



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
Especialidad en Reumatología

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

FACTORES CLÍNICOS, INMUNOLÓGICOS Y PATRONES NEUROFISIOLÓGICOS ASOCIADOS A NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS EN PACIENTES CON LEG

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. GABRIELA JOHANNA GARCÍA GUEVARA

TUTOR DE TESIS

DRA. HILDA FRAGOSO LOYO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, julio 2019



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Titular de la Unidad de Enseñanza INCMNSZ

Dra. Marina Ruli Gabayet

Profesor Titular del Curso de Reumatología

Jefe de Departamento de Reumatología e Inmunología INCMNSZ

Dra. Hilda Frago Loyo

Tutor de Tesis

Investigador en Ciencias Médicas Adscrita al
Departamento de Reumatología INCMNSZ

Dra. Gabriela Johanna García Guevara

Residente de Segundo Año de Reumatología INCMNSZ

FICHA DE IDENTIFICACION

TITULO: Factores clínicos, inmunológicos y patrones neurofisiológicos asociados a neuropatías periféricas en pacientes con LEG

AUTORES:

Dra. Gabriela Johanna García Guevara

Residente de reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Hilda Fragoso Loyo

Medico adscrito del departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

Página

I.	Antecedentes bibliográficos	5
II.	Definición del problema	10
III.	Justificación	11
IV.	Objetivos	12
V.	Hipótesis	13
VI.	Diseño del estudio	13
VII.	Metodología	13
VIII.	Análisis estadístico	17
IX.	Resultados	17
X.	Discusión	23
XI.	Conclusiones	26
XII.	Bibliografía	27
XIII.	Anexo	29

I. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

1.- Lupus eritematosos generalizado y criterios diagnósticos:

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es el prototipo de trastorno autoinmune multi-sistémico con un amplio espectro de presentaciones clínicas heterogéneas que abarcan casi todos los órganos y tejidos.

SLE es una enfermedad mundial asociada con un incremento en la mortalidad, la presentación, la gravedad, la edad de inicio y el riesgo de mortalidad varía entre países.¹ La mortalidad de los pacientes con LEG mejoró en la segunda mitad del siglo XX, con una supervivencia de 10 años en 60% en la década de 1950, paso a ser mayor del 90% en la década de 1980².

La etiología del LEG no se conoce, entre las hipótesis se incluye tanto predisposición genética como la suma de factores ambientales, es así que la tasa de concordancia gemelos monocigóticos es del 25% pero solo 2% en dicigóticos, lo que sugiere que los factores genéticos por sí solos no son suficientes,³ En la patogénesis se ha observado una fuerte asociación al sexo femenino siendo más común en mujeres en edad reproductiva que en hombres, en una proporción en esta etapa de 9:1. En la infancia la proporción es diferente, 3:1.⁴

La suma de los distintos factores inherentes y ambientales conducen de una manera irreversible a la alteración en la tolerancia inmunológica y se produce el fenotipo distinto de la enfermedad.

La presentación clínica de la enfermedad es un reflejo del daño tisular en gran medida mediada por las consecuencias de activación del sistema inmunológico, autoinmunidad e inflamación, además de una respuesta de reparación exagerada o en ocasiones aberrante.

Debido a la heterogeneidad de la presentación, se han desarrollado criterios de clasificación basados en datos clínicos y de laboratorio, que se han modificado y validado con el tiempo. El objetivo principal de los criterios de clasificación es mejorar la capacidad de identificar, de manera estandarizada, un grupo bien definido de pacientes.

La propuesta de los criterios de clasificación desarrolló desde la descripción de la enfermedad en 1971 y se ha revisado 1982, 1997, hasta el 2012 cuando el grupo de expertos de SLICC publicó la última propuesta que clasifica a los pacientes con LEG con al menos 4 criterios, requiriendo que uno de ellos sea inmunológico.

2. Las manifestaciones neurológicas de LEG

El sistema nervioso central y periférico se afecta comúnmente en los pacientes con LEG, se ha descrito que las manifestaciones neuro-psiquiátricas en lupus se presentan al inicio de la enfermedad y se asocian con un incremento en la morbilidad y acumulan mayor daño⁵

Prevalencia y Atribución

Las manifestaciones neurológicas en general atribuidas a LEG y sus criterios de clasificación han tenido múltiples modificaciones a través de los años, es así que desde el siglo XIX en sus inicios por Kaposi y Osler se caracterizó varias manifestaciones neurológicas en los pacientes con LEG, ellos describieron un paciente con LEG con derrame pleural, neumonía, alteración de la función neurológica y progresión rápida hasta la muerte, y desde entonces se hizo evidente que las manifestaciones neuropsiquiátricas eran frecuentes sin embargo su diagnóstico no sería fácil⁶.

Posteriormente en 1971 las convulsiones y psicosis fueron las únicas manifestaciones neuropsiquiátricas consideradas, en 1982 se consideraron solo los estados de demencia y estado de coma. Después de varios intentos de clasificación en 1990 Singer y Denburg y a partir de una lista de más de 50 síntomas clínicos posibles, incluyendo evidencia en laboratorio y evaluaciones en imagen de LEG se seleccionaron solo 4 síndromes neurológicos, psicosis atípica, convulsiones, mielitis transversa y disfunción cognitiva global, como criterios diagnósticos de LEG⁶

Ante la falta de estandarización, en 1997 se realizó un consenso con la posterior publicación en 1999 el colegio americano de reumatología donde se reunió un comité multidisciplinario de 35 miembros de distintas áreas (reumatología, neurología, psiquiatría, neuropsiquiatría y hematología) con el propósito de desarrollar una nomenclatura estándar para LEG neuropsiquiátrico⁶. Se desarrollaron definiciones de casos para 19 síndromes neuropsiquiátricos que, aunque representó un gran paso en el intento de estandarizar la clasificación sigue sin ser completamente inclusivo a las manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden ocurrir en LEG.⁷

-Sistema nervioso central:

1. Meningitis aséptica
2. Enfermedad cerebrovascular
3. Síndrome desmielinizante
4. Cefalea
5. Trastorno del Movimiento (Corea)

6. Mielopatía
7. Convulsiones
8. Estado confusional agudo
9. Trastorno de ansiedad
10. Disfunción cognitiva
11. Trastorno del estado de animo
12. Psicosis

-Sistema nervioso periférico

1. Polirradiculoneuropatía aguda (GB)
2. Neuropatía autonómica
3. Mononeuropatía (simple, múltiple)
4. Miastenia gravis
5. Neuropatía craneal
6. Plexopatía
7. Polineuropatía

Por otro lado, atribuir la presencia de las diferentes manifestaciones neuro-psiquiátricas centrales y periféricas a actividad de la enfermedad es muy complicado, debido a que frecuentemente se identifican otros factores como el tratamiento, la presencia de infecciones, trastornos metabólicos, lo cual complica en muchos casos el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.⁸

Considerando que los efectos de cada manifestación están producidos por múltiples y diferente procesos patológicos como vasculitis, trombosis, vasculopatía, mediada por citoquinas, entender estos procesos con una base fisiopatológica distinta es fundamental para una terapia dirigida.⁹

Se han desarrollado varios trabajos de investigación usando los criterios propuestos por el ACR de clasificación, con una notable variación en la prevalencia y atribución propuesta de síndromes neuropsiquiátricos relacionados a LEG de cada estudio ¹⁰ que incluso ha llegado a ser desde el 28 % hasta tan baja como el 6 % con el modelo más estricto.

Los diferentes estudios presentan diferencias importantes de prevalencia y de presentación, que en este caso son probablemente un reflejo de la selección de diferentes poblaciones de

pacientes o del uso de diferentes definiciones y criterios para el diagnóstico, en gran parte debido a la divergencia en la nomenclatura. ¹¹

En cuanto hace referencia a los que se sabe de las manifestaciones del sistema nervioso periférico, varios estudios se han realizado en la última década para determinar la incidencia de manifestaciones neurológicas específicamente periféricas asociados a LEG y la identificación de factores de riesgo asociados.

La prevalencia de las manifestaciones periféricas es muy variable, y mucho de esto depende de la metodología utilizada.

La misma atribución de estas manifestaciones es compleja, debido a que estos pacientes a la vez coexisten otros factores ya sea relacionados o no relacionados a la enfermedad que pueden provocar neuropatía periférica.

Se han propuesto varios modelos de atribución por distintos investigadores, algunos como Hanly y col, toman en cuenta la relación temporal de la manifestación y el diagnóstico de LEG considerando los criterios de asociación y exclusión propuestos en ACR 1999. ¹²

En un modelo mas reciente propuesto por la sociedad de reumatología italiana, se propone un algoritmo que además de las variables consideradas en el modelo de Hanly considera factores de atribución tomados de las recomendaciones EULAR 2010, donde se da un puntaje obtenido un VPP del 886% y un VPN del 85% para atribución. ¹⁹

Florica y col, en Toronto Canadá en el año 2011 publicaron un estudio retrospectivo de 40 años de revisión, en el que documentaron una prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con LEG del 14%, de todos estos en su estudio un 60% de los pacientes presentaban la neuropatía relacionada con la enfermedad directamente. También describieron que un 15% presentaron mono neuritis múltiple y era la presentación de neuropatía más asociada a actividad de la enfermedad cuando se encontraba presente.

En este estudio 37 pacientes es decir un 74% presentaron polineuropatía axonal, que fue la presentación más frecuente y un 24 %, 12 pacientes, se presentaron con neuropatía desmielinizante.

En la revisión estadística multivariado encontraron que el valor de SLEDAI elevado se asociaba de manera significativa ($p=0.0001$) a presentar polineuropatía.

También reportaron en sus conclusiones que los pacientes que presentaban neuropatía tenían un deterioro en su calidad de vida, ya que al aplicarles la escala SF36 (físico) presentaron

resultados con asociación ($p=0.54$) a la presencia de polineuropatía, aunque no estadísticamente significativo en este estudio. Igualmente, con el SF 36 (mental) con tendencia a ser menor en los pacientes con polineuropatía ($p=0.08$).¹⁰

En otro estudio realizado en China, Wang y col, reportaron en su publicación del 2013, una prevalencia de actividad neurológica periférica en polineuropatías en un 1.5 % (73 de 4924 pacientes), en su estudio la mayoría presentaban polineuropatía en 47 pacientes que representaban el 59 %, seguida de mononeuropatía en 11 de sus pacientes (13%), y en tercer lugar una afección a nivel de neuropatía craneal en 10 pacientes (12%).

En la revisión estadística multivariada se observó como en el otro estudio que la presencia de una SLEDAI elevada estaba en asociación a presentar neuropatía periférica en los pacientes con LEG ($p=0.02$) aunque en número absoluto no hubo marcada diferencia (12 vs 10 pacientes). Otras variables que se encontraron con calor estadísticamente significativo fueron la presencia de fiebre ($p=0.006$), afección MC ($p=0.001$), miositis ($p=0.003$), y IgG elevada ($p=0.01$) por lo que en este estudio retrospectivo concluyeron que la neuropatía periférica se presentaba de manera más constante en los pacientes con <LEG más activos.¹³

En una publicación realizada en la Cohorte de John Hopkins hospital, por Oomantia y col, que se llevó entre el 1987 -2014, se reportó una prevalencia de 5.9% (123 pacientes de 2097), de las neuropatías periféricas reportadas en estos pacientes un 66 % fueron atribuidas directamente al LEG.

De manera similar a publicaciones previas, un 56 % (46 pacientes) presentaban una neuropatía axonal, la principal afección de estos fue sensitiva motora (23%, 19 pacientes), seguida por sensitivo (25%, 21 pacientes). En este estudio se presentó mono neuritis múltiple en 6 pacientes (7%). Un aporte importante de este estudio es que se revisó las biopsias de nervio de quienes se había requerido en el diagnóstico, y se encontró que en 17 pacientes presentaba neuropatía de fibras pequeña de estos 9 pacientes tenían una neuropatía longitud dependiente y 5 no longitud dependiente.¹¹

Otros hallazgos documentados en este estudio fue la asociación de los pacientes que tenían neuropatía a infección por Herpes zoster ($p=0.001$), osteoporosis ($p=.001$), infecciones oportunistas ($p=0.001$) candidiasis oral ($p=0.001$), los autores concluyeron que debido a la probable mayor actividad en el momento de presentar la polineuropatía y el uso de la misma manera de inmunosupresores, era esperable encontrar estas asociaciones en los pacientes con polineuropatía en relación con los que no la presentaban.¹¹

El estudio más reciente del tema se expuso por Toledano y col, publicado en el 2015, se realizó en Barcelona, ellos encontraron una prevalencia de 17.7% (93 pacientes). También reportaron afección de neuropatía como actividad única de la enfermedad en 43 pacientes, (45), además de sus pacientes un 40% se encontraban recibiendo tratamiento con inmunosupresor o glucocorticoides.

De sus pacientes un 36% (34 pacientes), presentaban polineuropatía, seguidos por un 23% (21 pacientes) con neuropatía.

Cuando analizaron las demás variables, se reportó una asociación estadística de presentar neuropatía periférica con la actividad hematológica (11%vs 21%, $p=0.034$) y actividad renal (24% vs 38%: $p=0.01$).

En población mexicana no existen estudios al respecto. Por la diferenciación en la presentación clínica que existe en cuando la aparición o gravedad de esta, resulta interesante describirla en población mexicana e intentar describir las asociaciones que existen en relación con la aparición de neuropatía periférica en pacientes con LEG.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

La afección neurológica periférica en pacientes con LEG una de las principales causas de morbilidad y su atribución es muy compleja.

Desde hace más de una década se han realizados diferentes estudios enfocados a manifestaciones neuro-psiquiátricas en pacientes con lupus tanto a nivel de patogénesis como de diagnóstico, sin embargo, los estudios realizados se enfocan principalmente a manifestaciones a nivel del sistema nervioso central. El compromiso periférico se ha evaluado muy poco. Se han descrito diversos factores asociados a su presentación como: edad mayor al diagnóstico, la presencia de manifestaciones hematológicas, actividad moderada de la enfermedad y mayor daño acumulado. Sin embargo, los estudios son contradictorios.

III. JUSTIFICACION

Siendo el INCMNSZ un centro de atención de tercer nivel y de referencia para enfermedades autoinmunes como LEG, es factible determinar la prevalencia y los factores asociados a la presentación de manifestaciones neurológicas a nivel periférico en pacientes con lupus.

En 1999 un grupo de expertos reumatólogos y neurólogos publican la descripción de las definiciones de los diferentes síndromes neuro-psiquiátricos que incluye 12 síndromes del sistema nervioso central y 7 síndromes el sistema nervioso periférico. La nomenclatura se utiliza a nivel mundial, para estudiar de manera más homogénea y estandarizada las diversas manifestaciones NP en este grupo de pacientes. Sin embargo, no incluye otras como la neuropatía de fibras delgadas y los criterios de exclusión y factores asociados no permiten atribuir con certeza, las manifestaciones NP a la enfermedad y no discrimina adecuadamente la presencia de otros factores asociados.

Por otro lado, eexiste evidencia de asociación de neuropatías periféricas con actividad a otro nivel.

El conocer las características clínicas, los factores inmunológicos y los patrones neurofisiológicos de los pacientes con LEG que presentan manifestaciones periféricas podrá contribuir a una atribución adecuada y, por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento será más oportuno, disminuyendo así la morbilidad que estas manifestaciones confieren.

IV. OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar los factores clínicos, inmunológicos y los patrones neurofisiológicos asociados a las neuropatías periféricas en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Objetivos Específicos.

- Determinar las características demográficas, clínicas e inmunológicas de pacientes con LEG y neuropatía periférica.
- Especificar los patrones neurofisiológicos de las diferentes manifestaciones neurológicas periféricas en los pacientes con LEG.
- Evaluar los desenlaces a un año de seguimiento.

V. HIPOTESIS

- Las manifestaciones neurológicas periféricas en pacientes con LEG, se asocian a ciertas características (clínicas/inmunológicas) de la enfermedad y a patrones neurofisiológicos específicos.

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO

-CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

- Cohorte retrospectiva

VI. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda en la base de datos del archivo de neurofisiología del INNSZ para identificar aquellos pacientes clasificados por neuropatía periférica y de manera concomitante diagnóstico de LEG. Se revisaron los expedientes para verificar que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, se recabó en el expediente físico y electrónico la información de las siguientes variables demográficas (sexo, edad, IMC), comorbilidades y el antecedente de tabaquismo. Se obtuvo también información sobre las características inherentes a LEG: tiempo de evolución del diagnóstico de LEG, actividad de la enfermedad por medio de la escala SLEDAI-2K (bibliografía) y daño acumulado por medio de la escala SLICC/DRI, valoración clínica reumatología / neurología (expediente) y perfil inmunológico (ANAs, C3-C4, perfil de SAF). Los estudios neurofisiológicos de velocidades de conducción nerviosa (VCN) fueron revisados por la Clínica de Nervio y Músculo del Instituto y se clasificaron de acuerdo con los siguientes patrones: polineuropatía axonal sensitivo-motora/sensitivo/motora (PNAS/M); mononeuritis múltiple (MNM); desmielinizante / axonal y desmielinizante (DM- A/DM)

De todos los pacientes se obtuvo información en 3 diferentes momentos: 1. Tres meses antes de presentar el evento neurológico, 2. En el momento de la neuropatía periférica y 3. A un año del evento de neuropatía o la valoración más cercana 1 año del evento.

En las tres valoraciones se obtuvo información sobre el estado clínico tanto reumatológico como neurológico, la actividad del lupus, el daño acumulado y el tratamiento indicado. En la visita a un año o la más cercana al año de la manifestación neurológica periférica, además de lo descrito, se obtuvo información sobre los desenlaces: mejoría clínica completa definida como sin la presencia de síntomas neurológicos y mejoría clínica parcial definida con la presencia de síntomas neurológicos y muerte.

CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra se realizó a conveniencia.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes >18 años con diagnóstico de LEG (ACR /SLICC) de cualquier sexo.
- Pacientes que presenten una manifestación neurológica periférica
- Pacientes con estudio neurofisiológico realizado en el INNSZ desde enero 2014 hasta octubre 2018.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes sin el estudio neurofisiológico

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes en cuyo expediente no se encuentren los datos para el análisis

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva e inferencial, se realizará análisis con regresión logística de las variables

Se usará SPSS v.21, $p < 0.05$, se considerará estadísticamente significativo

Conceptualización y operalización de variables:

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Registro	Numeración que se otorga a cada paciente perteneciente al INNSZ para su identificación.	Numérica
Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Al diagnóstico de la neuropatía >18 años	Numérica
Tabaquismo	Uso de tabaco al momento de presentar la neuropatía	Cualitativa nominal
Peso	Antropometría Peso en kilogramos al diagnóstico de neumonía.	Numérica
Talla	Antropometría Talla en centímetros al diagnóstico de la neumonía.	Numérica
IMC	Calculo entre peso y talla Peso en kg/talla en mts ²	Numérica
Comorbilidades	Insuficiencia cardíaca, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad renal crónica, Hepatopatía, Evento cerebro vascular, Síndrome de Sjögren,	Cualitativa nominal
Tiempo de evolución del LEG	Tiempo en meses a partir del diagnóstico	Cualitativa ordinal
Manifestación neurológica previa	Cefalea, CCTC, discognición, confusional agudo, EVC, meningitis, psicosis, síndrome desmielinizante, trastorno del ánimo, ansiedad, corea, MG, mononeuropatía, afección en nervios craneales, plexopatía, polineuropatía, GB,	Cualitativa nominal
Criterios ACR	Discoide, fotosensibilidad, úlceras, artritis, serositis, renal, neurológico, hematológico, inmunológico. Según criterios ACR 1997	Numérico

Criterios SLICC	Cutáneo agudo, cutáneo crónico, úlceras, alopecia, sinovitis, serositis, renal, neurológico, AHA, linfopenia, trombocitopenia, inmunológico	Numérico
Síndrome antifosfolípido	Positividad para anticuerpos + clínica compatible Serología positiva sin clínica	Cualitativa ordinal
Patrón de ANAs	Homogéneo (más frecuente) Otro patrón ANAs	Cualitativa ordinal
Actividad renal	Proteinuria >500mg Leucoeritrocituria - dismorfia Con o sin deterioro de la función renal	Cualitativa ordinal
Biopsia renal	En caso de tener actividad renal, documentar el resultado de la biopsia si se realizó	Cualitativa ordinal
Consulta previa	Consulta de 3-6 meses previos a la presentación de la neuropatía Tratamientos previos	Cualitativa ordinal
SLEDAI	Índice numérico con parámetros clínicos y bioquímicos que establece una correlación índice/daño durante LES.	Numérica
SLICC	Índice numérico con parámetros clínicos y bioquímicos que valora índice de daño crónico acumulado	Numérica
Fecha de presentación de la polineuropatía clínica	Día calendario del diagnóstico de neuropatía	Cualitativa ordinal
Fecha de la realización de las VCN	Día calendario del diagnóstico de la realizaron de las velocidades	Cualitativa ordinal
Muerte	Fallecimiento de cualquier causa	Cualitativa nominal
Mejoría	Mejoría subjetiva al referirse a los síntomas de la neuropatía	Cualitativa nominal
Consulta de seguimiento	Consulta de 6 a 12 meses posterior a la presentación de la neuropatía Tratamientos recibidos	

VII. ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencia, las variables continuas por medianas e intervalos intercuartiles. Para comparar grupos se utilizó X² o exacta de Fisher para variables categóricas y U de Mann-Whitney o T de Student para variables continuas, según fuera el caso. Se considero valor significativo de $p < 0.05$

Se realizaron análisis univariado comparando subgrupos de pacientes con los distintos patrones neurofisiológicos. Posteriormente se realizó análisis de regresión logística y análisis multivariado incluyendo aquellas variables significativas en los análisis univariado, los resultados se expresaron como OR con intervalo de confianza del 95%.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron 138 expedientes que coincidían con el diagnóstico de LEG y neuropatía en el registro del instituto, se eliminaron 5 por diagnóstico erróneo, y 42 pacientes por tener VCN normales.

Se incluyeron 91 pacientes, en el grupo PNAS/M se clasificaron a 45 pacientes (49.5%); en el grupo mononeuropatía motora única se incluyeron 9 pacientes (9.8%); en el grupo MNM 17 pacientes (18.6%) y en el grupo DM- A/DM fueron 20 pacientes (21.9%). (tabla 2).

Se identificaron 9 pacientes con mononeuropatía única los cuales fueron excluidos del análisis ya que, por el tamaño de la muestra, no es adecuado hacer comparaciones. El 100% de este grupo de pacientes fueron mujeres, con una mediana de edad de 31 (25-37) años, 7 pacientes (41%), tuvieron antecedentes de tabaquismo, el tiempo de evolución del diagnóstico de LEG hasta la presentación de la neuropatía fue de 110 (29-321.5) meses (tabla 1)

Características demográficas de la población: Del total de la muestra estudiada $n=82$ (se excluyeron para este análisis los 9 pacientes con mononeuropatía simple), 72 (87.2%) fueron mujeres, la mediana de edad de la población fue 38 años (29-52 años), con una mediana de tiempo de evolución de la enfermedad de 102 meses (18-179).

Los pacientes tuvieron una mediana de IMC de 23.8 (21-27.7), se encontró tabaquismo en 26% de la población (22 pacientes) y en un 47.6% (39 pacientes) presentaron comorbilidades, las más prevalentes fueron hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hipotiroidismo. No se

observaron diferencias significativas entre los grupos en las variables demográficas: sexo, tabaquismo e IMC (tabla 3)

No hubo diferencias en el tipo de comorbilidades entre los diferentes grupos siendo la más frecuente HAS, se observó que la presentaban 6 pacientes en el grupo PNAS /M, 1 paciente en el grupo MNM y 1 paciente e el grupo DM- A/DM

Sin embargo, fue en el grupo PNAS/M en el que hubo más pacientes con alguna comorbilidad 30 (66.7%) comparado con MNM (5 (29.4) y DM- A/DM en 4 pacientes (20%) con una diferencia significativa entre ellos ($p= 0.001$).

Características en la visita previa: (Tabla 4).

En cuanto a los criterios de clasificación de SLICC 2012, medidos en la valoración previa: los criterios cutáneos, no hubo diferencia entre los grupos en la presencia de lupus cutáneo agudo ($p = 0.29$), lupus cutáneo crónico ($p= 0.15$), presencia de úlceras orales o nasales ($p=0.90$). (tabla 5)

De manera general, 11 pacientes (12.1%) tuvieron alopecia no cicatrizal, cuando se realizó el análisis de entre los grupos, el grupo de DM- A/DM tuvo más pacientes (7 pacientes, 35 %) en comparación con MNM 1 paciente (5.9 %) y PNAS/M 3 (6.7%), con una diferencia significativa a favor de DM- A/DM ($p=0.005$).

Se encontró presencia de sinovitis en 73 pacientes (89 %) si diferencias significativas entre los grupos.

Treinta pacientes (36%) presentaron serositis, con presencia similar en los grupos de análisis.

Cuando se realizó el análisis de nefropatía, se encontró en 48 pacientes (58.8%), cuando se realizó el análisis por grupos se observó más casos en el grupo de MNM 14 pacientes (82%) comparado con PNAS/M 28 pacientes (57.8%) y DM- A/DM 8 pacientes (40%) con un % mayor a favor de MNM con diferencia significativa entre los grupos ($p= 0.03$).

Se considero que tenían actividad renal 45 pacientes (54.4%), de los cuales 13 (73%) eran del grupo MNM, 25 pacientes (55.6%) en el grupo PNAS/M y 7 pacientes (35%) en el grupo DM- A/DM, con tendencia a ser mayor con diferencia estadística en los pacientes con MNM ($p= 0.04$).

De todos los pacientes se realizó biopsia renal a 21 (25.2%), de los cuales 17 (37.8%) eran del grupo PNAS/M, 3 pacientes (17.6%) y un paciente (5%) en el grupo DM- A/DM, con diferencia entre los grupos ($p= 0.01$) (tabla 7).

En cuanto a los criterios de hematología, la linfopenia se presentó en 75 pacientes (91%) sin diferencias entre los grupos.

La presencia de trombocitopenia en 17 pacientes (20.7 %) similares porcentajes entre los grupos.

Cuando se analizó la presencia de anemia hemolítica autoinmune, se encontró en 10 pacientes (12.2) todos correspondían a los pacientes del grupo PNAS/M, sin pacientes en los otros grupos ($p= 0.009$).

Se obtuvo la información acerca de los anticuerpos en los pacientes, 80 pacientes (97 %) tuvieron ANAs +, siendo el patrón homogéneo el más prevalente en 39 pacientes (50.6%). En cuanto al anti-DNA se encontró elevado en 76 pacientes (92.7%). El valor de anti-Sm en 14 pacientes (17.7%), sin diferencias entre los grupos.

La presencia de hipocomplementemia estuvo presente en 75 pacientes (91%) de los cuales 40 fueron en el grupo de PNAS/M, sin encontrarse diferencia entre los grupos ($p= 0.36$).

En cuanto al perfil de SAF se encontró positivo en 39 pacientes (47%), siendo mayor en MNM (64%) y DM- A/DM (60 %) en comparación con PNAS/M (35%) sin ser la diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (tabla 6).

Por otro lado, cuando se analizó la presencia de manifestaciones neuro-psiquiátricas previas al evento de la neuropatía, no se observaron diferencias significativas entre los grupos evaluados, se obtuvieron antecedentes de manifestación neurológica previa en 10 pacientes (22%) del grupo PNAS/M; MNM 7 pacientes y DM- A/DM 2 pacientes, sin diferencias entre los grupos.

En cuanto a la actividad de la enfermedad, no hubo diferencia significativa entre los grupos, sin embargo observamos una tendencia a puntuación más alta en los pacientes con PNAS/M que tuvieron Md SLEDAI-2K 2 (0-6), el grupo de MNM Md 4 (1-8) y el grupo DM- A/DM, Md 0 (0-4); ($p= 0.06$)

Cuando se realizó el análisis del de daño acumulado (SLICC /SDI) entre los grupos, se observó mayor puntaje para el grupo de PNAS/M Md 0.1 (0-3) comparado con los otros grupos, Md 0 (0-0.1) y DM- A/DM Md 0 (0-0.1), $p=0.01$.

En cuanto al tratamiento que recibían los pacientes, se observó que recibían tratamiento inmunosupresor 45 pacientes (54.9%), de los cuales 29 pacientes (64.4%) eran del grupo PNAS/M, 10 pacientes (58.8%) del grupo MNM y 6 pacientes (30%) del grupo DM- A/DM, con tendencia a ser mayor en el grupo PNAS/M sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.03$).

En cuanto al tratamiento con glucocorticoides lo recibían 42 pacientes (54.9%), sin encontrarse diferencia significativa entre los grupos (tabla 8), no hubo diferencia entre el tipo de glucocorticoide usado en los distintos grupos.

Se analizó el tipo de tratamiento inmunosupresor, tanto en el tipo de tratamiento usado (hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, metotrexato), así como las dosis usadas, sin encontrarse diferencia entre los grupos.

Características durante el evento de neuropatía: Se busco de manera intencionada en los expedientes el tiempo que paso desde la manifestación de los síntomas hasta la realización del estudio de VCN, de manera general existía una diferencia de 2 meses (1-4), en el grupo de PNAS/M Md de 2 meses (1-4), en el grupo de MNM Md 1 (0.2-2.75) meses, y en grupo de DM- A/DM Md 2 (0.7-6) meses, sin diferencia significativa entre los grupos ($p=0.13$).

En la edad de los pacientes al momento de presentar la neuropatía, los pacientes con PNAS/M tenían una mediana de edad 48 (29-57) años, el grupo de MNM Md 31 (25-37.5) años, y los pacientes con DM- A/DM Md 35.5 (27.8-40) años, con diferencia significativa entre los grupos ($p=0.003$).

Cuando se analizó en tiempo de evolución de la enfermedad, los pacientes tenían una mediana de tiempo de evolución de 102 (18-179) meses, cuando se analizaron por grupos los pacientes con PNAS/M tenían una Md 120 (87.5-232.5), comparado con los pacientes del grupo MNM con una Md 82 (9-118) meses, y el grupo DM- A/DM Md 12 (2.5-80) meses, encontrándose una diferencia significativa entre los grupos ($p=0.0001$) siendo mayor en los pacientes del grupo PNAS/M.

Por otro lado, cuando se analizó la escala de daño acumulado de la enfermedad (SLICC / SDI) tuvo una Md 0 (0-2) sin diferencias entre los grupos ($p=0.08$) (tabla 9)

Sin embargo, en el análisis de la escala de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2k), de manera general con una mediana de 4 (1-10) en la población, en los pacientes con PNAS/M con una Md 4 (0-8) comparada con MNM Md 8 (4.5-14) y el grupo de DM- A/DM Md 4 (2-14.25) con una

diferencia significativa ($p=0.009$) siendo mayor la puntuación en los pacientes con MNM en comparación con los otros grupos.

Cuando se hizo el análisis de los componentes de la escala SLEDAI-2k no se encontró diferencia significativa en ninguno de los apartados por separado, entre los tres grupos (tabla 11).

Tratamiento para la neuropatía: en la población analizada, se dio tratamiento a 71 pacientes (86.4%), de los cuales 17 (100%) fueron del grupo de MNM, 36 pacientes (80%) del grupo PNAS/M y 18 pacientes (90%) del grupo DM- A/DM, no hubo diferencia significativa entre los grupos ($p=0.11$).

En cuanto al tratamiento inmunosupresor recibieron 62 pacientes (75.6%), de estos 29 (64%) fueron del grupo de PNAS/M, 17 pacientes (100%) del grupo de MNM y 16 pacientes (80%) del grupo DM- A/DM, siendo mayor en el grupo de MNM con diferencia significativa entre los grupos ($p=0.13$).

El tratamiento con glucocorticoides fue mayor en el grupo de MNM en 17 pacientes (100%) en comparación con 24 pacientes (53.3%) en el grupo PNAS/M y 15 pacientes (30%) en el grupo DM- A/DM, con diferencia significativa entre los tres grupos ($p=0.002$).

No hubo diferencia en cuanto al uso de inmunomoduladores en los diferentes grupos estudiados.

En cuanto al uso de metilprednisolona, en el grupo con MNM lo recibieron 15 pacientes (88%) comparado con PNAS/M 4 pacientes (15.4%) y el grupo DM- A/DM 13 pacientes (65%), con diferencia significativa entre los grupos ($p=0.00$).

De la misma manera el uso de ciclofosfamida fue mayor en los pacientes con MNM usado en 15 pacientes (88%) en comparación con los pacientes con PNAS/M en 3 pacientes (6.7%), y en el grupo DM- A/DM en 6 pacientes (30%), con diferencia significativa entre los grupos ($p=0.00$).

Características evaluación posterior (1 año):

El tiempo transcurrido entre el evento de la polineuropatía y la visita de seguimiento fue similar entre los diferentes grupos.

Durante su seguimiento a 1 año, en la población estudiada el puntaje de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2k) fue de 2 (0-4), sin diferencia entre los grupos ($p=0.71$).

En cuanto a la valoración de daño acumulado (SLICC / SDI), fue de 1 (0-2), sin diferencia en los grupos ($p=0.3$).

En la valoración de mejoría de los pacientes, se documentó en 54 pacientes (78.3%), de los cuales 26 (66%) fueron de los pacientes del grupo PNAS/M, 12 pacientes (92) fue del grupo MNM, y 16 pacientes (94%) fue del grupo DM- A/DM, sin diferencia significativa entre los grupos.

La mejoría fue mayormente documentada como mejoría parcial en 67 pacientes (73 %) comparada con mejoría total en 15 pacientes (27 %), sin diferencias entre los grupos, ($p=0.92$ y $p=0.38$ respectivamente).

Del total de la población hubo 18 defunciones (21%), de las cuales en el grupo PNAS/M fueron 12 pacientes (26.7%), en el grupo MNM 3 pacientes (17.6%) y en el grupo DM- A/DM 3 pacientes (15%), sin diferencias entre ellos, este dato no se consignó en el año de evaluación sino de manera general independientemente del tiempo en el que ocurriera.

Análisis multivariado: se incluyeron las variables que tenían un valor estadísticamente significativo en el análisis univariado para el análisis multivariado.

Las variables que persistieron como factor de riesgo independiente para polineuropatía axonal sensitiva motora fueron: mayor edad con un OR (CI 95%) de 1.054 (1.007-1.103), comparado con los otros dos grupos con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.02$)

Por otro lado, también el mayor tiempo de evolución de la enfermedad como factor de riesgo independiente para polineuropatía axonal sensitiva motora se presentó con un OR (IC 95%) de 1.007 (1-1.013) en comparación con los otros dos grupos, de manera estadísticamente significativa ($p=0.04$).

También el mayor daño acumulado calculado por SLICC/SDI en la valoración previa (3 meses), se mantuvo como factor de riesgo independiente para polineuropatía axonal sensitiva motora con un OR (IC 95%) 1.89 (1.096-3.259), con diferencia significativa en comparación con los dos grupos ($p= 0.02$).

IX. DISCUSION

La polineuropatía es una complicación frecuente en los pacientes con LEG y representa una causa importante de morbilidad física.

Se han sugerido varios y heterogéneos mecanismos de fisiopatología de la afección del sistema nervioso periférico por autoinmunidad ¹⁴

La patogenia de PNAS/M S-SLE no se entiende completamente, varios factores se han descrito como parte de la fisiopatogenia de la afección neurológica, entre estos la vasculitis con la afectación de pequeños vasos, depósitos de complejos inmunes, lesiones debidas a la producción de anticuerpos o hiperfunción de linfocitos B¹⁵

En 1999 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) proporcionó las definiciones para 7 manifestaciones periféricas relacionadas con el LEG⁷, fue hasta 2012 en los nuevos criterios de clasificación diagnóstica SLICC (Systemic Lupus International Clínicas Colaboradoras) donde se consideraron a ciertas manifestaciones neurológicas periféricas incluso para el diagnóstico de la enfermedad. ¹⁶ todos los cambios y las definiciones de neuropatía periférica asociada a LEG han hecho que la investigación sea más difícil y los datos no se puedan integrar de una manera homogénea.

Es así como la mayoría de los estudios han enfocado su atención en las manifestaciones del sistema nervioso central, por lo que hasta el momento se sabe poco de la prevalencia y de los factores relacionados con la presentación de afección neurológica periférica.

Este estudio, según nuestro conocimiento, es el primero en caracterizar las manifestaciones periféricas de afección neurológica en pacientes con LEG en México. Como ya estaba documentado en otros estudios la presentación más frecuente es la polineuropatía axonal sensitivo motora, nosotros la encontramos en un 49 %.

En nuestro estudio, la presentación de la polineuropatía axonal, se relacionó de manera más frecuente en los pacientes de mayor edad (48 años), similar a lo reportado en series como *Florica y col*, donde los pacientes con LEG y neuropatía tenían mayor edad en comparación con los que no tenían neuropatía^{10, 14}

Se han publicado estudios contradictorios sobre la actividad de la enfermedad en el momento del desarrollo de la neuropatía, algunos estudios describieron una mayor actividad de la

enfermedad ¹³ mientras que otros encontraron que valores más bajos de SLEDAI se relacionan con neuropatía en pacientes con LEG ¹⁷

En el momento de la presentación de la polineuropatía axonal, en nuestro estudio hubo relación con presentar un índice de actividad con puntuación de actividad más alta (SLEDAI 2k), sin ser ninguno de los apartados de la escala mayor, a diferencia de cómo se evaluó en un estudio realizado por *Oomantia y col*, ¹¹ en donde no había diferencia en las escalas de actividad.

Aunque no hay una recomendación clara sobre el tratamiento de las manifestaciones neurológicas periféricas en los pacientes con LEG, se usa de manera general el tratamiento de inducción a la remisión en base a glucocorticoides con o sin agentes inmunosupresores, en el contexto de la actividad de la enfermedad ¹³

En nuestros pacientes la respuesta general de la población ya sea completa o parcial se documentó en un 78% similar a la reportada por Toledano y col en un 77.4%¹⁴

Como era de esperarse en nuestro estudio los pacientes con sospecha clínica de Mononeuritis fueron los que recibieron atención más rápida y tratamiento más agresivo, como se sabe es de las manifestaciones que se asocia de manera más frecuente y menos inequívoca de ser provocada y relacionada con la enfermedad como la reportan *Florica y col*¹⁰

En la revisión retrospectiva de este estudio se encontró que de manera general solo la mitad de los pacientes con neuropatía periférica reciben neuromodulador, cuando es de los tratamientos que funcionan de manera eficaz en las neuropatías de cualquier origen ¹⁸

En nuestro estudio si hubo diferencia en los pacientes divididas en grupos dependiendo de los hallazgos electrofisiológicos basado en estudios de conducción nerviosa, donde se encontró en el análisis multivariado, las variables como factor de riesgo independiente para polineuropatía axonal sensitiva motora fueron: mayor edad, mayor tiempo de evolución y mayor daño acumulado (SLICC) previo, comparadas con Mononeuritis motile y desmielinizante

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio esta que se trata de una revisión retrospectiva de las características de la neuropatía periférica, en donde existe la posibilidad de perder información importante para el diagnóstico preciso de la PNAS/M. Otra limitación importante es que no se cuenta con un grupo control para comparar los resultados de nuestros pacientes, por el diseño del estudio solo se realizó valoración de los pacientes con una neuropatía establecida sin compararlos con quien no la presenta.

Las fortalezas del estudio se sustentan en que todos los pacientes han sido evaluados en una misma institución con una mayor facilidad del control de la información además del mismo equipo de evaluadores para revisión de expedientes de una manera uniforme.

Por otro lado, nuestro estudio se restringió a pacientes con neuropatía periférica sintomática con demostración objetiva por VCN alteradas, y esto podría haber subestimado la prevalencia de la afectación nerviosa en pacientes asintomático. Una fortaleza importante de nuestro estudio es por el tamaño de muestra grande.

X. CONCLUSIONES

Es el primer estudio realizado en población mexicana que evalúa la afección neurológica periférica en los pacientes con LEG

La neuropatía periférica más frecuente en pacientes con LEG es la polineuropatía y eso es consistente en todos los estudios reportados. El daño en el nervio periférico más frecuente en pacientes con LEG es de tipo axonal mixto sensitivo- motor.

La polineuropatía axonal sensitivo motora, se asoció significativamente a mayor edad, mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor daño acumulado y presencia de comorbilidades en los pacientes con LEG.

Las variables que persistieron como factor de riesgo independiente para polineuropatía axonal sensitiva motora fueron: mayor edad, mayor tiempo de evolución y mayor daño acumulado (SLICC) previo.

XI. BICLIOGRAFÍA

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Publ Gr.* 2016;2(June):1-22. doi:10.1038/nrdp.2016.39.
2. Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y. Regression of Observational Studies from the 1950s to 2000s. 2012;830-839. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.11.002.
3. Manuscript A, Nephritis L. NIH Public Access. 2011;30(2):164-176. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.01.007.Genetic.
4. Yee C, Su L, Toescu V, et al. Original article Birmingham SLE cohort : outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. 2015;(October 2014):836-843. doi:10.1093/rheumatology/keu412.
5. Manuscript A. NIH Public Access. 2011;28(1):1-12. doi:10.1016/j.ncl.2009.09.004.Neurological.
6. Sciascia S, Laura M, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Autoimmunity Reviews Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus : Overview on classification criteria. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):426-429. doi:10.1016/j.autrev.2012.08.014.
7. Ad ACR, Committee HOC, Neuropsychiatric ON, Nomenclature L. SPECIAL ARTICLE THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY NOMENCLATURE AND CASE DEFINITIONS FOR NEUROPSYCHIATRIC LUPUS SYNDROMES. 1999;42(4):599-608.
8. Nived O, Sturfelt G, Liang MH, Pablo P De. <http://lup.sagepub.com/>. 2014. doi:10.1191/0961203303lu495oa.
9. Ruggieri AP. Neuropsychiatric Lupus : Nomenclature , Classification , Criteria , and Other Confusional States. 2001;(13):406-409.
10. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral Neuropathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):203-211. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.04.001.
11. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: Clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):1000-1009. doi:10.1002/art.38302.
12. Hanly JG, Urowitz MB, Bae SC, et al. Neuropsychiatric Events at the Time of Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus An International Inception Cohort Study. 2007;56(1):265-273. doi:10.1002/art.22305.
13. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, et al. Peripheral Neuropathies Due to Systemic Lupus. 2015;94(11):1-5. doi:10.1097/MD.0000000000000625.
14. Bortoluzzi A, Silvagni E, Furini F, Piga M, Govoni M, Furini F. Review Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus : a review of the evidence. 2018:1-10.
15. Martinez ARM, Faber I, Nucci A, Appenzeller S, França MC. Autoimmunity Reviews Autoimmune neuropathies associated to rheumatic diseases ☆. *Autoimmun Rev.*

- 2017;16(4):335-342. doi:10.1016/j.autrev.2017.02.003.
16. Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, et al. NIH Public Access. 2013;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473.Derivation.
 17. Jasmin R, Sockalingam S. <http://lup.sagepub.com/>. 2014. doi:10.1177/0961203314552115.
 18. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain : From Guidelines to Clinical Practice FOR THE TREATMENT. *Pain Ther.* 2017;6(s1):35-42. doi:10.1007/s40122-017-0087-0.
 19. H. E Fragoso, Lupus neuropsiquiátrico en busca de un biomarcador, 50 años inmunología y reumatología, 73-79, 2018

XII. ANEXOS

Tabla 1. Características mononeuropatía única

Variable	N: 9
Femenino	9 (100%)
Edad	31 (25-37.5) años
Tabaquismo	7 (41%)
Comorbilidades	7(77.8%)
Tiempo de evolución del LEG	110(29-321.5) meses
Tiempo hasta realización de VCN	4(1.5-7.5) meses

Tabla 2. Características de los grupos de análisis

Neuropatía	n	%
PNAS/M	45	49.5
DM- A/DM	20	21.9
Mononeuritis múltiple	17	18.6

Tabla 3. Características demográficas de la población por grupos de análisis

Variable	Población total n: 82	PNAS/M n: 45	MNM n: 17	DM- A/DM n: 20	p
Sexo femenino	72 (87.8%)	40 (88%)	16 (94%)	16 (80%)	0.4
Edad	38 (29-52) años	48 (29.5-57) años	31 (25-37.5) años	35.5 (27.8-40) años	0.003
Tabaquismo	22 (26.8%)	11 (24.4%)	7 (41%)	4 (20%)	0.303
IMC	23.8 (21-27.7)	23.8 (21-27.7)	23 (20.49-26.7)	23.7 (20.9-27.7)	0.824
Comorbilidades	39 (47.6%)	30 (66.7%)	5 (29.4%)	4 (20%)	0.001

Tabla 4. Características evaluación en vista previa: 3 meses

Variable	PNAS/M n: 45	MNM n: 17	DM- A/DM n: 20	p
Manifestación neurológica previa	10 (22.2%)	7 (41.2%)	2 (10%)	0.079
SLEDAI-2k	2 (0-6)	4 (1-8)	0 (0-4)	0.061
SLICC/SDI	0.1 (0-3)	0 (0-0.1)	0(0-0.1)	0.011
Tratamiento GC previo	26 (57.8)	10 (58.8)	6 (30)	0.092

Tabla 5. Criterios de clasificación SLICC 2012, evaluación previa (3 meses)

Variable	Población total	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
Lupus cutáneo agudo	44 (53.7%)	22(43.9)	12 (70.6)	10 (50)	0.290
Lupus cutáneo crónico	10 (12.2%)	8 (17.2)	0	2 (10)	0.153
Úlceras orales / nasales	36 (43.9%)	20 (44.4)	8 (47.1)	8 (40)	0.906
Alopecia no cicatricial	11 (12.1%)	3 (6.7)	1 (5.9)	7 (35)	0.005
Sinovitis	73 (89%)	39 (86.7)	17 (100)	17 (85)	0.261
Serositis	30 (36%)	17 (37.8)	7 (41.2)	6 (30)	0.757
Nefropatía	48 (58.5%)	26 (57.8)	14 (82.4)	8 (40)	0.033
Neuropatía	13 (15.4%)	7 (15.6)	4 (23.5)	2 (10)	0.531
AHA	10 (12.2%)	10 (22.2)	0	0	0.009
Linfopenia	75 (91%)	41 (91.1)	15 (88.2)	19 (95)	0.758
Trombocitopenia	17 (20.7%)	10 (22.2)	3 (17.6)	4 (20)	0.920

Tabla 6. Características inmunológicas, visita previa (3 meses)

Variable	Población total	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
ANAs	80 (97%)	43 (95.6)	17 (100)	20 (100)	0.431
Anti DNA	76 (92.7%)	42 (93.3)	16 (94.1)	18 (90)	0.864
Anti Sm	14 (17.1%)	5 (11.1)	6 (35.3)	3 (15)	0.075
Hipocomplementemia	75 (91%)	40 (88.9)	17 (100)	18 (90)	0.364
Coombs	7.7 (7.3%)	4 (8.4)	1 (5.9)	1 (5)	0.829
SAF	39 (47.6%)	16 (35.6)	11 (64.7)	12 (60)	0.254
-B2 IgM	29 (35.4%)	14 (31.1)	7 (41.2)	8 (40)	0.672
-B2 IgG	16 (19.5%)	6 (13.3)	4 (23.5)	6 (30)	0.263
-Acl IgM	31 (37.2%)	14 (37.1)	8 (47.1)	9 (45)	0.383
-Acl IgG	19 (23.2%)	11 (24.4)	4 (23.5)	4 (20)	0.925
-ACL	14 (17%)	6 (13)	5 (29)	3 (15)	0.395

Tabla 7. Actividad renal, características de los grupos

Variables	Población total n: 82	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
Actividad renal	45 (54.9)	25 (55.6)	13 (76.5)	7(35)	0.041
Biopsia	21 (25.2)	17 (37.8)	3 (17.6)	1 (5)	0.014
Nefritis clase:					
Proliferativa	8 (9.8)	7(15)	0	1 (5)	0.074
Membranosa	5 (6.1)	5 (11.1)	0	0	
Combinada	8(9.8)	5 (11.1)	3(17.6)	0	
Otra	1 (1.2)	1 (2.2)	0	0	

Tabla 8. Tratamiento en la visita previa

Variable	Población total n: 82	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
Inmunosupresor	45 (54.9)	29 (64.4)	10 (58.8)	6 (30)	0.034
Glucocorticoide	42 (51.2)	26 (57.8)	10 (58.8)	6 (30)	0.92

Tabla 9. Tratamiento inmunosupresor usado en la visita previa

Tratamiento	Población total n: 82 (%)	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
HCQ	20 (24)	13 (28.9)	4 (23.5)	3 (15)	0.48
CQ	8 (9.8)	5 (11.1)	1 (5.9)	2 (10)	0.825
AZA	21 (25)	12 (26.7)	4 (23.5)	5 (25)	0.96
CFM	2 (2.4)	2 (4.4)	0	0	0.431
MMF	7 (8.5)	5 (11.1)	2 (11.8)	0	0.290
MTX	5 (6.1)	3 (6.7)	2 (11.8)	0	0.320

Tabla 10. Características de la población en el momento de presentar la neuropatía

Variable	Población total	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
Edad	38 (29-52)	48 (29.5-57)	31 (25-37.5)	35.5 (27.8-40)	0.003
Tiempo de evolución de LEG (meses)	102 (18-179)	120 (87.5-232.5)	82 (9-118.5)	12 (2.5-80.25)	0.0001
Tiempo entre la clínica y las VCN	2 (1-4) meses	2 (1-4) meses	1 (0.2-2.75) meses	2 (0.7-6) meses	0.131
SLEDAI-2k	4 (1-10)	4 (0-8)	8 (4.5-1.4)	4 (2-14.25)	0.009
SLICC/SDI	0 (0-2)	0 (0-2.5)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.088

Tabla 11. SLEDAI apartados en el momento de la neuropatía

Variable	Población total	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
SLEDAI PN	4(1-10)	4(0-8)	8(4.5-14)	4(2-14.25)	0.004
Constitucionales	2(2.4)	0	1(5.9)	1(5)	0.283
Psicológicos	1(1.2)	1(2.2)	0	0	0.660
Síndrome orgánico	1(1.2)	0	1(5.9)	0	0.144
Alteraciones visuales	0	0	0	0	NA
Pares craneales	0	0	0	0	NA
Cefalea	1(1.2)	1(2.2)	0	0	0.660
EVC	0	0	0	0	NA
Vasculitis	6(7.3)	2(4.4)	1(5.9)	3(15)	0.310
Artritis	22(26.8)	11 (24.4)	5(29.4)	5(29.4)	0.865
Miositis	3(3.7)	1(2.2)	1(5.9)	1(5)	0.739
Cilindros	5(6.1)	2(4.4)	1(5.9)	2(10)	0.688
Hematuria	11(13.4)	3(6.7)	3(17.6)	5(25)	0.114
Proteinuria	19(23.)	9(20)	7(41.2)	3(15)	0.129
Piuria	12(13.2)	4(8.4)	3(17.6)	5(25)	0.220
Rash	15(18.3)	8(17.8)	4(23.5)	3(15)	0.793
Alopecia	1(1.2)	0	0	1(5)	0.208
Ulceras	8(9.8)	7(15.8)	1(5.9)	0	0.124
Pleuresía	4(4.9)	0	2(11.8)	2(10)	0.075
Pericarditis	1(1.2)	0	0	1(5)	0.208
Complemento	35(42.7)	12(29)	1(5.9)	11(55)	0.074
Anti-DNA	32(42.7)	13(28.9)	9(52.9)	10(50)	0.218
Fiebre	8(9.8)	5(11.1)	3(17.6)	0	0.091
Trombocitopenia	4(4.9)	2(4.4)	1(5.9)	1(5)	0.177
Leucopenia	9(11.1)	5(11.4)	1(5.9)	3(15)	0.802

Tabla 12. Tratamiento para la neuropatía

Variable	Población total	PNAS/M n: 45 (%)	MNM n: 17 (%)	DM- A/DM n: 20 (%)	p
Tratamiento para PN	71 (86.4%)	36 (80)	17(100)	18 (90)	0.116
-Inmunosupresor	62 (75.6%)	29 (64.4)	17 (100)	16 (80)	0.013
-GC	56 (68.3%)	24 (53.3)	17 (100)	15(75)	0.002
-Neuromodulador	43 (52.4%)	26 (57.8)	7 (41.2)	10(50)	0.490
*MTP	32 (39%)	4 (15.4)	15 (88)	13 (65)	0.000
*CFM	24 (29.3%)	3 (6.7)	15 (88)	6 (30)	0.000

Tabla 13. Características en la evaluación de seguimiento posterior (1 año)

Variable	Población total	PNAS/M n: 45	MNM n: 17	DM- A/DM n: 20	p
Tiempo de seguimiento	11 (6-13) meses	10 (6-13) meses	10 (6-12.5) meses	11 (9-12.75) meses	0.719
SLEDAI-2k	2 (0-4)	0.5 (0-4.75)	2 (0-4)	1(0-3.75)	0.931
SLICC/SDI	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (1-2)	0.300

Tabla 14. Seguimiento en la evaluación posterior

Variable	Población total	PNAS/M n: 45	MNM n: 17	DM- A/DM n: 20	p
Mejoría	54 (78.3%)	26 (66.7%)	12 (92.3%)	16 (94.1%)	0.29
-Total	15 (27%)	7 (26%)	3 (25%)	5 (31%)	0.927
-Parcial	67 (73%)	38 (74%)	14 (75%)	9(69%)	0.365
Muerte	18 (21%)	12 (26.7%)	3 (17.6%)	3 (15%)	0.254

Tabla 15. Análisis multivariado

Variables	PNAS/M vs MNM + DM- A/DM		
	OR	IC 95%	p
Edad	1.054	1.007-1.103	0.023
Tiempo de evolución	1.007	1-1.013	0.04
SLICC/SDI previo	1.89	1.096-3.259	0.022