

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

Síndromes paraneoplásicos, experiencia en el Instituto Nacional de
Neurología y Neurocirugía MVS

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA

Dra. Diana Sarai López González

TUTOR DE TESIS

Dr. Alberto González Aguilar

Ciudad de México, julio 2019



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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROGÍA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DR. ALBERTO GONZÁLEZ AGUILAR
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. MARCO TEÓRICO	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
4. JUSTIFICACIONES	12
5. HIPÓTESIS	12
6. OBJETIVO	13
6.1. GENERAL	13
6.2. ESPECIFICO	13
7. METODO	13
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	13
7.2. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	14
7.3. UNIVERSO DE ESTUDIO	15
7.4. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	16
7.5. DESARROLLO DEL PROYECTO	16
7.6. LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO	17
7.7. CRONOGRAMA	17
8. IMPLICACIONES ETICAS	18
9. RESULTADOS	21
10. DISCUSIÓN	31
11. CONCLUSIONES	32
12. ORGANIZACIÓN	33
13. BIBLIOGRAFÍA	34
14. ANEXOS	36

ABREVIATURAS

PNS Síndrome Neurológico Paraneoplásico.

SCLC Cancer de pulmon de células pequeñas.

POEMS Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, y cambios en la piel.

SNC Sistema Nervioso Central.

LEMS Síndrome miasténico de Eaton-Lambert

PCD Degeneración cerebelosa paraneoplásica

SN neuropatía sensitiva

1. INTRODUCCIÓN

El término Síndrome Paraneoplásico (PNS) fue utilizado por Guichard y Vignon en 1949, en el diagnóstico diferencial de un paciente con neuropatía craneal múltiple y radicular, causada por metástasis de una neoplasia uterina. Posteriormente Guichard y colaboradores estudiaron tres pacientes con sospecha de neuropatías metastásicas similares, sin embargo las autopsias no revelaron células neoplásicas en la medula espinal ni en las raíces nerviosas. Por lo que propusieron que el término Paraneoplásico era más apropiado para estas polineuropatías.⁽¹⁾

Síndrome Paraneoplásico se refiere a los signos o síntomas resultantes del daño a órganos o tejidos que se encuentran alejados al sitio de una neoplasia o sus metástasis. El espectro de síntomas en gran parte es secundario a la producción de hormonas que imitan a las normales, péptidos funcionalmente activos, enzimas, factores de crecimiento, citosinas y otras sustancias secretadas por las células tumorales, que normalmente no secretarían. La mayoría de estos síndromes son secundarios a mecanismos inmunomediados. El cáncer responsable del PNS es asintomático frecuentemente y algunas veces se encuentra oculto.^(2,3)

El sistema inmunológico se activa por proteínas neurales que se expresan ectópicamente en las células tumorales (antígenos onconeuronales) lo que lleva a una respuesta inmune antitumoral que en algunos pacientes está mal dirigida contra el Sistema Nervioso Central (SNC). El término antígeno onconeural se aplica a cualquier antígeno neural expresado en las células tumorales, autoanticuerpos onconeuronales se refiere a anticuerpos contra autoantígenos onconeuronales intracelulares, que también pueden estar presentes en pacientes con cáncer sin disfunción neurológica.⁽⁴⁾

Se han descubierto numerosos anticuerpos onconeuronales con valor diagnóstico, sin embargo el trastorno es impulsado frecuentemente por la célula T citotóxica.⁽⁵⁾

Los PNS son padecimientos poco frecuentes, se estima que afectan 8-15% de pacientes con cáncer.^(3,6)

Los tumores frecuentemente implicados en los PNS expresan proteínas neuroendocrinas, ejemplo Cáncer de Pulmón de células pequeñas (SCLC) y neuroblastoma. Otros afectan órganos con propiedades inmunoreguladoras como

el timoma, o contienen tejido neuronal inmaduro o maduro (teratomas), y tumores que derivan de células que producen inmunoglobulinas (discrasias de células plasmáticas, linfoma de células B) que son los PNS mas comúnmente involucrados con afección a nervio periférico.⁽¹⁾

El síndrome miastenico Eaton-Lambert (LEMS) afecta 3-5% de pacientes con SCLC, miastenia gravis el 15-20% de pacientes con timoma, neuropatía periférica desmielinizante que afecta el 50% de pacientes con mieloma osteoesclerótico, una forma de plasmocitoma óseo solitario (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, y cambios en la piel POEMS). La prevalencia de PNS en otras neoplasias incluyendo cáncer de mama, ovario y otros es menor al 1%.^(2,1,7) SCLC es la neoplasia mas frecuentemente asociada a PNS. En el 50-80% de los casos, el PNS es la primera manifestación de malignidad.⁽⁴⁾

2. MARCO TEÓRICO

En el 65% de los casos, los PNS preceden a los signos y síntomas de un tumor subyacente.⁽⁸⁾

El PNS Euronetwork es la serie de pacientes mas grande estudiada hasta ahora con 899 pacientes, en la que se concluyo que la degeneración cerebelosa paraneoplasica (PCD) y neuropatía sensitiva (SN) son los PNS mas frecuentes. El curso clínico de los pacientes con PCD y anticuerpos Yo fue mas severo que en pacientes con PCD con otros anticuerpos.

Pacientes con encefalitis límbica se asocio con otro síndrome en 49 de los pacientes estudiados.

Aunque en el 18.3% de los pacientes no se encontró un anticuerpo onconeural, no se descarta una causa paraneoplasica o un tumor subyacente.

Los tumores mas frecuentes fueron pulmón, ovario y mama para PNS. Y los mas infrecuentes fueron linfoma, enfermedad de Hodgkin.⁽⁹⁾

La detección de anticuerpos onconeurales ha sido extremadamente útil para indicar la presencia de un tumor y definir un determinado síndrome neurológico como paraneoplasico. Sin embargo los PNS pueden ocurrir sin anticuerpos onconeurales y los anticuerpos estar presentes sin un síndrome neurológico por lo que su presencia no es la única condición para definirlo como un PNS.⁽¹⁰⁾

El termino síndrome clásico aplica a los síndromes neurológicos que se asocian a cáncer. En la tabla 1 se muestran los síndromes neurológicos paraneoplásicos clásicos y no clásicos.

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los síndromes paraneoplásico neurológicos son inmunomediados ya sea por anticuerpos o relacionado a mecanismos citotóxicos de la célula T.

Los mecanismos relacionados con anticuerpos, se han demostrado para LEMS, miastenia gravis, neuromiotonia. En el caso de LEMS se desarrollan anticuerpos contra los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo P/Q (VGCC) localizados a nivel de la unión neuromuscular presináptica. Estos anticuerpos bloquean la

entrada de calcio necesaria para liberar acetilcolina lo que resulta en debilidad muscular.

Síndromes neurológicos Paraneoplásicos		
	Clásicos	No clásicos
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> - Encefalomiелitis - Encefalitis límbica - Degeneración cerebelosa subaguda - Opsoclonο-mioclono 	<ul style="list-style-type: none"> - Encefalitis del tronco encefálico - Neuritis Óptica - Cáncer asociado a retinopatía - Melanoma asociado a retinopatía - síndrome de Stiff person - Mielopatía necrotizante - Enfermedades de motoneurona
Sistema nervioso periférico	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía sensitiva subaguda - Neuropatía autonómica (Pseudo obstrucción gastrointestinal crónica) 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía sensitivo motora aguda - Neuropatía sensitivo motora subaguda/crónica - Neuropatía y paraproteinemia - Neuropatía con vasculitis - Neuropatía autonómica (pandisautonomia)
Unión neuromuscular y musculo	<ul style="list-style-type: none"> - síndrome miasténico de Eaton-Lambert - Dermatomiositis 	<ul style="list-style-type: none"> - Miastenia gravis - Neuromiotonia adquirida - Miopatía necrotizante aguda

Tabla 1

El timoma es el tumor mas frecuentemente asociado con neuromiotonia paraneoplasica, el desarrollo de anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje da como resultado un síndrome caracterizado por calambres musculares, mioquimia y dificultad para relajar los músculos debido a actividad continua de la fibra muscular.

En LEMS, miastenia gravis y neuromiotonia están mediados por anticuerpos contra la superficie celular de estructuras neuronales localizadas fuera de la barrera hematoencefalica.

En el caso de los anticuerpos de los síndromes paraneoplasicos asociados al SNC, la localización de los antígenos es intracelular predominantemente citoplasmáticos (CDR, Tr, Ulip, amfifisina) o nucleares (Hu, proteínas, Nova). Estos anticuerpos son marcadores de características de SPN y tumores específicos.⁽¹¹⁾

DIAGNOSTICO

Existen datos que nos pueden hacer sospechar de PNS como a) inicio subagudo, b) curso clínico lento y progresivo que afecta de forma simultanea o consecutiva diferentes áreas del sistema nervioso (central, periférica y autonómica), c) coexistencia de factores de riesgo para el tumor (fumar) o signos generales de cáncer (perdida de peso).⁽⁸⁾

Los anticuerpos onconeuronales que se clasifican en bien caracterizados son los siguientes:

- Anti-Hu (ANNA-1): Neuropatía sensitiva subaguda con una sensibilidad 82%, especificidad del 99%.
- Anti-Yo (PCA-1): PCD con una sensibilidad 80%, especificidad 99%.
- Anti-CV2/CRMP5
- Anti-Ta/Ma2
- Anti-Ri (ANNA-2)
- Anti-amfifisin
- Anti recoverina
- Anti-SOX-1 (AGNA): SCLC en LEMS con una sensibilidad de 67% y especificidad 95%.
- Anti-Tr/DNER en PCD sensibilidad 100%, especificidad 100%.
- Anti-GAD

Anticuerpos onconeuronales parcialmente caracterizados con un valor predictivo positivo incierto para el tumor: Anti-Zic4, PCA2, ANNA3.^(8, 12)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

PNS Definitivo

1. Un síndrome clásico, con desarrollo de cáncer en los siguientes 5 años del diagnostico del trastorno neurológico.
2. Un síndrome no clásico que mejora significativamente o se resuelve después del tratamiento del cáncer sin inmunoterapia concomitante, siempre que el síndrome no sea susceptible a remisión espontanea.

3. Un síndrome no clásico con anticuerpos onconeuronales (bien caracterizados o no) y cáncer que se desarrolla dentro de los 5 años al diagnóstico del trastorno neurológico.
4. Un síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos onconeuronales bien caracterizados (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, antifisina) sin cáncer.⁽¹⁰⁾

PNS Posibles

1. Un síndrome clásico, sin anticuerpos onconeuronales, sin diagnóstico de cáncer, pero con alto riesgo de tener un tumor subyacente.
2. Un síndrome neurológico (clásico o no) con caracterización parcial de anticuerpos onconeuronales, sin cáncer.
3. Síndrome no clásico, sin anticuerpos onconeuronales y cáncer presente dentro de los dos años del diagnóstico.⁽¹⁰⁾

EXAMENES DE SANGRE Y PUNCIÓN LUMBAR

Estudios de laboratorio pueden revelar la presencia de anticuerpos onconeuronales, se detectan por inmunofluorescencia directa y se confirman por Western blot.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede tener pleocitosis (con alto número de linfocitos), proteínas elevadas, o bandas oligoclonales. Aunque en algunos pacientes puede ser normal.⁽¹³⁾

ELECTROENCEFALOGRAMA

En algunos pacientes el electroencefalograma puede mostrar actividad temporal unilateral o bilateral, ritmo lento basal, o descargas epilépticas lateralizadas periódicas. En pacientes con encefalitis anti NMDAr puede aparecer el patrón clásico delta brush.⁽¹⁴⁾

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en tratar el tumor subyacente, inmunosupresión y control de los síntomas. La respuesta a terapia y el pronóstico depende de el mecanismo autoinmune, los pacientes con anticuerpos de superficie o antígenos sinápticos

tienen mejor pronostico comparado con los pacientes con anticuerpos intracelulares.⁽¹⁴⁾

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los síndromes paraneoplásicos son resultantes del daño a órganos o tejidos que se encuentran alejados al sitio de una neoplasia o sus metástasis. Aunque es un padecimiento poco frecuente, la importancia de describir en la población mexicana el comportamiento de esta patología es que no existen reportes en la literatura en nuestra población.

3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿CUAL ES LA FRECUENCIA DE LOS SINDROMES PARANEOPLASICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA MVS?

4. JUSTIFICACIONES

CIENTIFICA: Los síndromes paraneoplásicos son una patología poco frecuente, en la actualidad no existen reportes en la literatura o descripciones de cómo se comportan los síndromes paraneoplásicos en población mexicana, el estudio descriptivo mas grande esta centrado en población Europea.

EPIDEMIOLOGICA: Describir y determinar la frecuencia con la que se presentan los sindromes paraneoplasicos en poblacion Mexicana del Instituto Nacional de Neurologia y Neurocirugia, ya que no existe evidencia actual en la literatura nacional.

ACADEMICA: Obtener el diploma de especialidad en Neurología.

5. HIPÓTESIS

De acuerdo al objetivo principal que es la descripción del comportamiento de los síndromes paraneoplásicos neurológicos en la población mexicana estudiada en el

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, no se propone una hipótesis principal en particular.

Sin embargo se podría decir si el comportamiento de los síndromes paraneoplásicos neurológicos en la población mexicana es similar al reportado en la literatura Europea.

6. OBJETIVO

6.1. GENERAL

Describir las características de la población mexicana que presenta síndromes paraneoplásicos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS desde el 2003 al 2015.

6.2. ESPECIFICO

Describir el comportamiento en cuanto a características demográficas de los síndromes paraneoplásicos en población mexicana.

Describir las características clínicas de los síndromes paraneoplásicos en población mexicana.

Describir las características sintomáticas asociadas al tipo de neoplasia.

Describir la frecuencia de presentación de los anticuerpos onconeuronales encontrados en la población estudiada.

Determinar la presencia de síndromes paraneoplásicos clásicos o no clásicos en la población mexicana.

7. METODO

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Descriptivo
- Transversal.
- Observacional
- Retrospectivo

ANALISIS ESTADISTICO

Descriptivo

Se realizará un análisis usando SPSS versión 21 y la base de datos se concentrará en Excel. Se realizará descripción de variables continuas a través de medidas de tendencia central, las variables categóricas se expresarán en porcentajes.

7.2. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN TEORICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Edad	Cuantitativa continua	Numero de años cumplidos.	Numero para definir el tiempo de vida	Años
Genero	Cualitativa nominal	Determinación de sexo biológico en los pacientes	Conjunto de características físicas y genéticas que distinguen a los pacientes en dos grupos	1) Femenino 2) Masculino
Síntomas asociados	Cualitativa nominal	Conjunto de características presentadas por el paciente durante la evolución de la enfermedad.	Conjunto de características presentadas por el paciente durante la evolución de la enfermedad.	1)Deterioro cognitivo 2)Alteraciones motoras 3)Alteraciones sensitivas 4)Afección de nervios del cráneo 5)Síndrome cerebeloso 6)Epilepsia 7)Cefalea 8)Síndrome miasteniforme 9)Opsoclonomioclono 10)Dos o mas íntomas 11)Ninguno
Cáncer asociado	Cualitativa nominal	Presencia de enfermedad en la que se observa un proceso descontrolado en la división celular.	Presencia de enfermedad diagnosticada y característica de una neoplasia maligna.	1)Cáncer de mama 2)Cáncer de tiroides 3)Cáncer de pulmón 4)Linfoma No Hodgkin 5)Cáncer gástrico 6)Cáncer de próstata 7)Adenocarcinoma laríngeo 8) Teratoma 9)Cáncer testicular 10)Linfoma B de células grandes

				11)Linfoma folicular 12)Osteosarcoma 13)Glioma 14)Ninguno
Presencia de anticuerpos	Cualitativa nominal	Anticuerpos encontrados en LCR característicos de síndromes paraneoplásicos.	Anticuerpos encontrados en LCR característicos de síndromes paraneoplásicos.	1)Anti Yo 2)Anti Hu 3)Anti GAD 4)Anti NMDA 5)Anti Tr 6)Anti Ri 7)Anti MA2 8)Ninguno 9)Dos o mas anticuerpos
Características de la punción Lumbar	Cualitativa nominal	Características de la punción lumbar a través de citoquímico.	Características de la punción lumbar a través de citoquímico.	1)Normal 2) Ptroteinorraquia 3)Celularidad
Tratamiento	Cualitativa nominal	Conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la de curación de la enfermedad o síntoma.	Identificación sobre el tratamiento (medicamentos de uso)	1)Plasmaferesis 2)Metilprednisolona 3)Inmunoglobulina 4)Cirugía 5)Quimioterapia 6)Paliativo 7)Sintomático 8)Metilprednisolona e Inmunoglobulina
Tipo de SNP	Cualitativa nominal	Conjunto de características clínicas que definen un determinado síndrome paraneoplásico subclasificandose en clásicos y no clásicos de acuerdo a sus características.	Conjunto de características clínicas que definen un determinado síndrome paraneoplásico subclasificandose en clásicos y no clásicos de acuerdo a sus características.	1)Degeneración cerebelosa subaguda 2)Neuropatía sensitiva subaguda 3)Encefalomielitis 4)Encefalitis límbica 5)Opsoclonomioclono 6)Neuritis Óptica 7)Síndrome de Stiff person 8)Mielopatía necrotizante 9)Neuropatía sensitivo motora 10)Dermatomiositis 11)Enfermedades de motoneurona 12)Enfermedades de motoneurona

7.3. UNIVERSO DE ESTUDIO

El 100% de pacientes que cursaron o fueron valorados por la sospecha de un síndrome paraneoplásico con la confirmación del mismo, en la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS del 2003 al 2015.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra con la que se trabajó durante este estudio fue probabilística, 93 pacientes.

- a) Criterios de selección del estudio

CRITERIOS DE INCLUSION

- Edad \geq 16 años que sean hospitalizados o valorados en consulta externa, hospitalización y que presenten un síndrome paraneoplásico
- Ambos géneros
- Que cuenten con estudios que corroboren la presencia de un síndrome paraneoplásico

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

7.4. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

- Aporte Financiero
Es un estudio descriptivo que no requiere aporte financiero
- Recursos con los que se cuenta
Expedientes médicos físicos y en electrónico, computadora con procesador de textos, Excel y SPSS.
- Recursos a solicitar
No aplica
- Análisis del costo por paciente
No representa costo.

7.5. DESARROLLO DEL PROYECTO

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son padecimientos poco frecuentes, que ocurren como primer signo de una neoplasia y su hallazgo nos puede llevar a la detección de la misma.

En la literatura no existen datos del comportamiento de estos síndromes, en población Mexicana, por lo que en este protocolo proponemos realizar una

descripción de la población mexicana del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS con diagnóstico de síndromes paraneoplásicos neurológicos, cuyos objetivos se centran en concentrar las características clínicas de los pacientes, hallazgos en la punción lumbar, la presencia de anticuerpos onconeuronales, y diagnóstico de cáncer, tomando como referencia el comportamiento de veinte centros de población Europea que es el estudio mas grande reportado en la literatura hasta el momento.

Se obtuvieron de los registros de pacientes con síndromes paraneoplásicos de 2003 a 2015, de acuerdo a las fichas de los pacientes se verifico y selecciono en el sistema integral de administración hospitalaria en la consulta externa en sistema electrónico y en expediente físico aquellos que cumplían con los criterios de inclusión para nuestro estudio.

Se llevó a cabo la recolección de datos y posteriormente fueron capturados en una cedula, donde se registraron la edad de inicio de síntomas, género del paciente, presencia de síntomas asociados, anticuerpos, y tratamiento relacionado con síndromes paraneoplásicos.

Por último se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS, donde se obtuvieron tablas y gráficas para determinar los resultados basados en el objetivo general y específicos para concluir las características de la población mexicana con diagnóstico de síndrome paraneoplásicos neurológicos.

7.6. LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

7.7. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	FECHA
Realización y sometimiento del protocolo al comité de Investigación	Junio 2019
Aprobación del Protocolo	Junio-Julio 2019

Captación de pacientes Revisión de expedientes Consentimiento informado Llenado de base de datos	Abril 2018- Junio2019
Seguimiento de los pacientes egresados	Abril 2018- Julio 2019
Análisis de Datos	Julio 2019
Análisis de datos final	Julio 2019
Análisis de Datos Final y Redacción del manuscrito para publicación	Septiembre 2019

8. IMPLICACIONES ETICAS

- "Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud."
- Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.
- Sin conflicto de intereses.
- De acuerdo a la declaración de Helsinki.

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo

la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los sujetos que participan en la investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor; entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante.

La investigación se debe basar en un conocimiento cuidadoso del campo científico, una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, la probabilidad razonable de un beneficio en la población estudiada y que sea conducida y manejada por investigadores expertos, usando protocolos aprobados, sujeta a una revisión ética independiente y una supervisión de un comité correctamente convocado y previamente asesorado. El protocolo deberá contemplar temas éticos e indicar su relación con la Declaración.

Los estudios deberán ser discontinuados si la información disponible indica que las consideraciones originales no son satisfactorias. La información relativa al estudio debe estar disponible públicamente. Las publicaciones éticas relativas a la

publicación de los resultados y la consideración de potenciales conflictos de intereses. Las investigaciones experimentales deberán compararse siempre en términos de los mejores métodos, pero bajo ciertas circunstancias un placebo o un grupo de control deberá ser utilizado. El interés del sujeto después de que el estudio finaliza debería ser parte de un debido asesoramiento ético, así como asegurarle el acceso al mejor cuidado probado. Cuando se deban realizar métodos no probados se deben probar en el contexto de la investigación donde haya creencia razonable de posibles ventajas para los sujetos.

9. RESULTADOS

Se describen a continuación los resultados del presente estudio. El número total de pacientes evaluados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el período comprendido del año 2003 al 2015 con el diagnóstico de algún tipo de síndrome paraneoplásico neurológico fue de 93 pacientes, ya excluyendo a los que no cumplieron con los criterios.

Se encontró que del 100% (N=93) de pacientes estudiados, hubo un predominio del 60.22% (N=56) del género femenino sobre el masculino que fue de 39.78% (N=37), como se muestra en la Tabla 2, Gráfica 1.

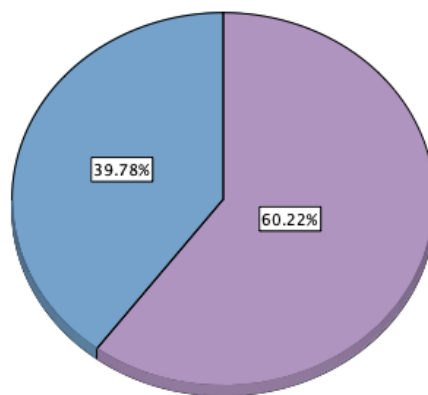
Tabla 2. Población por Género

Sexo	Pacientes	Porcentaje
Femenino	56	60.2%
Masculino	37	39.8%
Total	93	100%

FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Gráfica 1. Población por Género

Género
■ Femenino
■ Masculino



FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

De los pacientes con el diagnóstico de síndromes paraneoplásicos, la edad de presentación más frecuente fue a los 70 años con 6 pacientes siendo 4 mujeres, y 2 hombres. Encontramos que el inicio de síntomas de los síndromes

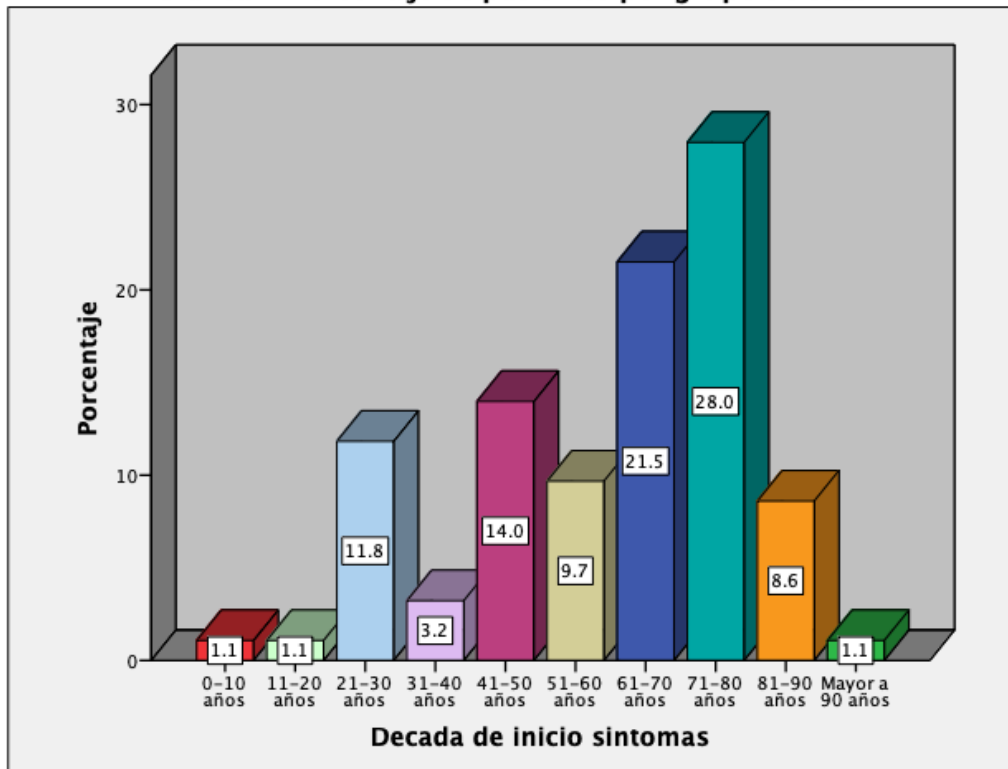
paraneoplásicos fue más frecuente entre la séptima y octava década de la vida, con un 21.5% (N=20) de los pacientes dentro de 61 a 70 años, de los cuales 13 fueron mujeres y 7 hombres y en el grupo de edad de 71 a 80 años fueron el 28% (N=26) de los cuales el predominio fue de género femenino con 14, y 12 masculino. Tabla 3 y gráfica 2.

Tabla 3. Frecuencia de presentación de síntomas por grupo de edad

Grupo de edad	Numero de pacientes	Porcentaje
0-10 años	1	1.1%
11-20 años	1	1.1%
21-30 años	11	11.8%
31-40 años	3	3.2%
41-50 años	13	14%
51-60 años	9	9.7%
61-70 años	20	21.5%
71-80 años	26	28%
81-90 años	8	8.6%
Mayor a 90 años	1	1.1%
Total	93	100.0%

FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes por grupo de edad

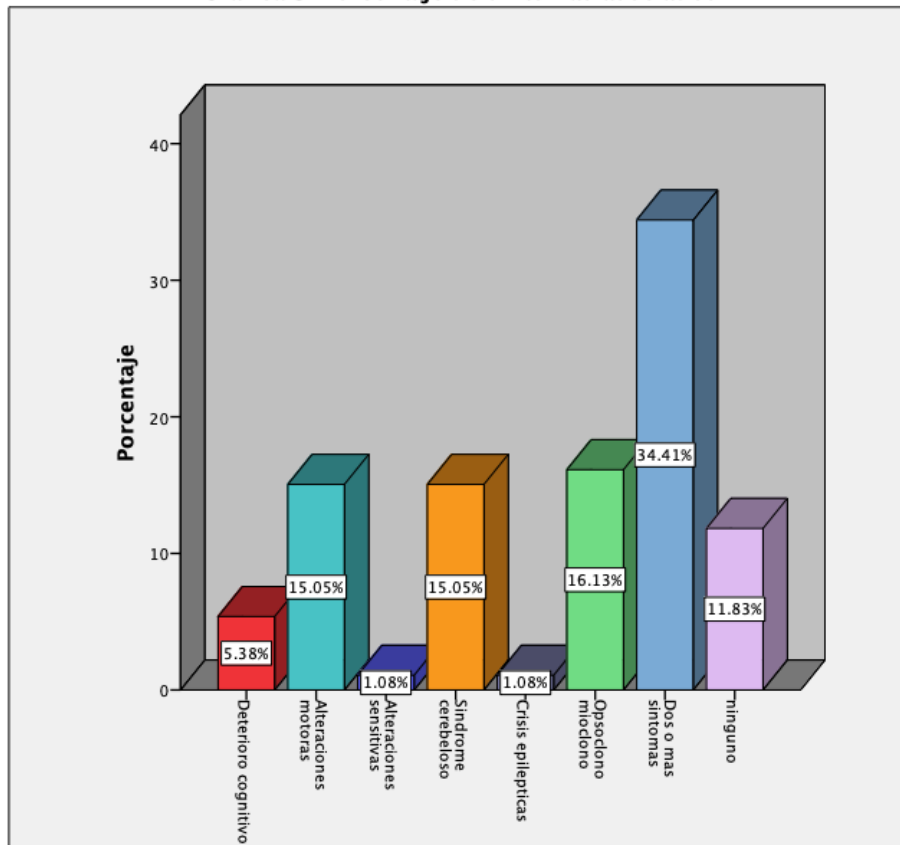


FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

La población estudiada con diagnóstico de síndrome paraneoplásico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía presentó las siguientes características con respecto a la presencia de síntomas, el más frecuente fue opsoclonos mioclonos 16.13% (N=15), seguido de síndrome cerebeloso y alteraciones motoras con 15.05% (N=14) cada uno, el 11.83% (N=11) no presentó síntomas asociados, 5.38% (N=5) se presentó con deterioro cognitivo y solamente el 1.08% (N=1) presentó alteraciones sensitivas y crisis epilépticas respectivamente. Lo más frecuente fue encontrar dos o más síntomas asociados a la clínica del paciente con 34.41% (N=32). Estos resultados se observan a continuación en la Gráfica 3.

Se encontró que de los 32 pacientes que tenían más de dos síntomas, el más frecuente fue las alteraciones motoras en 26 pacientes, seguido de alteraciones sensitivas que afectó a 17 pacientes, luego deterioro cognitivo en 15 de los pacientes, 9 presentaron epilepsia, la afección a nervios del cráneo y síndrome cerebeloso la presentaron 2 pacientes respectivamente. La combinación más frecuente de síntomas fue la presencia de alteraciones motoras y sensitivas.

Gráfica 3. Porcentaje de síntomas asociados



FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

En la tabla 3, se resumen los principales tipos de neoplasias asociadas al síndrome paraneoplásico. El tipo de cáncer mas frecuentemente asociado fue de mama en un 12.9% (N=12), seguido de cáncer de pulmón en 8.6% (N=8), y el linfoma no Hodgkin en un 3.2% (N=3), y al momento del termino del estudio en el 60.2% de la población estudiada no se detecto la presencia de una neoplasia.

Tabla 3. Principales tipos de cáncer asociado a síndrome paraneoplásico neurológico

Tipo de Neoplasia	Numero de pacientes	Porcentaje
Cáncer de mama	12	12.9%
Cáncer de tiroides	1	1.1%
Cáncer de pulmón	8	8.6%
Linfoma no Hodgkin	3	3.2%
Cáncer gástrico	2	2.2%
Cáncer de próstata	2	2.2%
Adenocarcinoma laríngeo	1	1.1%
Teratoma	2	2.2%
Cáncer testicular	2	2.2%
Linfoma B de células grandes	1	1.1%
Linfoma folicular	1	1.1%
Osteosarcoma	1	1.1%
Glioma	1	1.1%
No se detecto	56	60.2%
Total	93	100%

FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Del total de los pacientes en quien se identifico una neoplasia 23 eran del genero femenino y 14 masculino.

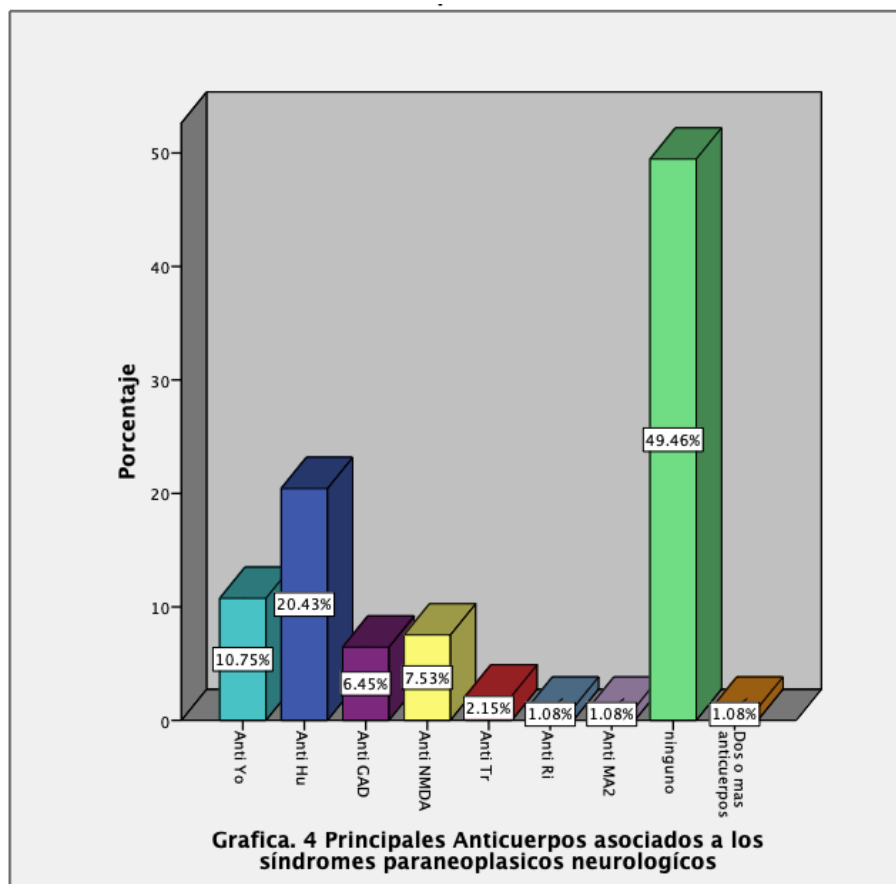
Los síntomas asociados a las neoplasias se describen a continuación. Con respecto a los 12 pacientes que presentaron el diagnóstico de cáncer de mama se encontró que el síntoma principal fueron alteraciones cerebelosas, seguido de la presencia de dos o más síntomas. De los 8 pacientes que presentaron diagnóstico de cáncer de pulmón los síntomas frecuentemente asociados fueron deterioro cognitivo, síndrome cerebeloso y presencia de alteraciones motoras y sensitivas. En los pacientes en los que no se encontró un tipo de cáncer asociado al síndrome paraneoplásico neurológico, que fueron 15 de los pacientes, presentaron como síntoma opsoclono-mioclono, el cual fue el principal síntoma reportado, en segundo lugar 12 de los pacientes presentaron dos o más síntomas predominantemente motores y sensitivos, mientras que 11 presentaron únicamente alteraciones motoras.

Tabla 4. Síntomas asociados al cáncer del síndrome paraneoplásico

	Síntomas								Total
	Deterioro cognitivo	Alteraciones motoras	Alteraciones sensitivas	Síndrome cerebeloso	Crisis epilépticas	Opsoclono mioclono	Dos o mas	Ninguno	
Cáncer de mama	0	2	0	5	1	0	4	0	12
Cáncer de tiroides	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Cáncer de pulmón	2	0	0	2	0	0	4	0	8
Linfoma no hodgkin	1	0	0	2	0	0	0	0	3
Cáncer gástrico	0	0	0	1	0	0	1	0	2
Cáncer de próstata	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Adenocarcinoma laríngeo	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Teratoma	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Cáncer testicular	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Linfoma B de células grandes	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Linfoma folicular	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Glioma	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Sin cancer asociado	2	11	1	4	0	15	12	11	56
Total	5	14	1	14	1	15	32	11	93

FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Del total de pacientes que cumplieron criterios diagnósticos para síndrome paraneoplásico neurológico (N=93), el anticuerpo asociado mas frecuentemente fue Anti Hu encontrándose en un 20.43% (N=19) de los pacientes, seguido de Anti Yo en un 10.75% (N=10) de pacientes. Siguió en frecuencia la presencia de anticuerpos anti NMDA 7.53% (N= 7) y Anti GAD 6.45% (N=6). El 49.46% (N=46) de los pacientes no presento ningún anticuerpo asociado al síndrome paraneoplásico. Estas características se encuentran en la Grafica 4.



FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

En la tabla 5 se describen los anticuerpos presentes en los principales síndromes paraneoplásicos asociados a los diferentes tipos de cáncer en nuestra población estudiada.

En cancer de mama se encontro la presencia Anti Yo en 6 pacientes, Anti Hu en 2, y un paciente presento 2 anticuerpos que fueron Anti Ri y Anti Yo, para cancer de pulmon el anticuerpo mas frecuentemente encontrado fue Anti Hu, el teratoma se asocio con Anti NMDA.

El anticuerpo mas frecuente encontrado en pacientes donde no se encontro neoplasia fue Anti Hu, con 9, en segundo lugar anti GAD con 6 pacientes y con 3 Anti Yo.

Tabla 5. Anticuerpo asociado a la de presencia cáncer en los síndromes paraneoplásicos										
Anticuerpo asociado										
	Anti Yo	Anti Hu	Anti GAD	Anti NMDA	Anti Tr	Anti Ri	Anti MA2	Ninguno	Dos o mas anticuerpos	Total
Cancer de mama	6	2	0	0	0	0	0	3	1	12
Cancer de tiroides	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Cancer de pulmon	0	7	0	0	0	0	0	1	0	8
Linfoma no hodgkin	0	0	0	1	1	0	0	1	0	3
Cancer gastrico	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Cancer de prostata	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Adenocarcinoma laringeo	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Teratoma	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Cancer testicular	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
Linfoma B de celulas grandes	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Linfoma folicular	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Glioma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Ninguno	3	9	6	3	0	0	0	35	0	56
Total	10	19	6	7	2	1	1	46	1	93

FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

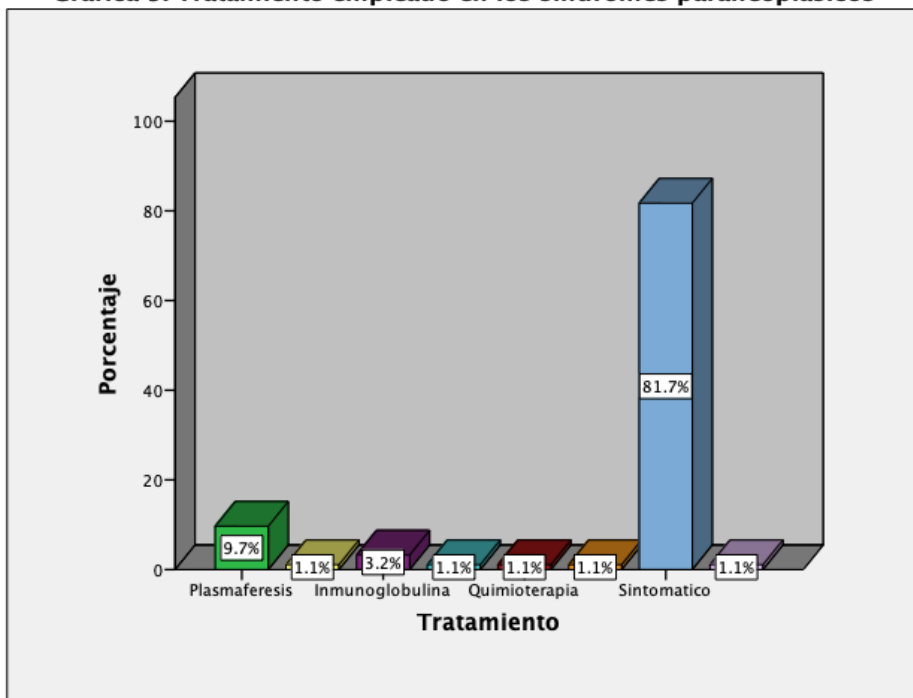
El tratamiento empleado en los pacientes a quienes se les realizo el diagnostico de sindromes paraneoplasicos fue en el 81.7% (N=76) sintomatico, al 9.7% (N=9) de los pacientes se les dio plasmaferesis y al 3.2% (N=3) inmunoglobulina, el resto del

tratamiento fue con metilprednisolona, cirugía, quimioterapia y paliativo como se observa a continuación en la Tabla 6 y Gráfica 5.

Tabla 6. Tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
Plasmaféresis	9	9.7%
Metilprednisolona	1	1.1%
Inmunoglobulina	3	3.2%
Cirugía	1	1.1%
Quimioterapia	1	1.1%
Paliativo	1	1.1%
Sintomático	76	81.7%
Metilprednisolona y plasmaferesis	1	1.1%
Total	93	100

Gráfica 5. Tratamiento empleado en los síndromes paraneoplásicos



FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos mas frecuentes encontrados en la población estudiada se dividieron de la siguiente manera, con 21.5% (N=20) degeneración cerebelosa subaguda al igual que encefalitis límbica y le siguió en frecuencia el opsoclono – mioclono con 17.2% (N=16). El resto de los resultados se describen en la tabla 7 y grafica 6.

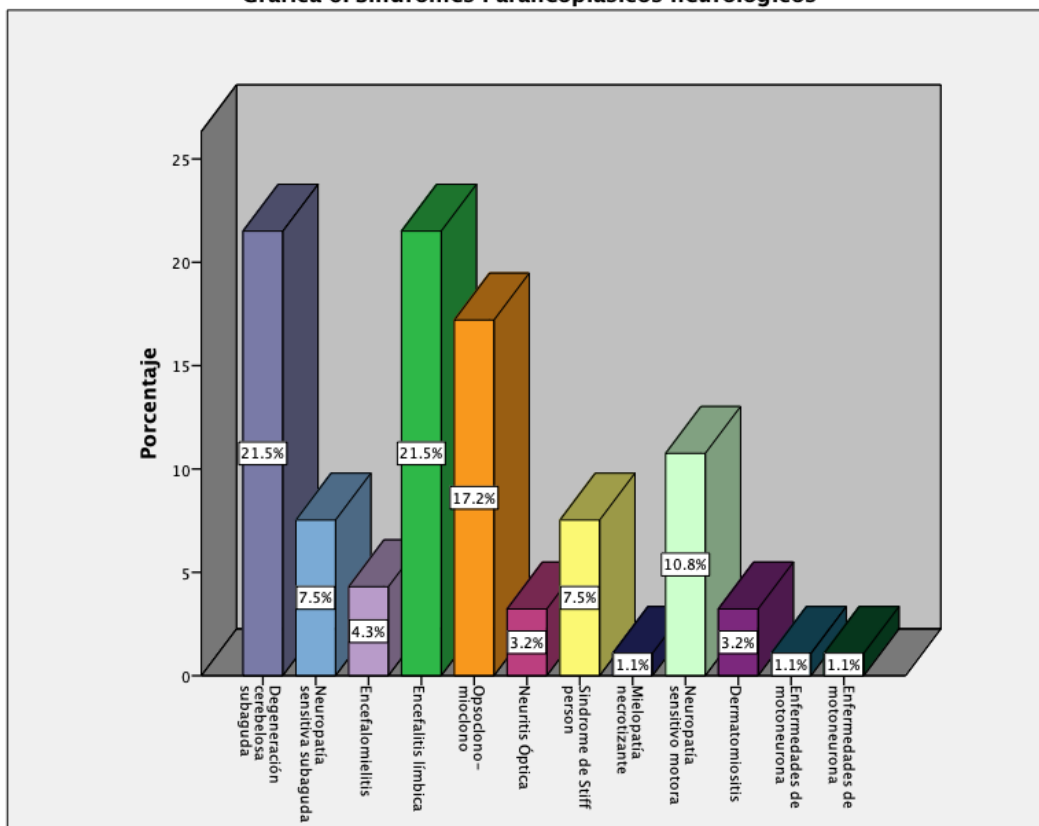
Tabla 7. Frecuencia de los síndrome paraneoplásicos neurológicos

	Número	Porcentaje
Degeneración cerebelosa subaguda	20	21.5%
Neuropatía sensitiva subaguda	7	7.5%
Encefalomielitis	4	4.3%
Encefalitis límbica	20	21.5%
Opsoclono-mioclono	16	17.2%
Neuritis Óptica	3	3.2%
Síndrome de Stiff person	7	7.5%
Mielopatía necrotizante	1	1.1%
Neuropatía sensitivo motora	10	10.8%
Dermatomiositis	3	3.2%
Enfermedades de motoneurona	1	1.1%
Enfermedades de motoneurona	1	1.1%
Total	93	100%

FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

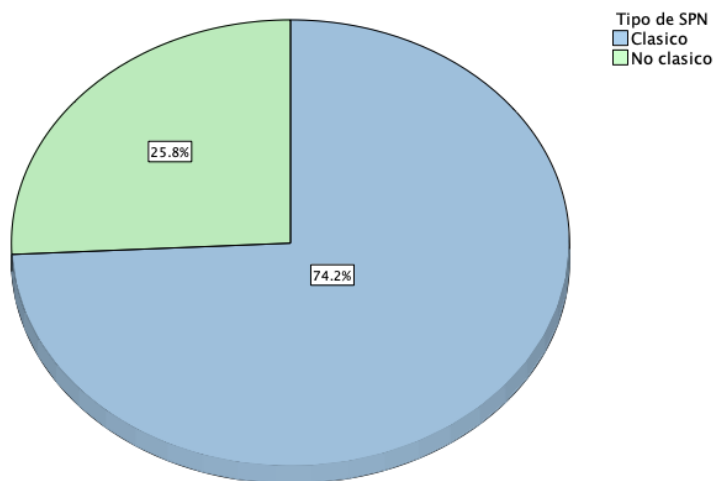
Describimos por ultimo la frecuencia de síndromes clásicos y no clásicos encontrados en nuestra población. El 74.2% (N=69) fueron síndromes clásicos y el 25.8% (N=24) fueron no clásicos. Grafica 7.

Grafica 6. Síndromes Paraneoplásicos neurológicos



FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Grafico 7. Síndromes paraneoplásicos neurológicos



FUENTE: CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

10.DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudiaron las características de la población con diagnóstico de síndrome neurológico paraneoplásico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. El número de pacientes estudiados fue de 93 en total, y se observó que la población mayormente afectada fue del género femenino con 60.2% contra 39.8% masculino.

Se encontró que la edad de presentación de los síndromes paraneoplásicos estudiados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS fue predominante en la séptima y octava década de la vida, con un número mayor en la octava década de la vida 28% (14 para el género femenino y 12 masculino).

Las entidades más frecuentes fueron la degeneración cerebelosa paraneoplásica (PCD) y encefalitis límbica, seguido de opsoclono mioclono, a comparación con el estudio Europeo más grande que incluyó 20 centros neurológicos donde la entidad más frecuente fue la PCD y neuropatía sensitiva.⁽⁹⁾

Los pacientes presentaron dos o más síntomas asociados al padecimiento, sin embargo como único síntoma el más frecuentemente encontrado en nuestra población fue el opsoclono mioclono, seguido del síndrome cerebeloso y síntomas motores, de acuerdo a lo descrito en la serie Europea los síntomas más frecuentes fueron los síntomas cerebelosos.

Con respecto al anticuerpo onconeuronal más frecuente se encontró anti Hu 20.4%, seguido de anti Yo 10.8%, al igual que lo reportado en otras series.

El cáncer más frecuente detectado en nuestra población fue cáncer de mama 12.9% y en segundo lugar de pulmón 8.6%, y en el 60.2% no se detectó neoplasia. Lo cual es similar a lo reportado en la literatura, con la diferencia que en nuestra población la gran mayoría no se encontró neoplasia.

En cuanto al tratamiento de nuestros pacientes, la gran mayoría 81.7% recibió tratamiento sintomático y en el 9.7% recibieron plasmaferesis, seguido de inmunoglobulina.

11. CONCLUSIONES

El estudio mas grande que describe las características de los síndromes neurológicos paraneoplásicos se realizo en Europa en 20 centros del 2000 al 2008, donde se evaluaron un total de 979 pacientes.⁽⁹⁾

En un periodo del 2003 al 2015 se estudiaron un total de 93 pacientes de nacionalidad mexicana en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, que cumplieron criterios para síndrome paraneoplásico neurológico, de acuerdo a Graus, con la finalidad de conocer el comportamiento y compararla con la literatura descrita.

Encontrándose un comportamiento similar, ya que el SNP mas frecuente fue la degeneración cerebelosa en primer lugar, y destaco en nuestro estudio que el mismo numero de pacientes presento encefalitis límbica, que si se presento de manera mas frecuente que en el resto de la literatura reportada.

Así como en otras series, el anticuerpo onconeuronal anti Hu y anti Yo, fueron los mas frecuentes documentados entre nuestra población.

La distribución de tumores asociados revelo que las neoplasias mas frecuentes fueron cáncer de mama y de pulmón que tuvo en términos generales el mismo comportamiento que en el resto de la población.

El tratamiento incluyo manejo con metilprednisolona, sin embargo en nuestra población el principal tratamiento reportado fue la plasmaferesis en primer lugar.

Con estas similitudes y algunas diferencias podríamos concluir que en la población mexicana el patrón de presentación de síndromes paraneoplásicos neurológicos es similar al conocido hasta hoy en la literatura internacional.

12. ORGANIZACIÓN

AUTOR.

DRA. DIANA SARAI LÓPEZ GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALBERTO GONZALEZ AGUILAR

DIRECTOR:

DR. MIGUEL ÁNGEL CELIS LÓPEZ

DIRECTOR MÉDICO:

DR. ADOLFO LEYVA RENDÓN

JEFE DE ENSEÑANZA:

DR. PABLO LEÓN ORTIZ

JEFE DE NEUROLOGIA:

DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, & Rosenfeld M. R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*, 2008. Vol. 7, pp. 327–340.
2. Darnell R, & Posner J. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med*. 2003.
3. Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019.
4. Graus F, & Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019.
5. Chan A.M., Baehring J.M. Paraneoplastic neurological syndromes: a single institution 10-year case series. *Journal of Neuro-Oncology*. 2019.
6. Pelosof L. C., & Gerber D. E. Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010.
7. Titulaer M. J., et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*. 2011
8. Zoccarato M., et al. Diagnostics of paraneoplastic neurological syndromes. *Neurological Sciences* 2017.
9. Giometto B. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database. (2010) *Archives of Neurology*.
10. Graus F., et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. (2004). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.
11. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999; 9: 275-84.
12. Seluk L., Kivity S. Paraneoplastic Neurological Syndromes: A Condition of Increasing Recognition. *IMAJ* Vol 20 October 2018.
13. Zaborowski M. P., Spaczynski M., Nowak-Markwitz E., Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* (2015) 141:99–108)

14. Grativol R, S., Palmeira Cavallante W, R., Martins Castro L, H., Nitrini R., Mistieri Simabukuro M. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Current Oncology Reports* (2018) 20: 92.

