



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**PREVALENCIA Y DESENLACE A LARGO PLAZO DE LA  
MIELITIS TRANSVERSA LONGITUDINALMENTE EXTENSA  
EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO  
GENERALIZADO**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DR. OSSIAN LONGORIA LOZANO**

**TUTORES DE TESIS  
DR. SERGIO IVÁN VALDÉS FERRER  
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

Ciudad de México  
2017





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

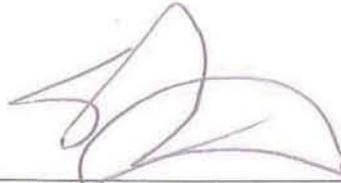


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

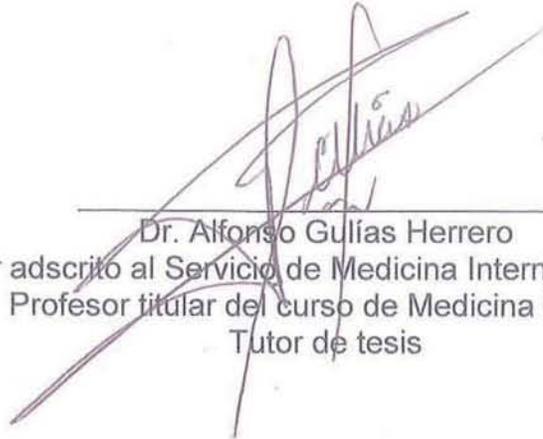
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

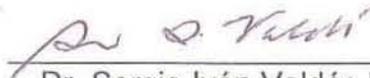
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



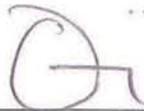
Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza del INCMNSZ



Dr. Alfonso Gullías Herrero  
Profesor adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ  
Profesor titular del curso de Medicina Interna  
Tutor de tesis



Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer  
Profesor adscrito al servicio de Neurología del INCMNSZ  
Tutor de tesis



Dr. Ossian Longoria Lozano  
Médico residente de cuarto año de Medicina Interna



## Tabla de contenidos

1. Resumen .....	3
2. Marco teórico .....	4
3. Objetivos.....	7
a. Objetivo general .....	7
b. Objetivos específicos.....	7
4. Pacientes y métodos .....	8
a. Base de datos.....	8
b. Definición de caso .....	8
c. Desenlaces .....	9
d. Análisis estadístico .....	9
5. Resultados.....	10
a. Presentación clínica de la mielitis transversa.....	12
b. Latencia de lupus eritematoso generalizado a mielitis transversa .....	12
c. Valoración por imagen por resonancia magnética nuclear y correlación clínica .....	12
d. Tratamiento de la mielitis transversa .....	12
e. Desenlace a largo plazo y fatalidad.....	13
6. Discusión .....	16
7. Conclusiones .....	21
8. Perspectivas a futuro .....	22
9. Referencias .....	23
Figura 1: Fatalidad a largo plazo de mielitis transversa .....	15
Tabla 1: Datos demográficos y clínicos asociados a LEG.....	11
Tabla 2: Hallazgos asociados a la mielitis transversa. ....	14
Tabla 3: Hallazgos clínicos y desenlace de acuerdo a latencia de LEG a mielitis. ....	15

PREVALENCIA Y DESENLACE A LARGO PLAZO DE LA MIELITIS TRANSVERSA LONGITUDINALMENTE  
EXTENSA EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

## Resumen

**INTRODUCCIÓN:** La mielitis transversa (MT) es una complicación neurológica rara y devastadora del lupus eritematoso generalizado (LEG). El desenlace a corto plazo es variable, pero el desenlace a largo plazo no ha sido estudiado en población mexicana.

**OBJETIVO:** Describir el desenlace a largo plazo de la MT en pacientes mexicanos con LEG.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se identificaron pacientes con LEG y MT durante ingresos hospitalarios o visitas al Servicio de Urgencias o la Consulta Externa de Neurología en un período comprendido de junio 1997 a junio 2016. Fueron incluidos aquellos pacientes que cumplieron características clínicas y por imagen por resonancia magnética de MT. Estos pacientes fueron divididos en MT leve (sin paresia) o grave (con paresia). El desenlace funcional y la supervivencia fueron estimados en aquellos pacientes con seguimientos de hasta cinco años.

**RESULTADOS:** Identificamos 35 pacientes (MT leve: 15 pacientes, MT grave: 20 pacientes) con datos clínicos y por imagen concluyentes, 26 de los cuales tenían seguimiento mayor o igual a cinco años. La recuperación funcional a un año era buena, sin embargo la tasa de mortalidad a cinco años fue del 32%. Diez pacientes fallecieron por sepsis y uno por tromboembolia pulmonar.

**CONCLUSIONES:** En esta serie de casos, el desenlace funcional a corto plazo era bueno. A pesar de esto, la mortalidad a largo plazo es elevada, por factores aparentemente no asociados a la MT. Esto sugiere que la MT es un factor predictivo de gravedad y mortalidad en LEG.

## Marco teórico

La mielitis transversa aguda es una disfunción devastadora de la médula espinal. Este síndrome se caracteriza por una combinación variable de déficit motor, sensitivo, alteración de los reflejos de estiramiento tendinosos y alteración del control de esfínteres por debajo del nivel de afección medular. Este síndrome es causado de forma más frecuente por enfermedades autoinmunes e infecciosas, las cuales llevan a daño inflamatorio y/o vascular de la médula espinal<sup>1</sup>. Las consecuencias de la mielitis transversa aguda implica debilidad, dependencia en actividades de la vida diaria y pobre calidad de vida<sup>2</sup>.

La mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) es definida como una lesión inflamatoria de la médula espinal que se extiende a lo largo de tres o más segmentos vertebrales en imagen por resonancia magnética nuclear ponderada en T2. La MTLE es uno de los hallazgos característicos de la neuromielitis óptica (NMO), enfermedad que resulta de la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el canal transportador de agua acuaporina 4, el cual se expresa principalmente en astrocitos<sup>3, 4</sup>. Sin embargo, la MTLE puede ser el resultado de distintas enfermedades inflamatorias, autoinmunes o infecciosas, incluyendo el lupus eritematoso generalizado (LEG)<sup>5</sup>.

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad autoinmune sistémica, de etiología multifactorial, la cual afecta a mujeres con una frecuencia nueve veces mayor que a los hombres<sup>6</sup>. Los pacientes que padecen LEG son directamente susceptibles de sufrir complicaciones psiquiátricas y neurológicas, colectivamente conocidas como LEG neuropsiquiátrico o neurolupus (LEGNP). El neurolupus es una entidad poco entendida, y se han descrito como mecanismos fisiopatológicos la pérdida de la tolerancia inmune, disfunción de linfocitos T y B, daño mediado por anticuerpos, neurotoxicidad inducida por citocinas e isquemia<sup>7</sup>. Estudios epidemiológicos han mostrado que síndromes de LEGNP se presentan hasta en 80% de los pacientes en algún momento dado<sup>8, 9</sup>.

De todas las enfermedades inflamatorias, el LEG es el que más comúnmente se asocia a MT, con una prevalencia estimada de 0.9-3.2%<sup>10-14</sup>. Desde la primera descripción de MT en un paciente con LEG<sup>15</sup>, el diagnóstico de MT asociada a LEG ha aumentado en centros de referencia de estas enfermedades. Los reportes de caso y series de casos pequeñas, infrecuentes antes del uso generalizado de la imagen por resonancia magnética nuclear (RMN)

se han vuelto más comunes, probablemente por el mayor conocimiento de esta complicación entre los profesionales de la salud y el aumento en la disponibilidad de resonadores magnéticos.

Entre un 30-50% de los pacientes con LEG presentan anticuerpos antifosfolípidos (aFL) detectables en suero, los cuales también se asocian de forma directa con un síndrome clínico conocido como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), caracterizado por trombosis y/o pérdidas fetales recurrentes. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con LEG (no necesariamente cumpliendo criterios de clasificación para SAAF) se asocia a mayor morbilidad vascular<sup>16</sup> y a una mayor prevalencia de LEGNP<sup>17</sup>. Reportes previos de casos de MT asociada a LEG han variado en la prevalencia y significancia de los aFL como factores asociados a MT.

El desenlace funcional de los pacientes con LEG y MT ha sido variable en distintos reportes; se ha observado recuperación parcial o completa en 73 a 79% de los pacientes<sup>12, 18</sup>. Debilidad leve y el inicio temprano de regímenes inmunosupresores agresivos predicen una mejor recuperación<sup>19</sup>. Sin embargo, las series previamente publicadas no mencionan el desenlace a largo plazo de los pacientes con MT asociada a LEG.

## **Justificación**

Los reportes existentes de mielitis transversa asociada a LEG no han arrojado luz sobre el desenlace a largo plazo de estos pacientes, desde la mortalidad asociada como el desenlace funcional. Conocer el desenlace a largo plazo contribuirá a entender su impacto verdadero, incentivando así mayor interés en la generación de conocimiento respecto a esta patología en particular y las complicaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso generalizado en general.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Conocer la prevalencia, características clínicas, desenlace a corto y largo plazo y factores de riesgo asociados en pacientes mexicanos con lupus eritematoso generalizado que han desarrollado mielitis transversa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

### **Objetivos específicos**

1. Conocer la prevalencia de la mielitis transversa en pacientes con lupus eritematoso generalizado atendidos en el INCMNSZ.
2. Conocer el impacto de la mielitis transversa en la mortalidad a corto y largo plazo de los pacientes con LEG.
3. Conocer el impacto funcional de la mielitis transversa a corto y largo plazo en los pacientes con LEG.
4. Conocer los factores de riesgo asociados a un curso clínico leve o grave de mielitis transversa.
5. Conocer las causas de muerte de aquellos pacientes con mielitis transversa y LEG que fallecieron durante el seguimiento.
6. Conocer la frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con mielitis transversa y LEG.

## Pacientes y métodos

### Base de datos

El INCMNSZ es un hospital de tercer nivel de atención en la Ciudad de México que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud y es centro de referencia nacional para enfermedades reumatológicas. En él se sigue una cohorte de 4,454 pacientes con lupus eritematoso generalizado. De esta se realizó una cohorte anidada de pacientes que padecieron un evento de mielitis transversa. Los pacientes fueron captadas durante una estancia intrahospitalaria asociada al evento de mielitis transversa, durante una visita al Servicio de Urgencias o en la Consulta Externa del Servicio de Neurología. El primer resonador magnético del Instituto (1.5 T; Picker) fue adquirido a finales de 1996, por lo tanto, se incluyeron pacientes con mielitis transversa asociada a LEG de enero de 1997 hasta octubre de 2016. La captura de casos se ha realizado de forma prospectiva desde 2003. Los casos que ocurrieron entre 1997 y 2003 fueron recuperados de forma retrospectiva de los archivos clínico y radiológico institucionales.

### Definición de caso

1. **Mielitis transversa:** se consideró el diagnóstico confirmado en aquellos pacientes que cumplieran con los criterios clínicos del Colegio Americano de Reumatología (ACR), esto es, en aquellos pacientes que tuvieran afectación en al menos dos de cuatro dominios clínicos (disfunción motora, sensitiva, disminución del control de esfínteres y disminución de los reflejos de estiramiento tendinosos) y una imagen por resonancia magnética nuclear que confirmara los hallazgos clínicos<sup>20, 21</sup>. Los pacientes fueron subdivididos en dos cuadros de gravedad clínica previamente descritos: leve (no parálitica; la movilidad e independencia en actividades de la vida diaria se encontraba preservada) o grave (paralítica o incapacitante)<sup>22</sup>.
2. **Lupus eritematoso generalizado:** se consideró el diagnóstico en aquellos pacientes que cumplieran los criterios de clasificación del ACR<sup>23</sup>. El diagnóstico además debió ser confirmado por al menos un reumatólogo.
3. **Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos:** se consideró el diagnóstico en aquellos pacientes que cumplieran los criterios de Sydney para el diagnóstico de SAAF<sup>24</sup>.

## **Desenlaces**

El desenlace funcional fue definido de acuerdo a la recuperación de la independencia para actividades de la vida diaria y movilidad no asistida. En pacientes finados, se registró la causa de muerte. En pacientes que se perdieron durante el seguimiento, se intentó contactar al paciente o a su familiar más cercano por vía telefónica. Si esto no fue posible, se censó su última visita registrada al INCMNSZ.

## **Análisis estadístico**

Las variables continuas fueron descritas como mediana  $\pm$  rango intercuartil (RIC), mientras que las variables nominales fueron descritas como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas fueron comparadas entre grupos con la prueba de U de Mann-Whitney para distribuciones no paramétricas. Las variables nominales fueron comparadas con la  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher según correspondiera dada la frecuencia esperada de observaciones en una tabla de contingencia de 2 x 2. Finalmente, en aquellos pacientes con seguimiento mayor a 5 años, se calculó la mortalidad con el método de Kaplan-Meier, y se compararon los pacientes con mielitis transversa leve contra grave con análisis de regresión de Cox.

## Resultados

Inicialmente fueron identificados 42 pacientes con MT y LEG. En cinco casos, no se encontraron los expedientes clínicos o las resonancias magnéticas nucleares, por lo que fueron excluidos. Dos casos más fueron excluidos porque la RMN mostró compresión de la médula espinal, poniendo en duda el papel etiológico del LEG en la mielitis transversa. Finalmente, se incluyeron 35 pacientes con LEG con MT confirmada clínica y radiológicamente, 33 de los cuales fueron mujeres. Todos los casos de mielitis fueron longitudinalmente extensos (definido como afección de 4 o más segmentos vertebrales en la imagen por RMN). Las características generales de los casos se muestran en la Tabla 1. De los 35 pacientes se integraron 40 episodios clínicos de mielitis transversa: una paciente tuvo dos episodios y otra tuvo cinco; mostrando que, en nuestra población, la recurrencia de mielitis fue infrecuente. Aquí describimos los 35 episodios iniciales. La prevalencia estimada de mielitis transversa en nuestra cohorte fue del 0.79%. La mediana de edad fue de 31 años; los pacientes con mielitis transversa grave fueron significativamente de mayor edad que aquellos con enfermedad leve (36.5 vs 27 años;  $p = 0.014$ ). Seis pacientes fueron tratados inicialmente en nuestro instituto y luego continuaron su seguimiento en otros hospitales; sin embargo, pudimos obtener información completa de todos ellos y por tanto fueron incluidos en este análisis.

La presentación clínica fue distribuida uniformemente entre enfermedad leve y grave (42.8 vs 57.1%, respectivamente). Los pacientes con MT grave presentaron otras manifestaciones neurológicas asociadas a LEG con el triple de frecuencia que los pacientes con enfermedad leve, sin embargo no hubo diferencias en la frecuencia de otros criterios de clasificación de LEG (Tabla 1). Todos los pacientes presentaron LEG activo, indicado por puntajes de SLEDAI elevados; sin embargo no observamos diferencias significativas en actividad de LEG entre los grupos de enfermedad leve y grave. La presencia concomitante de fiebre y pérdida de peso no intencional fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con MT grave. En general, 80% de los pacientes con MT presentaron anticuerpos antifosfolípidos, aunque únicamente 29% cumplieron los criterios de Sydney para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. No observamos diferencias entre los grupos en cuanto a anticuerpos antifosfolípidos o manifestaciones clínicas de SAAF.

**Tabla 1: Datos demográficos y clínicos asociados a LEG.**

Variable	Todos (n=35)	Leve (n=15)	Grave (n=20)	p
<b>Edad (años)</b>	31 (24 - 38)	27 (20 - 34)	36.5 (27 - 42)	0.014
<b>Sexo femenino (%)</b>	33 (94)	13 (86)	20 (100)	ns
<b>Intervalo LEG - MT (meses)</b>	52 (7 - 78)	52 (26 - 78)	15 (0 - 70)	ns
<b>Criterios de clasificación de LEG (%)</b>	6 (5 - 8)	6 (5 - 8)	6 (6 - 7)	ns
Eritema malar	18 (51)	10 (66)	8 (40)	ns
Lupus discoide	8 (23)	3 (20)	5 (25)	ns
Fotosensibilidad	12 (34)	3 (33)	7 (35)	ns
Úlceras orales	20 (57)	8 (53)	12 (60)	ns
Artritis no erosiva	32 (91)	13 (86)	19 (95)	ns
Serositis	19 (54)	9 (60)	10 (50)	ns
Nefritis	19 (54)	8 (53)	11 (55)	ns
Alteración neurológica (no mielitis)	11 (31)	2 (13)	9 (45)	0.049
Trastorno hematológico	31 (88)	12 (80)	19 (95)	ns
Trastorno inmunológico	30 (85)	12 (30)	18 (90)	ns
Anticuerpos antinucleares	28 (80)	11 (73)	17 (85)	ns
<b>SLEDAI</b>	5 (1 - 11)	5 (0 - 8.5)	8 (3 - 16.5)	ns
<b>SAAF (%) [n=34]</b>	10 (29)	7 (46)	3 (15)	ns
<b>Anticuerpos antifosfolípido positivos</b>	28 (80)	13 (87)	15 /75)	ns
Anti-cardiolipinas IgG o IgM	22 (63)	9 (60)	13 (65)	ns
Anticoagulante lúpico	7 (20)	3 (20)	4 (20)	ns
Anti-β2-glicoproteína IgG o IgM	16 (45)8	(53)	8 (40)	ns
<b>Manifestaciones sistémicas (%)</b>				
Fiebre	16 (45)	4 (26)	12 (60)	0.049
Pérdida de peso no intencional	17 (48)	4 (26)	13 (65)	0.025
Fenómeno de Raynaud	8 (23)	6 (40)	2 (10)	0.054
Linfadenopatías	7 (31)	2 (13)	5 (25)	ns
Vasculitis cutánea	11 (31)	5 (33)	6 (30)	ns
Alopecia	18 (51)	5 (33)	13 (65)	0.06
<b>Tratamiento basal (%)</b>				
Prednisona	25 (71)	10 (67)	15 (75)	ns
Azatioprina	12 (34)	7 (46)	5 (25)	ns
Ciclofosfamida (oral)	2 (5)	2 (13)	0	ns
Metotrexate	1 (3)	0	1 (5)	ns
Antimaláricos	12 (34)	5 (33)	7 (35)	ns
ASA	5 (14)	3 (20)	2 (10)	ns
ACO	4 (11)	3 (20)	1 (5)	ns

Los datos son expresados como número absoluto de pacientes y porcentaje (aquellos marcados con %) o mediana  $\pm$  rango intercuartil (el resto).

### **Presentación clínica de la mielitis transversa**

La mayoría de los pacientes presentó signos o síntomas motores y sensitivos, alteración en reflejos de estiramiento muscular y dos tercios presentaron algún grado de pérdida del control de esfínteres. Si bien, por definición, el involucramiento motor fue incapacitante en los casos de MT grave, en los leves la afectación motora fue igual de prevalente. La mayoría de los pacientes presentó alteración en tres o cuatro dominios clínicos (96.8%). La exploración neurológica detallada mostró un déficit sensitivo localizador del nivel de la lesión en todos pero un paciente; 94% presentaron síntomas motores, 83% presentaron reflejos de estiramiento muscular alterados. Ocho pacientes (23%) tenían antecedente de, o luego desarrollaron, neuritis óptica (NO); sin embargo, ninguno de los pacientes presentó neuritis óptica de forma concomitante a la mielitis transversa (Tabla 2).

### **Latencia de lupus eritematoso generalizado a mielitis transversa**

Agrupamos a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la latencia desde el diagnóstico de LEG al diagnóstico de mielitis transversa: presentación temprana y presentación tardía. Se definió presentación temprana como una latencia igual o menor a dos años y presentación tardía como una latencia mayor a dos años. Los pacientes con latencia corta a MT eran mayores, y significativamente más propensos a desarrollar enfermedad grave y hospitalizaciones más prolongadas. También presentaron pérdida de peso no significativa con mayor frecuencia. Fuera de esto, no observamos diferencias clínicas entre los grupos (Tabla 3).

### **Valoración por imagen por resonancia magnética nuclear y correlación clínica**

En todos los casos se observó concordancia entre el nivel sensitivo y los hallazgos por imagen por RMN. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tenían evidencia de afectación medular más allá de la afectación clínica. Había una tendencia a la entumescencia de la médula espinal en los los casos graves. El reforzamiento a la aplicación de contraste con gadolinio fue poco frecuente (Tabla 2).

## **Tratamiento de la mielitis transversa**

Todos los pacientes con mielitis transversa grave fueron tratados con bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida o ambos. De hecho, un número significativamente mayor de pacientes con mielitis transversa grave fueron tratados con ciclofosfamida intravenosa que aquellos con mielitis leve. En cambio, la mitad de los casos leves fueron tratados con dosis altas de esteroides orales, azatioprina oral o una combinación de ambos.

## **Desenlace a largo plazo y fatalidad**

La recuperación de la función motora suficiente para la movilidad y la independencia en tareas de la vida diaria fue alcanzada en todos menos salvo un paciente tras el evento inicial; un paciente tuvo recuperación motora tras los dos primeros episodios de MT, pero no se recuperó tras el tercero, y requirió del uso de silla de ruedas a partir de entonces. Cinco pacientes tuvieron síntomas motores leves de forma persistente, los cuales permitieron la independencia en actividades de la vida diaria. La mayoría de los pacientes con afectación sensitiva recuperaron la sensación por debajo del nivel afectado. Seis pacientes, todos ellos con MT grave, desarrollaron síntomas sensitivos positivos de manera crónica (dolor disestésico) en o por debajo del nivel sensitivo. Dos pacientes tuvieron disfunción crónica del esfínter vesical. Ocho pacientes tuvieron historia de, o desarrollaron pérdida de la agudeza visual de forma aguda, sugerente de neuritis óptica. No hubo muertes en la fase aguda. Sin embargo, observamos una tasa de fatalidad del 31% durante una median de seguimiento de 6.5 años (figura 1). Diez muertes fueron por sepsis y una (en un paciente con MT grave) por tromboembolia pulmonar asociada a SAAF catastrófico (Tabla 2).

**Tabla 2: Hallazgos asociados a la mielitis transversa.**

Variable	Todos (n=35)	Leve (n=15)	Grave (n=20)	p
<b>Edad</b>	31 (24 - 38)	27 (20 - 34)	36.5 (27 - 42)	0.014
<b>Intervalo de LEG a mielitis (días)</b>	10 (3 - 23)	9 (1 - 25)	10 (6 - 23)	ns
<b>Presentación clínica (%)</b>				
Motora	33 (94)	13 (86)	20 (100)	ns
Sensitiva	34 (97)	15 (100)	19 (95)	ns
Reflejos	29 (83)	14 (93)	15 (75)	ns
Esfínteres	24 (68)	11 (73)	13 (65)	ns
<b>Neuritis óptica (%)</b>	8 (23)	5 (33)	3 (15)	ns
<b>RMN espinal: región</b>				
Tallo cerebral	9 (26)	2 (13)	7 (35)	ns
Cervical	25 (71)	13 (86)	12 (60)	ns
Torácica	28 (80)	12 (80)	16 (80)	ns
Lumbosacra	15 (43)	4 (26)	11 (55)	0.09
<b>RMN espinal: otros hallazgos</b>				
Entumescencia	15 (43)	4 (26)	11 (55)	0.09
Realce con contraste	9 (25)	3 (20)	6 (30)	ns
<b>Tratamiento de mielitis</b>				
Metilprednisolona	21 (60)	7 (46)	14 (70)	ns
Ciclofosfamida (IV)	19 (54)	5 (33)	14 (70)	0.048
Esteroides orales	16 (45)	8 (53)	8 (40)	ns
Azatioprina	5 (14)	5 (33)	0	0.004
<b>Estancia intrahospitalaria (mielitis)</b>	9 (6.5 - 27)	7 (0 - 10)	28 (8 - 43)	0.003
<b>Mortalidad a 30 días</b>	0	0	0	-
<b>Mortalidad a largo plazo</b>	11 (31)	4 (26)	7 (35)	ns

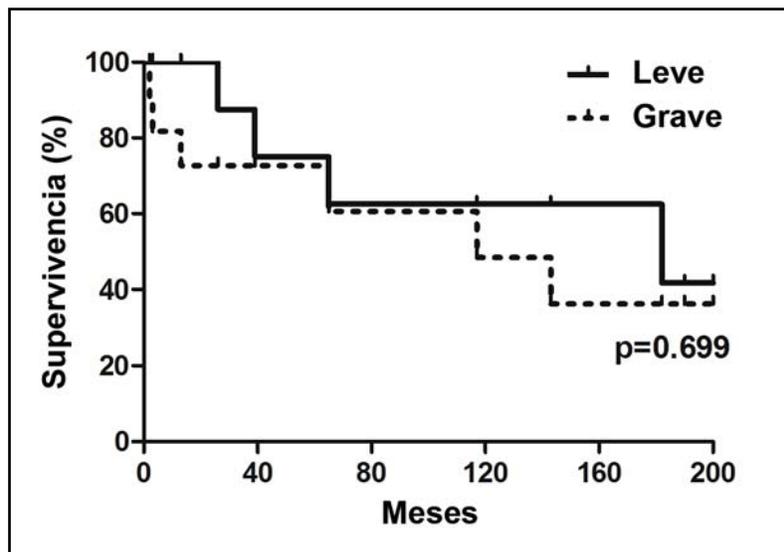
Datos expresados como número absoluto de pacientes y % (aquellos marcados como %) o mediana ± rango intercuartil (no marcados).

**Tabla 3: Hallazgos clínicos y desenlace de acuerdo a latencia de LEG a mielitis.**

Variable	MT temprana (n=14)	MT tardía (n=21)	p
Edad	38 (26-43)	27 (23-35)	0.071
Sexo femenino (%)	13 (93)	20 (95)	ns
MT grave (%)	11 (78)	9 (43)	0.036
Estancia intrahospitalaria (días)	27 (9 - 43)	8 (0 - 10)	0.011
Anemia hemolítica (%)	7 (53.8)	5 (23.8)	0.066
Pérdida de peso (%)	10 (71)	7 (33)	0.027
Muerte al seguimiento	4 (25)	5 (23.8)	ns
SLEDAI	21 (10 - 47)	18.5 (11 - 26)	ns

Datos expresados como número absoluto de pacientes y % (aquellos marcados como %) o mediana ± rango intercuartil (no marcados).

**Figura 1: Fatalidad a largo plazo de mielitis transversa**



La curva de Kaplan-Meier muestra la fatalidad a largo plazo entre los 26 pacientes con seguimiento desde el episodio de mielitis mayor o igual a cinco años.

## Discusión

La serie aquí descrita es la más grande cohorte unicéntrica de mielitis transversa asociada a lupus eritematoso generalizado que describe a largo plazo el desenlace de esta entidad tan inusual. Se encontró una prevalencia del 0.79% de mielitis transversa entre 4454 pacientes con lupus eritematoso generalizado que reciben atención en este centro, el cual es consistente con reportes previos<sup>12, 14, 25</sup>.

Una serie de casos de MT asociada a LEG del sur de España -población genética y culturalmente similar a la que aquí presentamos- encontró una prevalencia de 0.92% entre 650 pacientes con LEG, la cual es similar a la nuestra no sólo en frecuencia sino también en desenlaces a corto plazo<sup>14</sup>.

Los pacientes con enfermedad grave son tratados de forma más temprana y agresiva, alcanzando tasas de recuperación parcial o completa de hasta 79%<sup>12, 18</sup>. Sin embargo, los datos acerca del desenlace a largo plazo son escasos. Los principales hallazgos del presente estudio son la alta tasa de fatalidad a largo plazo, del 31%, a pesar del buen desenlace funcional a corto plazo tras el evento agudo de mielitis en la mayoría de los pacientes.

Debido a la ausencia de datos de correlación anatomopatológica, clasificamos la gravedad de la mielitis en leve o grave con base en las manifestaciones clínicas de los pacientes. Nuestros pacientes con mielitis transversa leve o grave asemejan a los clasificados por Birnbaum y colaboradores como mielitis transversa de afectación predominante a sustancia blanca o gris, respectivamente<sup>25</sup>. Esta última clasificación también hizo distinción en hallazgos clínicos, lo cual hace comparables a ambas cohortes.

En esta cohorte, a comparación de la mielitis leve, la grave más frecuentemente en los primeros años del curso de LEG, y los pacientes fueron hospitalizados durante más tiempo. Sin embargo, la mortalidad a largo plazo fue elevada indistintamente de la gravedad de la presentación inicial, lo cual sugiere que el sólo hecho de padecer mielitis transversa es un factor de mal pronóstico en pacientes con LEG. Llama la atención que la principal causa de muerte fue sepsis. Suponemos que padecer mielitis transversa es una manifestación de un estado de desregulación profunda del sistema inmune, el cual, a su vez, predispone a los pacientes a un mayor riesgo de infección, una respuesta inflamatoria hiperreactiva ante un evento infeccioso, o ambas.

El escenario de un evento de mielitis transversa rápidamente progresivo y funcionalmente devastador el cual llevó a un diagnóstico temprano y tratamiento agresivo se presentó en aproximadamente la mitad de nuestros pacientes. Dado que la Consulta Externa de nuestro Instituto atiende a una gran población de pacientes con LEG por distintas comorbilidades neurológicas, ya sea relacionadas o no a su padecimiento de base, se captaron pacientes con episodios menos dramáticos de mielitis transversa, y cuyo diagnóstico fue sospechado tras excluir causas trastornos neurológicos más comunes. Llama la atención que aproximadamente la mitad de nuestros pacientes tuvieron mielitis transversa no paralizante, lo cual sugiere que esta entidad puede estar infradiagnosticada aún en centros de referencia.

Aquí se debe ahondar en el papel que algunos confusores —como la neuropatía periférica— pueden jugar en el infradiagnóstico de la mielitis transversa. Por ejemplo, es posible que defectos sutiles de afectación motora parecieran normales a la exploración física inicial porque el paciente ya estuviera iniciando su recuperación de forma espontánea, por la superposición de sintomatología de neurona motora superior e inferior o porque suficiente función se encontraba preservada en los casos más leves. Sin embargo, casi un tercio de los pacientes tenían neuropatía periférica sospechada o documentada, la cual -al alterar la exploración de los reflejos de estiramiento muscular o al enmascarar síntomas sensitivos menores- puede confundir el diagnóstico y retrasar el tratamiento apropiado. En esta serie, encontramos que la mielitis tuvo una presentación monofásica en el 94% de los pacientes. Reportes previos observaron mielitis monofásica en el 82%, diferencia que puede ser atribuida a diferencias genéticas o ambientales entre los grupos<sup>18</sup>.

Es difícil alcanzar consenso terapéutico a través de diferentes grupos en padecimientos raros como la mielitis transversa. Encontramos una amplia variedad de estrategias terapéuticas, a pesar de que este estudio se realizó en un sólo centro y el tratamiento del episodio de mielitis fue llevado a cabo principalmente por neurólogos en formación bajo estrecha supervisión por neurólogos ya formados. Sin embargo, hay consenso en que la mielitis transversa grave debe ser tratada de forma agresiva, dado que la mayoría de estos pacientes fueron tratados con bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida o ambas. Hipotetizamos que el buen desenlace a corto plazo en los pacientes con mielitis transversa grave se debe a el inicio temprano de inmunosupresión agresiva<sup>10</sup>. Una revisión reciente de 22 pacientes con mielitis transversa longitudinalmente extensa, muy similar a nuestra cohorte en cuanto a características demográficas y clínicas basales (aunque con una seroprevalencia de anticuerpos

antifosfolípidos de sólo 4%) mostró una tasa de recuperación parcial o completa del 73%, lo cual sugiere que, independientemente de la extensión del daño medular, un buen desenlace a corto plazo es posible<sup>18</sup>.

No ahondamos en los hallazgos de imagen por resonancia magnética nuclear en este estudio. Sin embargo, es interesante que, mientras que la entumescencia de la médula espinal fue observada en ambos grupos de gravedad, hubo una tendencia a que su presencia fuera más común en los casos graves, lo cual sugiere que la entumescencia medular puede ser una característica de la mielitis transversa grave. Birnbaum y colaboradores observaron que la entumescencia de la médula espinal fue más común en pacientes con mielitis transversa grave, mientras que el realce medular tras la administración de gadolinio fue más común en aquellos con mielitis leve<sup>25</sup>, algo que no observamos en este estudio.

En concordancia con estudios previos<sup>25</sup>, la fiebre fue un síntoma prodrómico frecuente en nuestros pacientes. Es interesante que la fiebre fue significativamente más frecuente en los pacientes con mielitis transversa grave. Hipotetizamos que la fiebre que acompañó a la mielitis transversa grave se debe a una combinación de factores. Uno puede ser la fiebre como manifestación de infecciones predisuestas por la inmovilidad o afectación de esfínteres (por ejemplo, infecciones de vías respiratorias superiores o de vías urinarias asociadas a la cateterización del tracto urinario, ambas comunes en los pacientes de esta serie). Otro factor puede ser la fiebre como manifestación de pérdida de la regulación autonómica por falla medular, sin embargo, esto parece menos frecuente dado que no observamos otros datos de disautonomía en los pacientes con mielitis transversa grave. Finalmente, puede atribuirse a evidencia de mayor actividad de LEG. En contra de este punto, la actividad de LEG, medida por la escala SLEDAI, fue similar entre ambos grupos.

Una observación interesante es que la mayoría de los pacientes recibía dosis moderadas a altas de prednisona oral antes del episodio de mielitis transversa, lo cual muestra que el estado inflamatorio en los pacientes que desarrollan mielitis transversa es alto, y los esteroides orales no son suficientes para prevenir el desarrollo de mielitis transversa. En comparación con pacientes con mielitis transversa aguda idiopática, los pacientes con MT asociada a LEG muestran un mayor grado de inflamación, evidenciado por mayores cantidades de IgG en líquido cefalorraquídeo y lesiones desmielinizantes en sistema nervioso central en imágenes por RMN, y su estancia intrahospitalaria es más prolongada<sup>26</sup>. Además, los pacientes

LEG y MT padecen un lupus más grave y acumulan mayor daño crónico por LEG que aquellos que no padecen MT<sup>27</sup>. En una serie, hasta un tercio de los pacientes con LEG desarrollaron MT a pesar de baja actividad de lupus<sup>28</sup>. En esta serie, dada la observación de puntajes SLEDAI altos en ambos grupos, consideramos que el desarrollar MT es un marcador de lupus grave.

Los reportes de la prevalencia e implicación fisiopatogénica de los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con mielitis transversa asociada a lupus han mostrado gran variabilidad. Un análisis de 94 pacientes mostró anticuerpos antifosfolípidos en un tercio de ellos<sup>28</sup>, mientras que algunas series han encontrado positividad de anticuerpos antifosfolípidos hasta en el 83.3% de sus muestras<sup>10, 14</sup>. De hecho, la serie de casos con mayor frecuencia de positividad también fue realizado en población hispana<sup>14</sup>. La mayoría de nuestros pacientes tenía anticuerpos antifosfolípidos presentes, apoyando la idea, ya adelantada por otros autores, de que los anticuerpos antifosfolípidos pueden tener un rol patogénico en la mielitis transversa asociada a lupus. Además, esto puede indicar que, a pesar de que la mielitis transversa es infrecuente en pacientes con LEG, su presencia podría ser un síndrome clínico asociado al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. La prevalencia de mielitis transversa en pacientes con SAAF se ha estimado entre 0.4 y 4%<sup>29, 30</sup>, lo cual también apoya esta idea. Un estudio retrospectivo reciente de 14 pacientes con mielitis transversa y SAAF mostró que el 57% de los pacientes estudiados tuvieron un inicio súbito, y el resto un curso más indolente asemejando las presentaciones clínicas observados en la presente serie<sup>31</sup>. El 64% de estos pacientes tuvieron una recuperación completa tras el episodio de mielitis transversa.

El estudio que se presenta tiene varias limitaciones. Algunos de los sujetos aquí incluidos forman parte de tres reportes previamente publicados: el primero incluyó únicamente seis pacientes y se limitó a describir la etapa aguda; sólo un paciente fue seguido durante dos años<sup>32</sup>. El segundo reporte incluye 19 pacientes, controlado con pacientes con LEG sin mielitis, y se enfocó en presentar la carga de la enfermedad y el daño acumulado<sup>27</sup>. Sin embargo, el desenlace funcional a largo plazo y el impacto en la mortalidad era desconocido. Nuestro estudio es susceptible a sesgo muestral: mientras que la cohorte está anidada en un hospital nacional de referencia con amplia experiencia en LEG, fue imposible incluir casos ocurridos antes de 1997, cuando el Instituto adquirió su primer resonador magnético y se estableció el Departamento de Neurología y Psiquiatría. Además, cinco casos fueron excluidos por información incompleta. Por otro lado, nuestros criterios de selección fueron más estrictos que en

estudios previos: limitamos los casos incluidos a aquellos de los cuales se obtuvieron suficientes datos para determinar el grado de afección, el desenlace a corto plazo y el desenlace a largo plazo. Además, las imágenes por RMN de todos los casos fueron evaluadas de forma ciega por al menos un neurorradiólogo experimentado de nuestra Institución con la intención de descartar enfermedades de la médula espinal no relacionadas con LEG, como ocurrió en dos de los pacientes excluidos.

## Conclusiones

En conclusión, la prevalencia de mielitis transversa en pacientes con lupus eritematoso generalizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1997 y 2016 fue del 0.79%. Mientras que la mielitis transversa grave es fácilmente reconocible, las presentaciones sutiles no son menos frecuentes. Mientras que el desenlace funcional es bueno, la mielitis transversa es una enfermedad con una alta fatalidad a largo plazo. La sepsis como principal causa de muerte sugiere que los pacientes con LEG que desarrollan mielitis transversa viven bajo un estado de desregulación inmune importante, el cual, por un lado, lleva a una respuesta exagerada a autoantígenos, y por el otro a una mayor susceptibilidad a infecciones. Esto remarca la necesidad de un seguimiento estrecho en todo paciente con LEG que ha sufrido un episodio de mielitis transversa, y quizá a aumentar los esfuerzos de vacunación en este subgrupo de pacientes.

## **Perspectivas a futuro**

Será importante comparar este grupo de pacientes con un grupo de pacientes con lupus que no han padecido mielitis transversa, para comparar las tasas de fatalidad y causas de muerte. Además, será relevante comparar la frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en estas poblaciones, con la intención de dilucidar más claramente el papel que estos pueden jugar. En caso de comprobarse una frecuencia aumentada en los pacientes con mielitis transversa, será importante llevar a cabo ensayos para dilucidar el papel biológico que estos pueden jugar (por ejemplo, como mediadores de trombosis venosa vs un efecto antineuronal directo).

## Referencias

1. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev.* 2010;9 (5):A395-9.
2. Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice. Transverse myelitis. *N Engl J Med.* 2010;363 (6):564-572.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364 (9451):2106-2112.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85 (2):177-189.
5. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008;65 (1):78-83.
6. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358 (9):929-939.
7. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2015;9 28.
8. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2001;57 (3):496-500.
9. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002;58 (8):1214-1220.
10. D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B et al. Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2004;31 (2):280-285.
11. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology.* 2007;69 (7):644-654.
12. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 (2):120-124.
13. Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol.* 1998;25 (3):467-473.
14. Velloso Feijoo ML, García Hernández F, Ocaña Medina C, González León R, Garrido Rasco R, Sánchez Román J. [Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus]. *Reumatol Clin.* 2007;3 (2):73-77.
15. Penn AS, Rowan AJ. Myelopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1968;18 (4):337-349.

16. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68 (6):353-365.
17. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP et al. Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology*. 2003;61 (1):108-110.
18. Espinosa G, Mendizábal A, Mínguez S et al. Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with systemic lupus erythematosus: clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39 (4):246-256.
19. Lu X, Gu Y, Wang Y, Chen S, Ye S. Prognostic factors of lupus myelopathy. *Lupus*. 2008;17 (4):323-328.
20. Nomenclature ACRAHCONL. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42 (4):599-608.
21. Transverse MCWG. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59 (4):499-505.
22. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG, Therapeutics ATA-SOAAON. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77 (24):2128-2134.
23. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40 (9):1725.
24. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4 (2):295-306.
25. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60 (11):3378-3387.
26. Schulz SW, Shenin M, Mehta A, Kebede A, Fluerant M, Derk CT. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatol Int*. 2012;32 (9):2623-2627.
27. Quintanilla-González L, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, Fragoso-Loyo H. Myelitis in systemic lupus erythematosus: clinical characteristics and effect in accrual damage. A single-center experience. *Lupus*. 2017;26 (3):248-254.
28. Li XY, Xiao P, Xiao HB et al. Myelitis in systemic lupus erythematosus frequently manifests as longitudinal and sometimes occurs at low disease activity. *Lupus*. 2014;23 (11):1178-1186.
29. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46 (4):1019-1027.

30. Sherer Y, Hassin S, Shoenfeld Y et al. Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies--the importance of early diagnosis and treatment. *Clin Rheumatol*. 2002;21 (3):207-210.
31. Rodrigues CE, de Carvalho JF. Clinical, radiologic, and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40 (4):349-357.
32. Téllez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, Dávila-Maldonado L. Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging of six cases. *Lupus*. 2001;10 (12):851-856.