioso del cuadro, no se ha documentado que evento lo precipita. Sin embargo se ha reportado cuadros de infección previa aunque es infrecuente. Se ha citado causas como infecciones de vías respiratorias altas y gastrointestinales, cistitis, vacunación, varicela, etc. Incluso se ha establecido su relación con el embarazo, o bien durante los siguientes tres meses en el postparto. (1)(4)**

**Se establece que un 32% de los pacientes tienen historia de una infección previa al cuadro. La reacción inmunológica se cree es tanto humoral como celular.**

Lo cual se corrobora al encontrar en la biopsia infiltrado linfocítico, inmunoglobulinas, anticuerpos anti-mielina y anti-schwann. Mientras que el daño axonal se establece poco claro, probablemente secundario a la producción de citocinas e interferón de necrosis tumoral. (1) (12)

Los síntomas iniciales son debilidad en las extremidades, tanto proximal como distal. Relativamente en forma simétrica Aunque los músculos que mayormente se afectan son los distales. Los síntomas sensitivos son comunes, pero los síntomas que predominan son los motores. Se afectan fibras mielinizantes de diámetro mayor, aquellas fibras que se encargan de conducir propiocepción y vibración. Pérdida del dolor y temperatura son comunes. E incluso puede ocurrir dolor de tipo neuropático. (1)

. El tono puede ser normal o ligeramente hipotónico, atrofia y fasciculaciones. Los reflejos osteotendinosos generalmente están disminuidos o ausentes.

Solo una pequeña proporción de los pacientes (16%) tiene un curso agudo o subagudo. Muchos expertos consideran debe tener un tiempo de duración de 12 semanas para realizar el diagnóstico de Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria (1) La disfunción autonómica puede ocurrir, y se presentan mareos, hipotensión ortostática, así como problemas cardíacos. (1) El involucro de nervios craneales se ha descrito en un 16% de los pacientes, con un compromiso de oftalmoplejía en 4%, debilidad facial en 15%, y bulbar en 6%. En la afección a nervios craneales predomina la afección al VII, pero también se pueden ver afectados el III, IV, VI. Raramente comprometen músculos bulbares. (1) La alteración en la marcha depende de la debilidad y músculos afectados así como del grado de afección sensitiva, pueden presentar marcha en Steppage.

Se ha encontrado que muchos pacientes él (72%) presenta datos de neuropatía sensitivomotora, 22% de los pacientes tienen neuropatía de predominio motor y 6% tiene un predominio sensitivo. Se presenta debilidad en un 94% de los pacientes e incluso algunos llegan a tener debilidad severa requiriendo de soporte ventilatorio. Se han reportado parestesias en un 64% de los pacientes. El dolor es un síntoma que se presenta en un 20% de los pacientes. Se observó papiledema en un paciente quien tenía elevación de los niveles de proteínas de 2.2 g/l. (4) (5) Otra manifestación poco usual es la denervación pupilar parasimpático. Puede cursar con pupila de Argyll Robertson. Y como hallazgos se encuentran degeneración axonal en bulbos de cebolla, en los nervios ciliares. (5).

Se necesitan exámenes de laboratorio completos como anticuerpos antinucleares, inmunoelectroforesis de proteínas por ejemplo, para poder excluir otro tipo de desordenes sistémicos.

En el examen del Líquido cefalorraquídeo se observa un Incremento significativo de proteínas en el 80% de los pacientes. Un 10% cursa con pleocitosis linfocítica (menos de 50 células. (1) Los estudios de electro miografía, donde los hallazgos pueden ser: bloqueo de la conducción con dispersión temporal del componente de acción muscular, prolongación de las latencias distales, reducción en las velocidades de conducción de menos del 70% del valor normal y ausencia de onda F. (1) En la biopsia de nervio sural se ha encontrado en el 48% predomina la desmielinización, en el 21% daño axonal, 12.5% muestran cambios mixtos y en un 18% no se observa ningún tipo de alteración. (11). Se exhibe además un edema endoneural, y datos de proliferación en forma de bulbos de cebolla, infiltrado inflamatorio. Macrófagos con porciones de mielina y membrana de las células de Schwann. (12)

**De acuerdo a los hallazgos de laboratorio y gabinete. Se puede subclasificar como: (3)**

**I. Idiopática.** No concurrente con ninguna enfermedad.

**II. Asociada a:**

**Lupus eritematoso sistémico.**

**Gamopatía monoclonal o biconal. Macroglobulinemia, síndrome de POEMS entre otros.**

**Enfermedad de Castleman.**

**Gamopatía monoclonal de significado incierto.**

**Diabetes mellitus.**

**Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central.**

***Variantes clínicas de CIDP. (6)***

**Formas sensitivas puras.**

**Formas asimétricas/multifocales.**

**Forma limitadas.**

**Motoras axonales puras.**

**Formas infantiles.**

**Formas con hipertrofia de nervios.**

**Formas caracterizadas por afectación de nervios craneales.**

**Formas con signos de lesión en SNC.**

**Formas con gamopatía monoclonal (a diferenciar de las formas con POEMS, plasmocitoma solitario, Enfermedad de Waldenström.**

**Formas asociadas a enfermedades sistémicas, paraneoplásicas, diabetes, infecciones....**

**Diferentes formas evolutivas a diferenciar del SGB recidivante, de la forma subaguda de polineuropatía desmielinizante idiopática.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Otras enfermedades a las que se ha asociado de fondo autoinmunitario: Tirototoxicosis, psoriasis, urticaria, y eczema. (4)

En ocasiones se han reportado la coexistencia de lesiones del sistema nervioso periférico con relación a alteraciones en el sistema nervioso central. En varios estudios en donde se uso resonancia magnética identifico lesiones cerebrales en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria. (6)

Dentro de las formas o variantes de la CIDP, la más relevante es la neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción. De conocimiento relativamente reciente. Definida por un síndrome clínico caracterizado por la instauración progresiva de un déficit motor asimétrico, en general correspondiente a una distribución troncular (que puede ser radicular) de preferencia distal y en extremidades superiores. Es más frecuente en el sexo masculino. La edad de inicio se sitúa en general entre los 25 a 45 años. Los nervios afectados pueden ser dolorosos a la palpación, con signo de Tinnel positivo en puntos de su recorrido. Los estudios neurográficos demuestran bloqueo de conducción focal no localizados en los sitios anatómicos predispuestos a las compresiones. Que evoluciona lentamente en varios años.

El aspecto clínico más característico es el de una afectación motora distal en una extremidad superior, que permanece estable durante meses o años, y que se asocia después a una nueva afectación distal sobre otro territorio. Es una afección que puede permanecer estacionaria e incluso mejorar discretamente a lo largo de los años. No hay trastornos sensitivos o éstos son mínimos. El síntoma sobresaliente es la disminución de la fuerza muscular; la atrofia puede ser marcada y, cuando aparece lo hace en el primer o segundo año evolutivo de la enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los reflejos están disminuidos o abolidos, puede presentar fasciculaciones o calambres. En el cual la elevación de proteínas en el Líquido Cefalorraquídeo se encuentra anormal. Con buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina. (6)

La Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria, responde tanto al tratamiento con esteroide, inmunoglobulina como plasmaferesis (13) Para elegir el tratamiento en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria, se deben de tener en consideración los beneficios y posibles complicaciones de estos. Por ejemplo los corticoesteroides están contraindicados en pacientes con enfermedades tales como Diabetes Mellitus u osteoporosis. Además de las alteraciones psiquiátricas que pueden presentar se encuentran también necrosis isquémica de la cabeza del fémur, hipertensión, úlceras gástricas y ganancia de peso.

Con historia de alergia, deficiencia de IgA, enfermedad renal entre otros deben de considerarse antes de iniciar tratamiento con Inmunoglobulina. Acceso venoso pobre, inestabilidad cardiovascular, y limitaciones técnicas en cuanto al tratamiento con plasmaferesis. En cuanto a la plasmaféresis las complicaciones que incluyen arritmia cardíaca causada por desequilibrio electrolítico, hipocalcemia, anemia hemolítica, infección e hipotensión. (14)

La inmunoglobulina intravenosa demostró su efectividad primero en enfermedades autoinmunes como la púrpura trombocitopenica idiopática, desde hace dos décadas. Se ha demostrado su eficacia en el Guillain Barré, Miastenia Gravis, dermatomiositis resistente a corticoesteroides, síndrome de Kawasaki entre otras patologías. (9)

El modo de acción de la inmunoglobulina es complejo, involucra la inmunomodulación y la expresión de los receptores Fc causando inhibición de este, interfiere con la activación del complemento y la citocinas, metaloproteínas, en efectos de diferenciación y activación de las Células T y B. Acelera el catabolismo de las IgG por saturación de los receptores. (9) (13)

Su efecto en autoanticuerpos, lo hace neutralizándolos. En cuanto a las metaloproteínas MMP-2 Y MMP-9, son endopeptidasas dependientes del Zinc que encuentran alteradas en su regulación en los pacientes con neuropatías tales como Guillain Barré y en la polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria. Elementos que son indispensables para la transmisión del impulso. Los resultados de experimentos en Vitro, animales y pacientes quienes recibieron inmunoglobulinas demostró efectos en la cascada del complemento, inhibiendo a nivel de C3 y C4. (12)

El tratamiento de los pacientes con inmunoglobulina induce una linfocitopenia transitoria no dilucional. La inmunoglobulina además contiene varias moléculas solubles de CD4, CD8 y HLA-I y HLA-II moléculas que pueden interferir con el reconocimiento de células T. Por otra parte el tratamiento suprime el encéfalo mielitis alérgica experimental y la neuritis alérgica experimental, de donde se deduce un posible efecto en la remielinización.

Todas las preparaciones comerciales de inmunoglobulina constan de moléculas de IgG con una distribución de subclases correspondientes al suero humano normal. Muchas preparaciones contienen fragmentos de IgA. Contiene también CD4, CD8 y HLA así como citocinas. (9) (15)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Se prepara del plasma de 3000 a 10000 donadores. (9) (15) La vida media de la infusión de inmunoglobulina es de 18 a 32 horas, se mantiene por dos semanas en niveles relativamente constantes, por lo que una dosis de 2 g/kr cada 4 a 6 semanas mantiene un nivel óptimo. (9) (16)

La vida media de la inmunoglobulina es de 18 a 32 días, sus niveles en LCR se elevan a partir de las primeras 72 hrs de infusión.

La administración de inmunoglobulina durante dos días de tratamiento a una dosis de 2 mg/kg es una dosis "empírica". En general la administración no debe de exceder a 200 ml/hr o 0.08 ml/kg/minuto. Se ha encontrado que con una infusión "lenta" no se asocian efectos adversos. (13)

Las reacciones adversas de la inmunoglobulina se presentan en menos del 5-10% de los pacientes. Dentro de estos se encuentran; cefalea la cual responde generalmente con analgésicos comunes. Mialgias, dolor de tórax, dentro de las primeras horas de la infusión, y regularmente desaparecen al detener la infusión por 30 minutos. Fatiga, fiebre o náusea pueden ocurrir en las primeras 24 horas. La causa de esta reacción es poco clara. Aumento de la viscosidad del suero con eventos tromboembólicos. Presentándose casos raros de eventos vasculares cerebrales, embolismo pulmonar e infarto al miocardio. También se puede presentar vasoespasmio cerebral reversible durante el tratamiento. Meningitis aséptica. Reacciones cutáneas dentro del segundo y quinto día después de la infusión incluso durante 30 días posterior a esta. Estas incluyen urticaria, lesiones cutánea liquenoides, petequias en extremidades e incluso raramente alopecia. Reacciones anafilácticas severas, ya que el 29% de la gente tiene deficiencia selectiva a IgA con anticuerpos anti IgA. Necrosis tubular renal, hemólisis e hiponatremia durante el tratamiento. (9) (13) (16)

Los resultados de estudios randomizados controlados se ha documentado el efecto benéfico de la Inmunoglobulina en la CIDP. En uno de los estudios se usaron dosis de infusión y tratamiento, como sigue; dosis semanal de 0.4 g/kg por tres semanas, seguida de una dosis de 0.2 g/kg/semana por tres semanas más. Hahn et al usaron 0.4 gr/kg por cinco días, y en un estudio más se uso 1 gr/kg/día por dos días seguido de una infusión simple de 1 gr/kg por tres semanas. Otros regímenes; 2 gr/kg dividido en 5 días, 1 gr/kg/día para dos días, 2 gr/kg en uno o dos días. Entre otros. Se observo una respuesta favorable en el 56% a 79% de los pacientes con progreso crónico de la enfermedad y en 71% en el grupo recurrente. Esquemas más recientes incluyen una dosis inicial calculada a 2 gr/kg con dosis posteriores de 1 gr/kg por sesión. En algunos pacientes el efecto benéfico se mantuvo con dosis oral de prednisona. (14) (16). A pesar de todo esto no se ha estandarizado una dosis única.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

**¿El tratamiento con inmunoglobulina aplicado a pacientes con Polineuropatía Crónica Desmielinizante Crónica Inflamatoria mejora su estado clínico?**

### **JUSTIFICACIÓN:**

La Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria tiene una prevalencia de 2000 a 15000 casos por año. No tiene predilección racial. En cuanto a la edad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en la quinta a la sexta década de la vida. La Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria responde tanto al tratamiento con esteroide, inmunoglobulina y plasmáferesis. La relativa seguridad de la inmunoglobulina la establece como una de las primeras opciones terapéuticas. Para elegir el tratamiento en pacientes con polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria, también se deben tener en consideración los beneficios y posibles complicaciones de estos. Dado que en la literatura mundial se han realizado estudios para valorar la respuesta consideramos que con el presente estudio se puede analizar la respuesta de nuestra población al tratamiento con inmunoglobulina y comparar ésta experiencia con la de la literatura mundial, para proponer un manejo con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## **HIPOTESIS.**

¿ El tratamiento con inmunoglobulina en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria produce mejora clínica de su cuadro. ?

¿ La población en nuestro país con diagnóstico de Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria, muestra las mismas características generales como edad y cuadro clínico que en la población mundial?

## **OBJETIVOS.**

Valorar la eficacia del tratamiento con inmunoglobulina en paciente Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

Determinar alguna de las características generales de nuestra población con diagnóstico de Polineuropatía Crónica Desmielinizante Inflamatoria, como edad de presentación, resultados Por electro miografía y biopsia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **PACIENTES Y MÉTODOS.**

Los pacientes con diagnóstico de Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria del servicio de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el área de consulta externa fueron el universo de trabajo.

El lugar de realización del estudio fue el área de consulta externa del servicio de Neurología de este Hospital de Especialidades, áreas de gabinete y área de hospitalización.

En el caso de pacientes, que previo a la elaboración de este protocolo recibieron tratamiento con inmunoglobulina u otros medicamentos, nos basamos en las notas del expediente clínico. Para documentar el estado del paciente previo a la aplicación de la inmunoglobulina y posterior a este.

El tamaño de la muestra incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de PDCI que acudieron a la consulta externa del servicio de Neurología del CMN SXXI. Entre enero 2003 a junio 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Criterios de inclusión:**

**Pacientes con diagnóstico establecido de PDCI. Según los criterios internacionales.**

**Hombres y mujeres mayores de 18 años.**

**I. Criterios clínicos.**

**a. necesarios.**

1. **Disfunción progresiva de tipo sensitivo y motor, raramente solo motor o sensitivo. En más de una extremidad. Durante una evolución de más de dos meses.**
2. **hipo o arreflexia. Que generalmente involucran las cuatro extremidades.**

**b. Soporte.**

1. **Pérdida predominante de fibras largas e incluso pequeñas.**

**c. Exclusión.**

1. **Mutilación de manos o pies, retinitis pigmentosa, historia de exposición a drogas o tóxicos. Historia familiar.**
2. **Nivel sensitivo.**
3. **compromiso de esfínteres.**

**II. Estudios de fisiología.**

**a. Necesarios:**

**Estudios de neuroconducción, deben de coexistir tres o cuatro:**

1. **reducción de las velocidades de conducción en más de dos nervios motores.**
2. **dispersión temporal o bloqueo de la conducción en más de un nervio motor.**
3. **Latencias distales prolongadas en más de dos nervios.**

4. ausencia de onda F.

b. Soporte.

1. reducción de las velocidades de conducción menor al 80%

2. ausencia de reflejo H.

**III. Hallazgos de patología.**

a. Necesarios: evidencia en la biopsia de desmielinización y remielinización. En mas de 5 fibras.

b. Soporte:

1. Edema subperineural o endoneural.

2. Infiltración de células mononucleares.

3. Formación de bulbos de cebolla.

c. exclusión: vasculitis. Depósitos de amiloide. Inclusiones citoplasmáticas dentro de células de Schwann. hallazgos compatibles con adrenoleucodistrofia, entre otras patologías a descartar.

**IV. Estudio de Líquido cefalorraquídeo.**

a. Necesarios:

1. Cuento celular de menos de 10/mm<sup>3</sup> si es HIV seronegativo o menos de 50 si el paciente es HIV positivo.

2. VDRL negativo.

b. Soporte: elevación de proteínas.

***Criterios de no inclusión:***

Aquellos pacientes que no cumplan con los criterios para el diagnóstico de PDCI. ( Ver anexo 1), pacientes con mielopatía que justifique su estado clínico o con otra condición neurológica la cual explique su estado neurológico, pacientes con infección HIV. Enfermedad de Lyme. Cáncer, lupus eritematoso sistémico, Diabetes Mellitus, enfermedades de tejido conectivo, uso de azatioprina, metotrexate u ciclofosfamida tres meses previos al inicio de tratamiento con inmunoglobulina, Insuficiencia cardiaca (NYHA III/IV), Cardiomiopatía, arritmia cardiaca que requiera tratamiento, hipertensión maligna e historia de insuficiencia renal o elevación de creatinina sérica arriba de 2.5 mg/dl.

***Criterios de exclusión:***

Alérgia a la inmunoglobulina. Efectos secundarios como: insuficiencia hepática o renal, inestabilidad cardiovascular, embolismo pulmonar, infarto al miocardio, vasoespasmo cerebral, meningitis aseptica, reacciones cutáneas: urticaria, lesiones cutánea liquenoides, Petequias en extremidades e incluso alopecia, reacciones anafilácticas severas, necrosis tubular renal, hemólisis, hiponatremia durante el tratamiento.

En la consulta externa del servicio de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se captó a: Todos Aquellos pacientes con dx de polineuropatía, a los cuales se les realizó el protocolo habitual. Una vez completado este y si el diagnóstico final es de PDCI, se internaron para inicio de tratamiento con inmunoglobulina dosis inicial de 2 gr/kg, posteriormente, con espacio de 30 días (+/- 5 días) para continuar tratamiento con 1 gr/kg por tres ciclos más. Durante cada hospitalización se valoro, previo a la administración de cada dosis. Así como su estado final. Se califico a todos los pacientes de acuerdo a la escala de Daniels.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Pacientes con diagnóstico establecido de PDCI que recibieron tratamiento con inmunoglobulina previamente, se reviso de acuerdo a su expediente clínico su estado inicial al tratamiento y su estado posterior a la aplicación de la inmunoglobulina. Se documento además el uso de otros medicamentos para el tratamiento de la PDCI.

De los pacientes ya conocidos con diagnóstico de PDCI, se verifico que cumplieran con todos los requisitos y se enviaron a hospitalización para inicio de tratamiento con inmunoglobulina dosis inicial de 2 gr/kg, con citas posteriores, con espacio de 30 días (+/- 5 días) para continuar tratamiento con 1 gr/kg por tres ciclos más. Durante cada hospitalización se valoro su estado clínico previo y posterior a la aplicación de este.

Durante la administración de inmunoglobulina, la cual se inicio a una infusión de 10 ml/hr, aumentando 10ml/hr cada hora hasta una velocidad de infusión máxima de 70ml/hr. , en forma continua, hasta su dosis total. Se monitorizo sus signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, pulso, temperatura), así como la manifestación de signos y síntomas que nos indiquen efectos secundarios del medicamento. Así también se monitorizo con estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y electrolitos séricos.

Análisis estadístico.

Se midió la fuerza muscular antes y después del tratamiento establecido, con la escala de Daniels, comparándose con la prueba de Wilcoxon y U. ManWhitney, considerándose una  $p < 0.05$  como significativa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

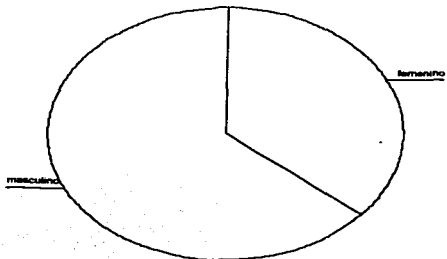
## RESULTADOS

Catorce pacientes con diagnóstico de Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria se incluyeron en el estudio. De estos 5 mujeres y 9 hombres. En un porcentaje de 35.7% y 64.3% respectivamente (Tabla 1)

Tabla 1.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje validado	Porcentaje acumulado
Valid	femenino	5	35.7	35.7	35.7
	masculino	9	64.3	64.3	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

Grafica 1. Sexo en pacientes con PDCI



Con una población con una edad media de 48 años. Tabla 2.

Edad. De los 14 pacientes con diagnóstico de PDCI. Tabla 2.

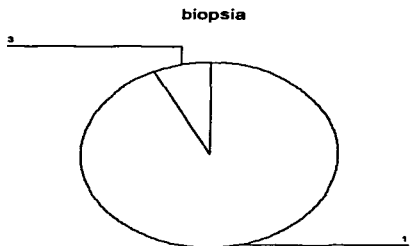
EDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válidado	Porcentaje acumulado
24	1	7.1	7.1	7.1
36	1	7.1	7.1	14.3
40	2	14.3	14.3	28.6
43	2	14.3	14.3	42.9
46	1	7.1	7.1	50.0
50	1	7.1	7.1	57.1
57	1	7.1	7.1	64.3
58	1	7.1	7.1	71.4
59	1	7.1	7.1	78.6
60	1	7.1	7.1	85.7
67	1	7.1	7.1	92.9
72	1	7.1	7.1	100.0
Total	14	100.0	100.0	

De los estudios de gabinete a todos nuestros pacientes se les realizó biopsia de nervio sural. En donde observamos que 92.9% se reportó daño de tipo desmielinizante y en solo uno de los pacientes(7.1%) daño mixto, tanto axonal como desmielinizante.

Tabla 3. Resultado de Biopsia de Nervio Sural.

Resultado de biopsia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje validado	Porcentaje acumulativo
Desmielinizant e	13	92.9	92.9	92.9
Mixto	1	7.1	7.1	100.0
Total	14	100.0	100.0	

**Grafica 2. Resultado de la Biopsia de nervio sural.**



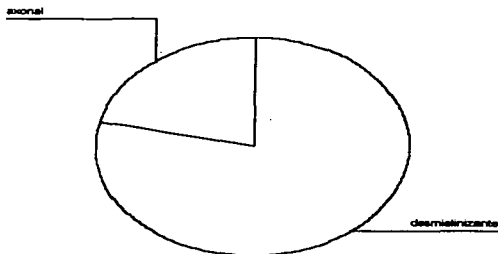
**Verde.** Biopsia con reporte de alteración mixta, tanto desmielinizante como axonal.

**Rojo.** Biopsia con reporte de alteración desmielinizante.

**Resultado en la Electromiografía. TABLA 4**

Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
desmielinizante	11	78.6	78.6	78.6
axonal	3	21.4	21.4	100.0
Total	14	100.0	100.0	

**resultado en EMG**



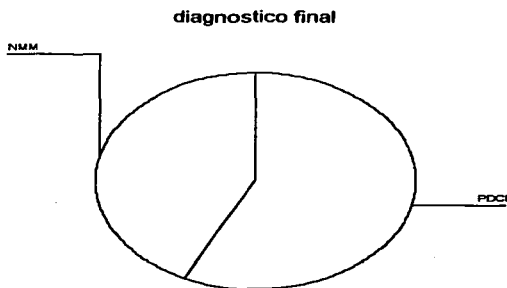
TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Después de terminado el protocolo de estudios de estos pacientes, encontramos que 8 de ellos tenían diagnóstico de Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inﬂamatoria. Y seis con diagnóstico de neuropatía motora multifocal. En los cuales encontramos una relación 2:1 predominio en hombre.

Diagnostico final. Tabla 5.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje validado	Porcentaje acumulativo
PDCI	8	57.1	57.1	57.1
NMM	6	42.9	42.9	100.0
Total	14	100.0	100.0	

PDCI=Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inﬂamatoria. NMM=Neuropatía motora multifocal



Los catorce pacientes se valoraron previamente a la aplicación de inmunoglobulina con la Escala de Daniels, y posterior a la aplicación de la misma. Después de la segunda aplicación, 3 pacientes disminuyeron su fuerza, 9 recuperaron fuerza y 2 pacientes permanecieron igual. Después de la tercera aplicación, solo uno permaneció igual, pero 4 pacientes perdieron fuerza.

Al finalizar el ciclo, cuatro perdieron fuerza, nueve mejoraron en su estado y solo uno permaneció igual. (tabla 7)

**TABLA 7.**

Medición		N	Media	Sum of Ranks
2 - 1	A	3	5.83	17.50
	B	9	6.72	60.50
	C	2		
	Total	14		
3 - 1	A	4	8.25	33.00
	B	9	6.44	58.00
	C	1		
	Total	14		
4 - 1	A	4	5.13	20.50
	B	9	7.83	70.50
	C	1		
	Total	14		

A. Pacientes en los que de una medición a otra disminuyo su fuerza.

B. Pacientes que mejoraron en cuanto a su fuerza.

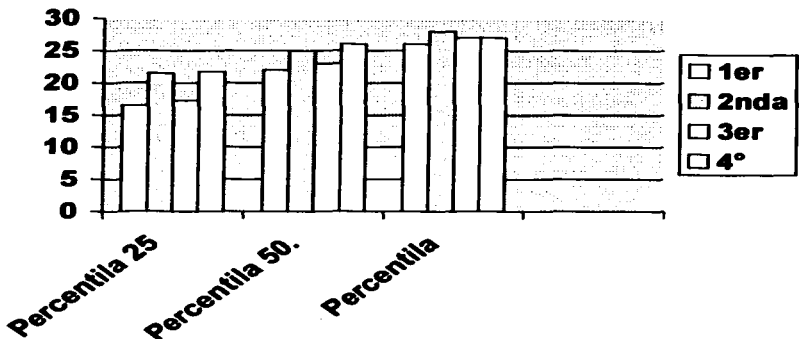
C. Pacientes que permanecieron igual.

Nosotros observamos la mejoría más importante al aplicar la primera dosis de inmunoglobulina es decir 2 gr/kg. Manteniéndose posteriormente la fuerza, o mejorando ligeramente, y en pocas ocasiones con retroceso del estado clinico.

**ANALISIS ESTADISTICO. Tabla 6.**

	N	Percentia 25th	50 <sup>th</sup> (Median)	75th
Primera valoración.	14	16.50	22.00	26.00
Segunda valoración	14	21.25	25.00	26.00
Tercera valoración	14	17.25	23.50	27.00
Cuarta valoración.	14	21.75	26.00	27.00

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



En la gráfica observamos las cuatro etapas de valoración del paciente, con su percentila 25, media y percentil 75. Observando mejoría en el puntaje dado a su fuerza, y con mejoría de su cuadro, obteniendo una  $p=0.080$  al final de la aplicación de la inmunoglobulina.

Test Statistics

	VALOR2 - VALOR1	VALOR3 - VALOR1	VALOR4 - VALOR1
Z	-1.691	-.879	-1.754
Asymp. Sig. (2-tailed)	.091	.379	.080

a Based on negative ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DISCUSION.**

Se seleccionaron 14 pacientes con diagnostico de Polineuropatia Desmielinizante Crónica Inflamatoria, los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Sin asociarse a enfermedad causal. Los hallazgos clínicos no difieren de los encontrados en otros estudios, debilidad proximal y distal, parestesias son los sintomas mas frecuentes, con reflejos que usualmente están disminuidos o ausentes. El síntoma motor predomina en la mayoría de los casos. pero no son raras las formas sensitivas puras. También pueden existir siendo muchísimo más raras, las formas motoras puras. (7) Se reporta en otros estudios el dolor en mas del 20% de los pacientes, parámetro no referido por nuestros pacientes.

En cuanto a él predominio en cuanto al sexo. Encontramos 35.7% femenino y un 64.3% masculino. En la literatura se encuentran ambos casos afectados, sin embargo algunas variables como la Neuropatia Motora Multifocal(NMM) es mas frecuente en hombres con una relación 2:1. (1)(7) Nuestros pacientes con dx de NMM fueron 6 pacientes de los cuales 4 fueron masculino y 2 femenino, correspondiendo a lo reportado previamente.

En cuanto a la edad. la CIDP puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en la sexta y la quinta décadas. (1) (7) La media para nuestros pacientes fue de 48 años. La PDCI es de evolución lenta, usualmente semanas o meses, progresiva en mas del 60% de los pacientes, o recurrente, con recuperación incluso entre brotes en la menor parte. (1) En nuestra población no observamos ningún patrón recurrente, los 14 pacientes tuvieron una evolución progresiva.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



En ocasiones se ha documentado precipitados estos cuadros, de preferencia cuando se trata de un patrón recurrente por cuadros infecciosos, con frecuencia se cita cuadros respiratorios o infecciones gastrointestinales. (1) En el estudio realizado por McCombe et al, se encontró en 32% una historia precedente de infección. Presentándose con mas frecuencia el antecedente de infección respiratoria alta, posterior gastroenteritis, cistitis y por último vacunación. (3) En ninguno de nuestros casos se presento antecedente relacionado.

En cuanto a la presentación clínica la PDCI esta puede cursar con disfunción autonómica la cual se puede presentar con mareo, ortostatismo, problemas urinarios o cardiacos. (1)

Se conoce el involucro de nervios craneales, principalmente el VII nervio, seguido por III, IV, VI. Raramente músculos bulbares pueden afectarse. (1). En el estudio de McCombe et al (5), se encontró que 16% de los pacientes curso con involucro de nervios craneales, oftalmoplejia en un 4%, debilidad facial en el 15%, alteraciones bulbares en un 6%. Papiledema fue presente en un solo paciente que curso con concentración de proteínas de 2.2.g/l. Estableciéndose diferencias entre el tipo progresivo y remitente, presentándose su afectación en 17.8 vs. 36.9%.

En nuestros pacientes ninguno de ellos presento alteración autonómica, o bien de nervios craneales.

Se encontró en el estudio de McCombe et al, aproximadamente 2% de los pacientes murieron como resultado de su enfermedad. Se refiere en la literatura una discapacidad leve, es mas del 73% de los pacientes, confinados a cama aproximadamente el 28%, en silla de ruedas mas del 16% de los pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Uno de los tratamiento más usados y que en una época le dio nombre a esta patología, son los corticoesteroides. Por lo que el curso crónico de la enfermedad requiere de una prescripción a largo plazo, el cual trae el riesgo potencial de efectos secundarios. El recambio plasmático es otro procedimiento relativamente seguro, pero el beneficio usualmente es transitorio. Y solo se realiza en centros especializados. (2)

El beneficio de la IgG es muy variable se ha observado mejoría muy variable entre un 20 a 100% de los pacientes y depende mucho de la selección de pacientes. (2) En un estudio realizado en 28 pacientes no seleccionados, es decir solo con diagnostico de PDCI, no se mostró diferencias entre estos con el tratamiento de IgG así como otros tratamientos(2) En el caso de nuestros pacientes observamos que hubo una mejoría más significativa posterior a la primera aplicación de inmunoglobulina, posteriormente hubo discreta mejoría del cuadro.

Cuando la evolución de la enfermedad es menor el tratamiento como en muchas otras patologías mejora en forma más importante el cuadro. Esto estable la importancia de definir factores pronósticos para ayudar a seleccionar a los pacientes que obtendrán una buena respuesta al tratamiento. (2). Ya que muchas veces esta mejoría puede ser poco objetiva.

El relativo riesgo / seguridad del uso de inmunoglobulina comparado con otras terapias inmunodepresoras ha hecho su uso mas frecuente. En cuanto a los efectos adversos, en general se han reportado con el uso de inmunoglobulina en menos del 10% de los pacientes. Se recomienda una infusión de máximo 200 ml/hr para prevenir las complicaciones

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En nuestros pacientes solo dos refirieron cefalea y solo en uno de ellos curso con elevación transitoria de su tensión arterial. (13). La cefalea se refiere se presenta del 25 a 50% de los casos. (14).

Nosotros usamos una velocidad máxima de infusión de 70 ml/hr. Probablemente ha esto se deba la casi nula presencia de complicaciones, además de la elección de pacientes sin enfermedades crónico degenerativas u otras que pudiesen constituir un factor de riesgo para su desarrollo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* (1996), 119, 1067-77.
2. Hahn A.F., Bolton C.F. et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* (1996), 119, 1055-1066.
3. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:617.
4. McCombe P.A., Pollard J.D. McLeod J.G. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Brain* (1997) 110, 1617-30.
5. Midroni Gyl, Dyck P.J. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Unusual clinical features and therapeutic responses. *Neurology* 1996;46:1206-12.
6. Serradell A. P. Neuropatías disímunes adquiridas. Sintomatología clínica y clasificación. *Revista de neurología* 2000; 30: 501-10.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

7. Feasby T.E., Hahn A.F., Koopman W.J. y Lee D.H. Central lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. An MRI study. *Neurology* 1990; 40:476-79.
8. Maisonobe T., Chassande B., Verin M. et al. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61:36-42.
9. Katatchkine M.D., Kaveni S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N. Engl Med*, 2001; 345:10. 747-753.
10. Kolkin S., Nahman J., Mendell J.R. Chronic nephrotoxicity complicating cyclosporine treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1987;37:147-149.
11. Kieseir B.C., Dalakas M.C., Hartung H.P. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002;59(Suppl 6): S7-S12.
12. Dalakas Marinos D. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002;59 (Suppl 6):S13-S21.



13. Koski Lee Carol. Therapy of CIDP and related immunemediated neuropathies. *Neurology* 2002;59(Suppl 6):S22-27.
14. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that effect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* 2002;59(Suppl 6):S28-32.
15. Brannagan T.H. Intravenous gammaglobulin (IVIg) for treatment of CIDP and related immunemediated neuropathies. *Neurology* 2002;59(Suppl 6):S33-40.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN