



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

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

**“RESPUESTA CLÍNICA FUNCIONAL A LARGO PLAZO EN TRATAMIENTO CON
ESTEROIDES EN PACIENTES CON POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE
INFLAMATORIA CRÓNICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL”
TESIS**

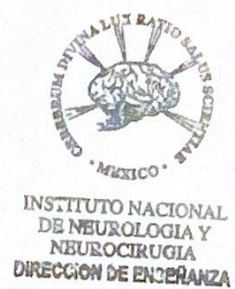
**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA
DR. ANDRÉS ALBERTO MERCADO POMPA**

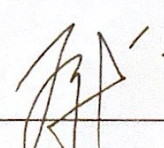
**TUTOR DE TESIS
DR JUAN CARLOS LÓPEZ HERNANDEZ**

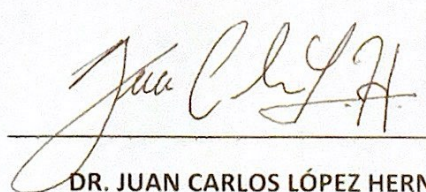


Ciudad de México, septiembre 2021




DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA


DR. JUAN CARLOS LÓPEZ HERNANDEZ
TUTOR DE TESIS

INDICE

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN	5
III.	PROBLEMA	8
IV.	HIPOTESIS	9
V.	OBJETIVOS	9
VI.	JUSTIFICACIÓN	10
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	10
VIII.	RESULTADOS	19
IX.	DISCUSIÓN	23
X.	CONCLUSIONES	25
XI.	REFERENCIAS	25

I. RESUMEN.

PALABRAS CLAVE: PDIC, tratamiento, esteroides.

Título: Respuesta clínica funcional a largo plazo en tratamiento con esteroide en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica. Experiencia de un centro de tercer nivel.

Introducción. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica es poco frecuente, esta descrito que el uso de esteroide es un buen tratamiento, en nuestra población se desconoce cuál su la respuesta clínica funcional

Objetivo: valorar la respuesta clínica funcional a largo plazo en tratamiento con esteroide en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC).

Hipótesis: los pacientes con PDIC en tratamiento con esteroide presentan buena respuesta clínica funcional a largo plazo (2 años).

Metodología: estudio longitudinal, descriptivo y analítico. A través de una cohorte ambispectiva (2015-2020) los pacientes con PDIC definitiva a través de criterios europeos que cuente con seguimiento ≥ 2 años, serán incluidos para describir sus características clínicas, paraclínicas y electrofisiológicas. Serán clasificados de acuerdo con respuesta clínica funcional a 2 años de seguimiento. De los pacientes que presenten pobre respuesta clínica funcional se obtendrán variables clínicas y paraclínicas para analizar factores pronósticos asociados a pobre respuesta clínica funcional, a través de un análisis multivariado

Análisis estadístico. distribución de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables se describirán en medias (DE) o medianas (IQ). Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentajes. Para buscar diferencias entre grupos se utilizará: prueba χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas, prueba T de Student o ANOVA para comparar medias, y para comparar variables no paramétricas prueba U Mann-Whitney o Kruskal Wallis. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

Se realizará un análisis univariado y multivariado a través de una regresión logística binaria para analizar factores pronósticos asociados a pobre pronóstico funcional. Los resultados serán reportados como odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Todos los análisis estadísticos serán realizados a través del programa estadístico SPSS versión 22.

Relevancia. Los esteroides es un medicamento de fácil acceso económico en paciente con PDIC, Conocer la respuesta clínica funcional en pacientes con PDIC en nuestra población es importante para optimizar el seguimiento y prevenir efectos adversos al tratamiento.

II. INTRODUCCIÓN.

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica abreviada PDIC por sus iniciales en el idioma en español, constituye la entidad más frecuente autoinmune crónica, se trata de un conjunto de trastornos adquiridos que afecta los nervios y las raíces nerviosas que tiene como característica principal la desmielinización de etiología presumiblemente inmunomediada del nervio y la raíz nerviosa. Se caracteriza por curso de remisiones y exacerbaciones, afectando en su mayoría población adulta cuarta, quinta década de la vida (Shije 2019).

Epidemiología

En nuestro país carecemos de información morbilidad, mortalidad y pronóstico de pacientes con PDIC, a nivel mundial, los diferentes estudios epidemiológicos relacionados con la enfermedad, arrojan prevalencia aproximada de entre 0.7 y 10 casos por 100.000 habitantes (Lehman 2019).

Históricamente se ha considerado cierta frecuencia mayor hombres, respecto a mujeres con una relación 2 a 4:1 (Boers 2019).

Patogenia

Al día de hoy, no se conoce con exactitud la etiopatogenia que envuelva a PDIC y sus distintas entidades relacionadas, sin embargo, existe evidencia sólida que apoya la hipótesis de un origen inmunomediado. Tanto la inmunidad celular como humoral, se piensa como parte del mecanismo de daño a las raíces nerviosas y a los nervios raquídeos (Bundschoten 2019).

Existe evidencia de activación de células T, las cuales atraviesan, la barrea hemato-nerviosa por activación de los mismos, citosinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral, interferón e interleucinas (Dalakas 2011). La inmunidad humoral se ha implicado dada la demostración de inmunglobulinas y depósito de complemento sobre las fibras mielinicas, generando bloqueos de conducción y desmielinización en modelos animales (Schneider-Hohendorf 2011).

Respecto a los hallazgos histopatológicos; la característica fundamental como hallazgo en PDIC ha sido el fenómeno de desmielinización y remielinización segmentario de los nervios raquídeos y la formación del aspecto de “bulbos de cebolla” por el aspecto que da por este mismo evento, en un corte trasversal el cual se ha podido observar en las biopsias de nervio (Dyck 1975). El proceso de desmielinización parece tener un involucro parchado, con predilección por la región paranodal, donde se ha documentado infiltrado inflamatorio endoneural, presencia de linfocitos y macrófagos (Dalakas 2011).

Manifestaciones clínicas

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica representa un espectro

variable de manifestaciones clínicas, de tal manera que podemos establecer un patrón típico clásicamente descrito alteraciones simétricas sensitivas y motoras con una evolución crónica (mayor a 8 semanas) con remisiones y recaídas (Latov 2014). Sin embargo este horizonte clínico sólo se presenta en la mitad y cuando más en el 60 % casos, el resto corresponde a variedades clínicas consideradas atípicas, sin embargo, para nada infrecuentes que representan en su totalidad 40 a 50% de todos los casos de PDIC (Boerson 2019, Donnedu 2019, Lehman 2019).

- **PDIC clásica o típica.** La variedad más frecuente representa 50 a 60% de los casos, se caracteriza por polineuropatía sensitivo-motora simétrica en donde el compromiso motor generalmente predomina sobre las manifestaciones sensitivas, curso progresivo mayor a 2 meses (Shije 2019). El patrón de debilidad muscular es no dependiente de distancia, afectando de forma simétrica porciones proximales y distales, acompañado de hipo a arreflexia generalizada. Es sumamente infrecuente el compromiso a nervios de cráneo y el compromiso bulbar, sólo apreciándose en un 10 % o menos (Shibuya 2020). Menos prominentes los síntomas sensitivos son constantes en los pacientes; parestesias, disestesias, a la exploración mayor compromiso en el sentido de vibración y posición articular, más que en dolor, tacto o temperatura, reflejando el compromiso de las fibras largas mielinizadas. Compromiso autonómico es generalmente leve a diferencia de AIDP, constipación o la retención urinaria no son síntomas que se presentes comúnmente. El curso de la enfermedad sobre todo es lento y progresivo, sin embargo, hasta un 30 % pueden presentar curso remitente recurrente recordando la evolución de esclerosis múltiple en el sistema nervioso periférico (McCombe 1987). En un porcentaje pequeño la instauración puede ser aguda, siendo un reto clínico la distinción con síndrome de Guillain Barré (Ruts 2005).
- **PDIC atípica.** Han sido categorizadas un número importante de variedades clínicas PDIC. Incluso llegando a postular que pertenecen a entidades clínicas diferentes en algunos casos, estableciendo la duda si PDIC se trata de una enfermedad o un síndrome. Es importante tener un grado alto de sospecha clínica para llegar al diagnóstico de estas variedades (Donnedu 2019). Entre ellas destacan; la variedad Lewis-Sumner o variedad sensitivo-motora multifocal MADSAM por sus siglas en inglés, variedad predominio sensitivo, predominio motor, compromiso distal-sensitivo conocida como DADS (Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy) asociada a gamapatía monoclonal IgM y anticuerpos anti MAG (Querol 2017).

Diagnóstico

Dada la amplia variación clínica, la historia clínica, examen neurológico minucioso, así como los auxiliares diagnóstico cobra relevancia a fin de confirmar la sospecha diagnóstico establecida desde la clínica y además excluir diagnósticos diferenciales. Son apoyo fundamental estudios de neurofisiología para confirmar el patrón desmielinizante donde los criterios de EFNS/PNS actualizados en 2010 son los más difundidos y aceptados. Así como otros auxiliares, fundamentalmente análisis

citoquímico de líquido cefalorraquídeo (disociación albumino-citológica). En algunos casos puntuales IRM de raíces y biopsia de nervio.

Podríamos establecer que el diagnóstico de PDIC se apoya en las siguientes premisas, al menos para la variedad clásica o típica.

- Progresión mayor a 8 semanas
- Presencia de síntomas motores y sensitivos, siendo los primeros más prominentes.
- Compromiso simétrico de miembros torácicos y pélvicos.
- Debilidad con involucro de musculatura proximal y distal.
- Disminución o ausencia de reflejos de estiramiento muscular.
- Disociación proteino-citológica en el análisis de líquido cefalorraquídeo.
- Evidencia estudios neurofisiológicos de neuropatía desmielinizante.

Estudios neurofisiológicos

Los criterios de la *European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS) tienen una sensibilidad del 81% y especificidad del 96% para establecer el diagnóstico de PDIC (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010), comparado con los criterios originales propuestos por la *American Academy of Neurology* (AAN) (especificidad del 100% y sensibilidad del 45%) (Anadani 2015). De acuerdo a los criterios cumplidos, puede establecerse el diagnóstico de PDIC definitiva, probable o posible.

Tratamiento

Como ya se ha mencionado anteriormente PDIC tiene una base inmunomediada en su patogenia, la discapacidad funcional y social que esta enfermedad puede tener generalmente es alta, por lo que es recomendado tratamiento inmunosupresor a fin de mejorar tanto la sintomatología motora como sensitiva y en la mayoría de los casos la discapacidad funcional. A lo largo de la historia de esta enfermedad tanto estudios aleatorizados con esteroide, recambio plasmático como inmunoglobulina iv han demostrado eficacia en el tratamiento con PDIC, con tasas de respuesta que van de un 50 a 70 % en general (Doneddu 2018). Hace un par de años se publicó una revisión sistematitca de Cochrane donde se documenta este hecho (Hughes 2017). Dentro de los parametros más importantes que se han utilizado para intentar cuantificar la repuesta a tratamiento de estos pacientes destacan la marcha indepediente, escala de fuerza MRC total, independencia funcional y se han traspolado algunas escalas de otras entidades neurologicas como Hughes, Rankin modificado a fin de cuantificar esta respuesta a tratamiento.

Así mismo se han realizado varias escalas exclusivas para pacientes con PDIC como CDAS (CIDP disease activity status) en la cual toma en cuenta exploracion neurologica, las recaidas que presenta los pacientes a fin de establecer las características de la actividad de la enfermedad, en la cual se proponen 5 estadios de actividad; cura, remisión, enfermedad estable, mejoría de la enfermedad,

enfermedad activa inestable (Gorson 2010). Existen otras escalas que se utilizan con frecuencia también que valorarán preponderantemente la funcionalidad del paciente en distintas actividades I-RODS (Thomas 2014). (Inflammatory Neuropathy Rasch-Built Overall Disability Scale) y la escala INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment–Overall Neuropathy Limitation Scale) (Breiner 2014) ampliamente difundidas y validadas también para cuantificar la respuesta a tratamiento de los pacientes con PDIC y recientemente se ha publicado el *Chronic Acquired Polyneuropathy Patient Reported Index* (CAPPRI) ha expandido su uso para su validación (Bjelica 2019).

Dentro de las diferentes opciones de tratamiento las podemos dividir en tratamiento agudo y terapia de mantenimiento. Se consideran terapias de primera línea ya que han mostrado eficacia en los distintos parámetros anteriormente mencionados han sido corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático (Lehman, 2019).

III. PROBLEMA.

Los pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica requieren tratamiento inmunosupresor durante periodos prolongados de tiempo. Durante muchos años, los esteroides han sido considerados tratamiento de primera línea para el tratamiento de este grupo de entidades, se considera se ha considerado un tratamiento eficaz, accesible y de bajo costo, sin embargo, son bien conocido los efectos adversos indeseables a mediano y largo plazo como diabetes, osteoporosis, hipertensión arterial sistémica, síndrome de Cushing, además una tasa de respuesta variable aproximada de 60% de respuesta a tratamiento (Liverloo 2018). Actualmente y desde hace algunos años existe evidencia clara respecto a otras terapias específicamente inmunoglobulina humana iv y subcutánea las cuales han demostrado en estudios clínicos aleatorizados mejores tasas de respuesta y un muy perfil de seguridad. El estudio ProCID probó tres diferentes esquemas de inmunoglobulina 0.5 g, 1g y 2 g/kg cada tres semanas con resultados similares (Cornblath 2018). Desafortunadamente el coste de este tratamiento es muy alto se ha calculado por algunos autores la cifra ronda los € 661,415 por año en la institución donde se realizó el estudio con el fin de realizar un algoritmo de dosis reducción que les permitiera disminuir los costos de esta terapia a largo plazo (Lunn 2016).

De tal manera que si bien inmunoglobulina humana ha demostrado mejor perfil de seguridad, su alto costo, poca accesibilidad con la que se cuenta en varios sistemas de salud entre ellos el nuestro, es por ello que resulta pertinente por un lado establecer cuál ha sido la respuesta a mediano y largo plazo de pacientes en nuestra población diagnosticados con PDIC bajo tratamiento con esteroide, la tasa de efectos adversos presentados durante este tiempo y así mismo intentar

establecer variables que traduzcan riesgo de poca respuesta a tratamiento con esta terapéutica lo que permitiría seleccionar pacientes candidatos a otras terapias de forma temprana.

Es por esto que la pregunta que se intenta responder con este estudio es ¿Cuál es la tasa de respuesta a mediano y largo plazo, así como la frecuencia de efectos adversos en pacientes con diagnóstico de PDIC tratados con esteroides?

IV. HIPOTESIS.

a. Hipótesis de trabajo

Los pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) tratados con esteroide presentan buena respuesta clínica funcional a largo plazo.

b. Hipótesis estadística

I. Nula

Los pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) tratados con esteroide no presentan buena respuesta funcional a largo plazo.

II. Alterna

Los pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) tratados con esteroides presentan buena respuesta clínica a largo plazo, con una tasa de eventos adversos muy alta.

V. OBJETIVOS

a. Objetivo principal

Conocer la respuesta clínica funcional a tratamiento con esteroide en pacientes con diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) a seguimiento a largo plazo (≥ 2 años).

b. Objetivos secundarios/específicos (opcionales)

- Conocer las características clínicas, epidemiológicas y frecuencia de fenotipos de los pacientes con diagnóstico de PDIC en nuestra población.
- Establecer la respuesta clínica funcional a tratamiento con esteroide en los

periodos de tiempo al diagnóstico, 6 mese, 12 meses, 18 y 24 meses a través de las variables: marcha independiente (escala de Hughes ≤ 2 puntos), promedio en la escala MRC score, recaídas (aumento de un punto en la escala de Hughes con respecto al periodo de valoración previo

- Conocer la frecuencia de paciente con buena respuesta clínica funcional y pobre respuesta clínica funcional a esteroide en nuestra población.
- Analizar factores clínicos, paraclínicos y electrofisiológicos asociados a pobre respuesta a tratamiento a esteroide.
- Determinar la frecuencia de diferentes efectos adversos detectados durante el seguimiento con esteroide a largo plazo.

VI. JUSTIFICACIÓN.

Los pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica requieren tratamiento inmunosupresor durante periodos prolongados de tiempo. Durante muchos años los esteroides han sido considerados tratamiento de primera línea para el tratamiento de este grupo de entidades, sin embargo, existe evidencia clara basada en metanálisis sobre la eficacia y seguridad del manejo de estos pacientes con inmunoglobulina humana de forma periódica, sin embargo, éste último aun cuenta con poca disponibilidad en nuestro país debido a su alto coste, bajo esta premisa es que aun el tratamiento con esteroides continua siendo una opción de tratamiento muy socorrida en nuestro país, sin embargo, no contamos con estudios en nuestra población que muestren la eficacia de respuesta a tratamiento y de efectos adversos indeseables en pacientes mediano ni a largo plazo. Por lo cual resulta pertinente mediante este protocolo de investigación determinar en nuestra población la respuesta que tienen estos pacientes al manejo con esteroide, la tasa de eventos adversos relacionados con su uso y establecer cuáles son esas variables tanto clínicas como paraclínicas que se asocien a menor tasa de respuesta bajo el tratamiento con esteroide.

Dado que no contamos con estudios descriptivos ni en nuestro país ni en Latinoamérica que describan las características de pacientes con PDIC ni su desenlace funcional bajo los distintos tratamientos disponibles.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio longitudinal, descriptivo y analítico. A través de una cohorte ambispectiva (2015-2020) los pacientes con PDIC definitiva a través de criterios europeos que cuente con seguimiento ≥ 2 años, serán incluidos para describir sus características clínicas, paraclínicas y electrofisiológicas. Serán clasificados de acuerdo con respuesta clínica funcional a 2 años de seguimiento. De los pacientes que presenten pobre respuesta clínica funcional se obtendrán variables clínicas y paraclínicas para analizar factores pronósticos asociados a pobre respuesta clínica funcional, a través de un análisis multivariado.

c. Población de estudio

I. Población blanco:

Pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).

II. Población elegible:

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) que acudan a atención médica en la clínica de enfermedades neuromusculares del instituto nacional de neurología y neurocirugía y que hayan recibido tratamiento con esteroide como parte de su manejo.

III. Población de estudio

Paciente adultos (mayores de 18 años) que cuenten con diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) en seguimiento en Instituto de Neurología y Neurocirugía que pacientes diagnosticados con PDIC definitiva a través de criterios europeos (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010), en la clínica de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, los pacientes tratados con esteroide (prednisona, metilprednisona, dexametasona) que contaran con seguimiento mínimo de 24 meses fueron incluidos.

IV. Método de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

V. Nivel de confianza

La significancia estadística será evaluada al nivel 0.05. Los resultados serán reportados como odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% IC95%.

d. Criterios de selección

I. Inclusión

- Ambos géneros
- Cumplan criterios clínicos y electrofisiológicos europeos para PDIC
- Cuenten con estudio de neuroconducción de nervios motores bilateral (mediano, cubital, peroneo y tibial) y dos nervios sensitivos (mediano y sural) al momento del estudio.

II. Exclusión

- Paciente con PDIC que no cuenten con seguimiento por un tiempo mínimo de 2 años.
- Pacientes con PDIC que no hayan estado en tratamiento con esteroide (prednisona, metilprednisolona o dexametasona).

III. Eliminación

Pacientes con diagnóstico de PDIC que durante el análisis de expediente clínico se haya documentado diagnóstico recurrencia de síndrome de Guillain Barré.

2. Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Marcha independiente	Paciente que presenta a la exploración puntaje en la escala de Hughes ≤ 2 puntos	Dicotómico (presente o ausentes)	Continua	Prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher Si o No
Requerimiento de Ventilación mecánica Invasiva (VMI)	Pacientes que requirieron de VMI al ingreso o durante la evolución	Dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher Si o No
Días de requerimiento de ventilación Mecánica	Número de días VMI hasta retiro de ventilador	Días	Continua	Prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis Numerica (Días)

Remisión A	Paciente con suspensión de tratamiento (prednisona) ≥ 1 a < 5 años, con examen físico normal. Al final de seguimiento del estudio (2 años)	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal (Variable dependiente)	Prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher Si o No
Remisión B	Paciente con suspensión de tratamiento (prednisona) ≥ 1 a < 5 años, con examen físico anormal pero estable. Al final de seguimiento del estudio (2 años)	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal (Variable dependiente)	Prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher Si o No
Enfermedad activa estable tipo A	Paciente en tratamiento (prednisona) ≥ 1 año, con examen físico normal	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher Si o No
Enfermedad activa estable tipo B	Paciente en tratamiento (prednisona) ≥ 1 año, con examen físico anormal/estable	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher Si o No
Pobre respuesta clínica funcional a esteroide	paciente que a dos años de seguimiento no esté clasificados en remisión o enfermedad activa estable, estén clasificados en enfermedad activa inestable, o que requirieron de cambio de terapéutica (ciclofosfamida, rituximab o inmunoglobulina) por mala respuesta a cualquier momento de seguimiento	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal (Variable dependiente)	Prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher, Regresión logística binaria Si o No
Buena respuesta clínica funcional esteroide	paciente que a dos años de seguimiento esté clasificado en remisión o	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher Si o No

	enfermedad activa estable.			
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen el aspecto de humanos como mujer u hombre.	Hombre o mujer.	Nominal	Chi cuadrada H(Hombre) o M (Mujer)
Edad	Edad cronológica del paciente del momento de presentación de signos y síntomas al momento de diagnóstico.	Años	Continua	Prueba de T de Student o ANOVA Númerico (Años)
Tiempo del inicio de los síntomas al diagnostico	Periodo de tiempo transcurrido del inicio de signos y síntomas al diagnóstico.	Meses	Continua	Prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis Númerico (Meses)
Antecedente de enfermedad autoinmune sistémica.	Antecedente de ser conocido con enfermedad autoinmune sistémica (Lupus eritematosos sistémico, Síndrome de Sjögren, Artritis reumatoide, distiroidismo)	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Prueba Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher Sí o No
Síntomas sensitivos	Presencia de parestesias, o dolor en extremidades, tronco, cara o cuello, desde el inicio de los signos y síntomas al diagnostico	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher Si o No
Afección de Nervios de Cráneo.	Presencia de alteraciones en los Nervios de cráneo: VII bilateral o unilateral, Nervios oculares y nervios bulbares.	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher Si o no
Puntaje 1 en la escala de Hughes	Síntomas menores, el paciente puede	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher

	deambular y correr			Si o no
Puntaje 2 en la escala de Hughes	El paciente puede deambular más de 5 metro de manera independiente pero no puede correr	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher Si o no
Puntaje 3 en la escala de Hughes	El paciente puede deambular, pero con ayuda (bastón, andadera)	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher Si o no
Puntaje 4 en la escala de Hughes	Paciente no puede deambular, confinado a silla de ruedas o cama	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher Si o no
Puntaje 5 en la escala de Hughes	Paciente que requiere de Ventilación mecánica Invasiva	Dicotómica (presente o ausentes)	Nominal	Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher Si o no
Puntaje en la escala MRC score al ingreso	Puntaje obtenido al medir la fuerza muscular en los siguientes músculos bilateral: deltoides, bíceps braquial, extensor de la mano, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior. Escala es de 0 a 60 puntos	Puntaje	Continua	Prueba de T de Student o ANOVA 0 a 60 pts.
Fenotipo típico	Paciente con presentación clínica típica de sensitivo-motora simétrica o inicio subagudo (<2 meses)	Dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Si o No
Fenotipo atípico	Paciente con fenotipo clínico: presentación focal, presentación asimétrica, presentación de predominio	Dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Si o No

	motor, presentación de predominio distal, presentación de predominio sensitivo.			
Otro fenotipo	Paciente con signos y síntomas de PCID que además presenten ataxia y/o temblor.	Dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Si o No
Bloqueo de conducción nerviosa	Caída de amplitud de más del 30 o 50% del PAMC proximal en comparación al distal en nervios motores (mediano, cubital, tibial, y peroneo)	Dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada. Regresión logística binaria Si o No
PAMC distal <20%	Amplitudes ≤ 1 mV en nervios motores (mediano, cubital, peroneo o tibial)	dicotómico (presente o ausentes)	Nominal	Prueba de Chi cuadrada. Si o No

3. PLAN ESTADÍSTICO

e. Descriptivo

A través de una cohorte ambispectiva (enero 2016 a diciembre 2020) de pacientes diagnosticados con PDIC definitiva a través de criterios europeos (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010) ,en la clínica de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, los pacientes tratados con esteroide (prednisona, metilprednisona, dexametasona) que contaran con seguimiento mínimo de 24 meses fueron incluidos. De los pacientes incluidos se obtuvieron sus características clínicas: edad, sexo, puntaje en la escala Hughes al diagnóstico, puntaje en la escala MRC al diagnóstico, afección de nervios de cráneo, síntomas sensitivos, alteraciones en reflejos de estiramiento muscular, disociación albumino/citológica, proteínas en LCR (mgs/dl), requerimiento de tratamiento con inmunoglobulina o recambios plasmáticos durante el seguimiento, dosis de inicio de prednisona, ahorrador de esteroide (azatioprina, ciclofosmida, metotrexate, micofenalato).

Los pacientes al momento del diagnóstico se clasificarán en fenotipos clínicos: típico (sensitivo-motora o inicio subagudo) o fenotipo atípico (asimétrico, focal, de predominio distal, de predominio motor o de predominio sensitivo), otro fenotipo (ataxia y/o temblor) (Bunchoten, 2019).

En los periodos de tiempo de seguimiento 6, 12, 18 y 24 meses se obtendrán los siguientes datos para valorar respuesta funcional al tratamiento: dosis de prednisona (mgs), puntaje en el MRC score, marcha independiente (Hughes ≤ 2), presencia de recaída de funcionalidad (aumento de al menos 1 punto en la escala de Hughes). Al final de seguimiento (24 meses) los pacientes se clasificarán de acuerdo a la respuesta clínica funcional a tratamiento en: remisión, enfermedad activa estable, mejoramiento y enfermedad activa inestable (Gorson, 2010).

El estudio neurofisiológico en los pacientes PDIC consta de los siguientes nervios motores: nervio mediano bilateral de cuatro puntos (muñeca, codo, axila y punto de Erb), nervio cubital bilateral de dos puntos (muñeca y codo), nervio tibial bilateral de dos puntos y nervio peroneo bilateral de dos puntos; así como registros de nervios sensitivos mediano, cubital y sural por método anterógrado. De cada nervio motor se obtendrá latencia distal (ms), velocidad de conducción nerviosa (m/s), potencial de acción muscular compuesto (PAMC) distal y proximal (mV); además de la onda F de los nervios motores (mediano, cubital, tibial y peroneo) se obtendrá: persistencia (%) y latencia promedio (ms).

Utilizamos la definición de nervio motor con PAMC distal bajo, a la amplitud (mV) $< 20\%$ del límite normal inferior sin presencia de bloqueo parcial o completo en el nervio estudiado, en relación con valores normales de nuestra población. Utilizamos la definición de presencia de bloqueo tanto parcial como completo parcial a la caída de amplitud de 30% entre el PAMC d/PAMC p o bloqueo completo a la disminución de amplitud de 50% del PAMCd/PAMCp, por criterios europeos (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010).

Los pacientes con pobre respuesta clínica funcional a esteroide (pacientes que a dos años de seguimiento no estén clasificados en remisión o enfermedad activa estable, estén clasificados en enfermedad activa inestable, o que requirieron de cambio de terapéutica (ciclofosfamida, rituximab o inmunoglobulina) por mala respuesta a cualquier momento de seguimiento), serán incluidos en un análisis univariado y multivariado de variables clínicas, paraclínicas y electrofisiológicas en búsqueda de factores de pobre respuesta a esteroide.

Para el análisis descriptivo se determinará la distribución de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las variables se describirán en medias, desviación estándar (DE) o medianas y rango intercuartílico según su distribución.

f. Analítico (inferencial)

Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentajes. Para buscar diferencias entre grupos se utilizará: prueba χ^2 y exacta de Fisher para variables categóricas, prueba T de Student o ANOVA para comparar medias, y para comparar variables continuas no paramétricas prueba U Mann-Whitney o Kruskal Wallis. Un valor de $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

Se realizará un análisis univariado y multivariado a través de una regresión logística binaria para identificar factores clínicos, paraclínicos y electrofisiológicos de riesgo de pobre respuesta clínica funcional a esteroide siguiendo el consenso

TRIPOD para desarrollar un modelo predictivo. La selección de las variables será a través de la experiencia de los investigadores y la revisión de la literatura. Evaluaremos la bondad de ajuste del modelo con la prueba de Hosmer-Lemeshow y el rendimiento del modelo será evaluado a través de análisis de Área Bajo la Curva (AUC). La significancia estadística será evaluada al nivel 0.05. Los resultados serán reportados como odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%).

g. Paquetería utilizada

Todos los análisis estadísticos serán realizados a través del programa estadístico SPSS versión 22.

4. METODOLOGÍA

A través de una cohorte ambispectiva (enero 2016 a diciembre 2020) de pacientes diagnosticados con PDIC definitiva a través de criterios europeos (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010), en la clínica de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, los pacientes tratados con esteroide (prednisona, metilprednisolona, dexametasona) que contaran con seguimiento mínimo de 24 meses fueron incluidos. De los pacientes incluidos basados en el expediente físico y electrónico se obtendrán sus características clínicas: edad, sexo, puntaje en la escala Hughes al diagnóstico, puntaje en la escala MRC al diagnóstico, afección de nervios de cráneo, síntomas sensitivos, alteraciones en reflejos de estiramiento muscular, disociación albumino/citológica, proteínas en LCR (mg/dl), requerimiento de tratamiento con inmunoglobulina o recambios plasmáticos durante el seguimiento, dosis de inicio de prednisona, ahorrador de esteroide (azatioprina, ciclofosmida, metotrexate, micofenolato).

Los pacientes en base a lo reportado en el expediente físico y electrónico al momento del diagnóstico se clasificarán en fenotipos clínicos: típico (sensitivo-motora o inicio subagudo) o fenotipo atípico (asimétrico, focal, de predominio distal, de predominio motor o de predominio sensitivo), otro fenotipo (ataxia y/o temblor) (Bunchoten, 2019).

Acorde con el expediente físico y electrónico se obtendrán en los periodos de tiempo de seguimiento 6, 12, 18 y 24 meses los siguientes datos para valorar respuesta funcional al tratamiento: dosis de prednisona (mgs), puntaje en el MRC score, marcha independiente (Hughes ≤ 2), presencia de recaída de funcionalidad (aumento de al menos 1 punto en la escala de Hughes). Al final de seguimiento (24 meses) los pacientes se clasificarán de acuerdo a la respuesta clínica funcional a tratamiento en: remisión, enfermedad activa estable, mejoramiento y enfermedad activa inestable (Gorson, 2010).

Para el análisis de los hallazgos neurofisiológicos. El estudio neurofisiológico en los pacientes PDIC consta de los siguientes nervios motores: nervio mediano bilateral de cuatro puntos (muñeca, codo, axila y punto de Erb), nervio cubital

bilateral de dos puntos (muñeca y codo), nervio tibial bilateral de dos puntos y nervio peroneo bilateral de dos puntos; así como registros de nervios sensitivos mediano, cubital y sural por método anterógrado. De cada nervio motor se obtendrá latencia distal (ms), velocidad de conducción nerviosa (m/s), potencial de acción muscular compuesto (PAMC) distal y proximal (mV); además de la onda F de los nervios motores (mediano, cubital, tibial y peroneo) se obtendrá: persistencia (%) y latencia promedio (ms), todos estos datos serán obtenidos del primer estudio neurofisiológico reportado en el expediente.

Utilizamos la definición de nervio motor con PAMC distal bajo, a la amplitud (mV) <20% del límite normal inferior sin presencia de bloqueo parcial o completo en el nervio estudiado, en relación con valores normales de nuestra población. Utilizamos la definición de presencia de bloqueo tanto parcial como completo parcial a la caída de amplitud de 30% entre el PAMC d/PAMC p o bloqueo completo a la disminución de amplitud de 50% del PAMCd/PAMCp, por criterios europeos (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010)

Los pacientes con pobre respuesta clínica funcional a esteroide (pacientes que a dos años de seguimiento no estén clasificados en remisión o enfermedad activa estable, estén clasificados en enfermedad activa inestable, o que requirieron de cambio de terapéutica (ciclofosfamida, rituximab o inmunoglobulina) por mala respuesta en cualquier momento de seguimiento, serán incluidos en un análisis univariado y multivariado de variables clínicas, paraclínicas y electrofisiológicas en búsqueda de factores de pobre respuesta a esteroide.

Se concentrarán cada uno de los datos ya mencionados anteriormente en una base de datos utilizado en el programa SPSS 22.0 para el posterior análisis de resultados y determinación de las conclusiones.

VIII. RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes, 55.3% género masculino con edad 46 ± 15 años. El principal comórbido reportado fue diabetes mellitus 19.1%. El tiempo de retraso del diagnóstico desde el inicio de los síntomas (mediana) fue de 6 (RIQ 2-12) meses, MRC score al diagnóstico de 29.3 ± 21.9 puntos, escala de Hughes al diagnóstico mediana 3 (RIQ 3-4) puntos; 12.8% presento afección de nervios de cráneo, solo el 17% preservaba la marcha independiente al momento del diagnóstico. Los subtipos clínicos más frecuentes fueron sensitivomotora 40%, seguido de CIDP de inicio agudo 30%. El 90.9% de los pacientes presento disociación proteico-citológica al diagnóstico, con niveles de proteínas en LCR de 124 (RIQ 60-245) mg/dl. Al diagnóstico 29.8% de los pacientes fueron tratados solo con prednisona, 46.9% con prednisona+bolos de metilprednisolona y 21.3% con prednisona + PE o IgG. El resto de las características clínicas se resumen en la tabla 1.

La frecuencia de CIDP con variantes atípicas fue de 21.2%, los cuales presentaban un retraso en el diagnóstico de manera significativa en comparación con variantes típicas (5 RIQ 2-18 vs 10.5 RIQ 8-24 meses, valor de $p = 0.002$). Además, el 80% de los pacientes con CIDP atípica presento disociación albuminocitologica, con niveles de proteínas de, pero que al compararlos no variante

atípicas no hubo diferencia significativa (152 RIQ50-250 vs 106 RIQ 67.75-177 mgs valor de $p=0.819$).

Al analizar características clínicas entre pacientes con buena respuesta clínicas vs con pobre respuesta clínica a esteroide a tres meses, encontramos diferencias significativas en el tiempo de retraso de diagnóstico y en las variantes atípicas. Tabla 2.

Treinta y dos pacientes contaban con seguimiento de 24 meses, de estos 14 pacientes presentaron recaída de los síntomas, en el mes (mediana) 18 (RIQ 3-18) de seguimiento. En el seguimiento hasta 24 meses encontramos buena respuesta clínica en disminución de dosis de esteroide, mejoramiento en el puntaje de la escala de Hughes (figura 1), puntaje en MRC score (Figura 2) y marcha independiente. Tabla 3.

Veintidós pacientes, además de tratamiento con prednisona, fueron tratados con ahorradores de esteroide (21 con azatioprina 1-2mgsKg y 1 paciente con 9 bolos de ciclofosfamida de 1 gramo mensual).

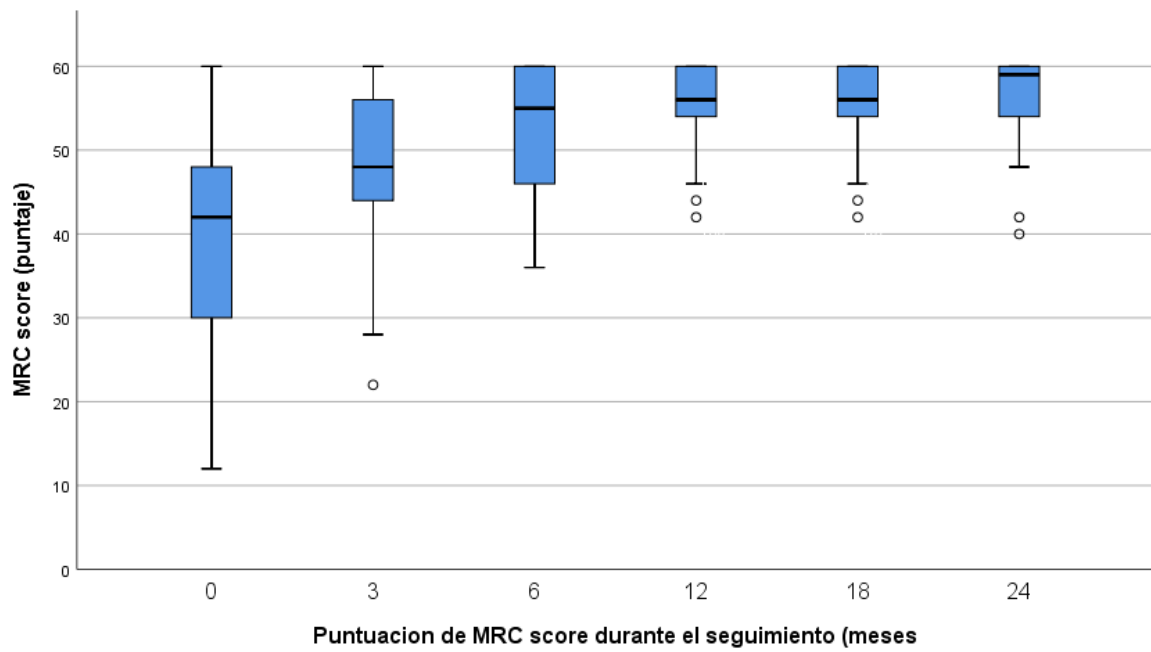
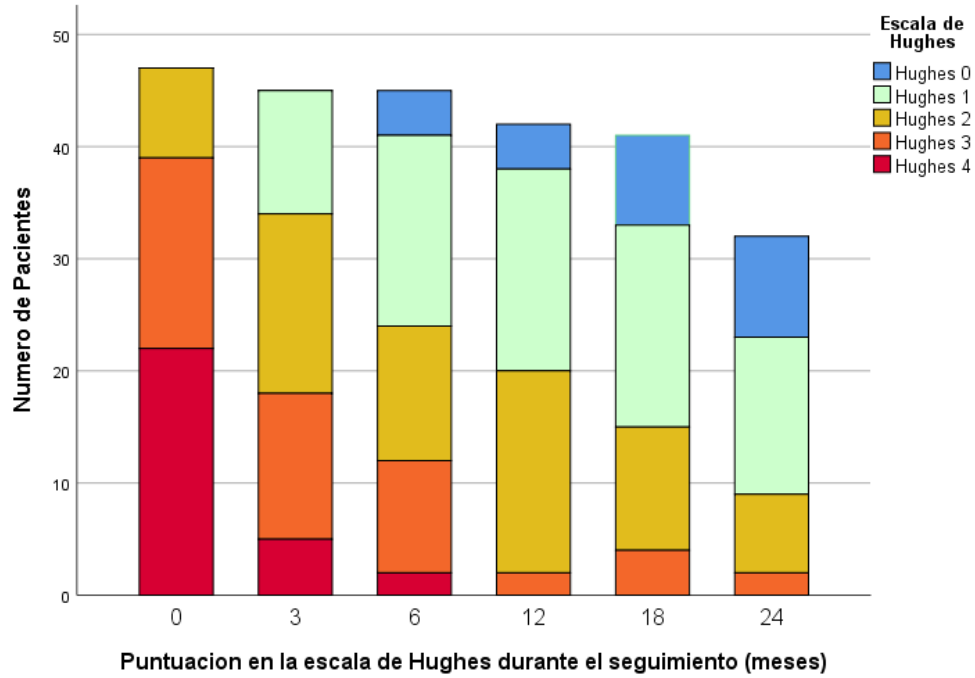
Efectos adversos al esteroide se reportaron en 19 pacientes (40.4%), los principales efectos adversos fueron: aumento de peso/obesidad 23.4%, síndrome de Cushing iatrogénico 12.7%, hiperglucemia 14.8%, ansiedad 6.3%, gastritis 4.2%, glaucoma 2.1%.

Tablas y gráficos:

Tabla1.-Características clínicas de la población	
	N=47
Edad (años), media (DS)	46±15
Hombre, n (%)	26(55.3)
Comórbidos:	
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	5(10.6)
Diabetes mellitus, n (%).	9(19.1)
Enf. Autoinmune sistémica, n (%).	2(4.3)
Tiempo de evolución al diagnóstico (meses), mediana (RIQ).	6(2-12)
MRC score al diagnóstico, media (DS).	29.3±21.9
Escala Hughes al diagnóstico (RIQ).	3 (3-4)
Afección de nervios de cráneo, n (%).	6(12.8)
Facial, n (%).	4(8.5)
Bulbares, n (%).	4(8.5)
Subtipos típicos de CIDP:	
Sensitivomotora, n (%).	27(57.4)

CIDP Aguda, n (%).	10(21.3)
Subtipos atípicos de CIDP:	
Predominio distal, n (%).	4(8.5)
Asimétrica, n (%).	2(4.2)
Ataxia-Temblor, n (%).	2(4.2)
Predominio sensitivo n (%).	2(4.2)
Disociación albumino/citológica, n (%)	40/44(90.9)
Proteínas (mg/dl), Mediana (RIQ)	124(60-245)
Tratamiento al diagnóstico:	
Prednisona, n (%)	14 (29.8)
Prednisona + BM, n (%)	22 (46.9)
Prednisona + PE o IgG, n (%)	10 (21.3)
Ahorrador de esteroide (Azatioprina, ciclofosfamida), n (%)	22 (46.8)
Tiempo de inicio de ahorrador de esteroide, meses (RIQ)	9(1-18)

Tabla2.-Respuesta clínica durante el seguimiento							
	Ingreso	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Valor de <i>p</i>
Puntuación en la escala Hughes, mediana (RIQ)	3(2.25-4)	2(1.25-3)	2(1-2)	1.5(1-2)	1(1-2)	1 (0-2)	<0.001
Puntuación en MRC score, promedio, DE.	39.5±12	47.7±9.5	50.5±11.5	54.9±5.1	55.1±5.7	56.3±5.1	<0.001
Marcha Independiente n (%).	8/47(17%)	27/45(60%)	34/45(75.6%)	39/42(92.9%)	37/41(90.2%)	30/32(93.8%)	<0.001
Prednisona (mgs), mediana (RIQ).	50(32.5-50)	40(20-40)	30(20-40)	10(5-20)	5(0-10)	1(0-5)	<0.001



IX. DISCUSIÓN

La CIDP es la polineuropatía inflamatoria más frecuente en el mundo con incidencia de 0.33 casos por 100,000 habitantes y prevalencia de 2.81 casos por 100,000 habitantes (9). Afecta tanto hombre como mujeres, algunos reportes mencionan una relación H/M 2:1, el rango de edad de presentación es entre 30-60 años (2,10).

El comórbido más frecuente en nuestra población con CIDP, fue diabetes mellitus. Actualmente existe controversia acerca de la asociación de diabetes mellitus y CIDP. Estudios epidemiológicos reportan que la CIDP es nueve veces más frecuente en pacientes con diabetes mellitus, así como se ha observado que poblaciones con CIDP 9% presentan diabetes mellitus, en nuestra población fue mayor la frecuencia (19.1%), talvez esto sea explicado por la condición general de la población mexicana con problemas de salud de factores de riesgo cardiovasculares (11,12). La afección de nervios de cráneo es poco frecuente en pacientes con CIDP, siendo el VII nervio cráneo el más frecuente afectado reportado, nuestra serie es similar (2).

El CIDP de inicio agudo se presenta en el 18% de los pacientes con CIDP, siendo un reto diagnóstico para diferenciarlo de síndrome de Guillain-Barre en su variante desmielinizante (AIDP), en nuestra serie fue similar la frecuencia (13). La ausencia de afección de nervios de cráneo, no progresión a ventilación son datos clínicos que apoyan CIDP de inicio agudo, en nuestra población 2 pacientes (20%) presentaron afección de nervios de cráneo y ninguno requirió de ventilación (14,15). Las variantes clínicas atípica de CIDP se presentan en el 49% de los casos, en nuestra serie fue de 21.2% (3). Algunas formas atípicas como ataxia-temblor es debido a anticuerpos de clase IgG4 dirigidos contra la neurofascina 155, contactina-1 y proteínas asociada a contactina-1 (CASPR1), una debilidad de nuestro estudio es que no contamos con estudio de anticuerpos específicos en CIDP atípicas (16). Otra variante atípica es la motora pura, la cual es importante reconocerla porque esta variante responde mejor a inmunoglobulina, en nuestra serie no hubo pacientes con esta variante (1). Los pacientes con alguna variante atípica presentan retraso en el diagnóstico en comparación a variantes típicas, en nuestra población fue similar (17). Además, en CIDP atípico, se reporta que es raro encontrar disociación albumino citológica, en nuestra población difiere a lo reportado (2).

El tratamiento de la CIDP está muy bien establecido, tanto la terapia con esteroides como inmunoglobulina están indicados como tratamientos iniciales y de mantenimiento (6). No se han descrito factores de buena respuesta para alguna de las terapias en particular (1). La decisión iniciar y continuar alguna de las terapias queda a criterio de médico tratante, tomando en cuenta la solvencia de costos por los pacientes. En países de primer mundo se tiene mayor acceso a inmunoglobulina, en México como en la mayoría de los países de Latinoamérica esta terapia no es de fácil acceso para los pacientes, por lo que el tratamiento con esteroide en la mayoría de las veces es la elección

La CIDP clásicamente se define como polineuropatía crónica inflamatoria con respuesta a esteroide (2). Se han utilizado diferentes tratamientos de esteroides y a diferentes esquemas, como metilprednisolona en bolos intravenoso de 500-1000mgs por cinco días cada mes, dexametasona 40mgs vía oral cada día por cuatro días cada mes y prednisona 1-2mgs diariamente con descenso gradual, sin haber diferencias en la respuesta clínica con los diferentes esquemas (18). En nuestra experiencia, iniciamos tratamiento con prednisona a 50mgs como dosis estándar en todos los pacientes, con descenso gradual cada mes previo a valoración clínica, para evitar efectos secundarios a dosis mayores. Efectos adversos al tratamiento a prednisona se reportó en el 40.4% de la población, siendo aumento de peso/obesidad el efecto adverso más frecuente.

Varias escalas se han utilizado para valorar la respuesta clínica a los tratamientos, así como el tiempo en que se deben aplicar para valorar si los pacientes son respondedores al tratamiento, en pacientes con CIDP. Un estudio retrospectivo utilizó la escala Rankin, considerando disminución de un punto en la escala a los 28 (22-35) días de tratamiento, reportando que el 60% de los pacientes son respondedores a esteroide (19). En otros estudios como los ensayos clínicos con inmunoglobulina utilizan la escala INCAT, observando respuesta a tratamiento desde las semanas 6-9 desde el inicio de tratamiento. (20). Nosotros decidimos utilizar la escala Hughes como lo reportado en otros estudios (21). En nuestra población observamos el 63% presentó mejoría clínica (disminución de al menos un punto en la escala de Hughes) a los tres meses desde el inicio de tratamiento. Interesantemente no observamos diferencia significativa entre los pacientes que recibieron esteroide + inmunoterapia (IgG o PE) al diagnóstico. El retraso en el diagnóstico de CIDP implica retrasar el inicio de inmunoterapia para disminuir el daño al nervio periférico. Un estudio previo menciona que los pacientes con retraso >5 meses presentan mayor debilidad en la fuerza muscular y mayor discapacidad al momento del diagnóstico, además de menor control de la enfermedad a corto y largo plazo (22). En nuestra población observamos datos similares, los pacientes que no presentaron respuesta clínica a 3 meses, tenían un retraso de ≥ 6 meses.

Los esteroides, al igual que la inmunoglobulina, ha demostrado eficacia en el tratamiento de CIDP a corto y largo plazo. Nuestro estudio demuestra datos significativos en el mejoramiento y mantenimiento del control de la enfermedad a 2 años de seguimiento. 87% de los pacientes al diagnóstico habían perdido la marcha independiente, posterior al inicio del esteroide observamos el incremento de porcentaje de pacientes que recuperaron la marcha independiente, solo 6.3% continuaban sin marcha independiente al año de seguimiento (21). Se reporta que los pacientes con CIDP posterior de haber recibido tratamiento con prednisona, el 50% presentan recaída de los síntomas durante el seguimiento a los (mediana) 11 meses (5-63) meses, nuestra población presenta datos similares (23).

El uso de otros tratamientos ahorradores de esteroide es controversial. El ahorrador de esteroide que se recomienda es azatioprina (2). Nuestra decisión es iniciar tratamiento solo con prednisona, en los casos donde se necesita un descenso más rápido del esteroide como es el caso de los pacientes con diabetes mellitus o

en lo que presentan efectos secundarios tempranamente, es cuando introducimos al tratamiento ahorrador de esteroide, el 44.6% de nuestra población recibió azatioprina. Un paciente que presentaba una variante atípica (ataxia-temblor) fue tratado inicialmente con inmunoglobulina y prednisona, recibió tratamiento con ciclofosfamida completando 9 bolos de 1 gramo, con esta terapia el paciente presento buena respuesta, como lo ya reportado (24).

X. CONCLUSIONES

La terapia con esteroides es una opción adecuada en pacientes con PDIC en países de bajos ingresos. El retraso en el diagnóstico y las variantes atípicas son características relacionadas con una mala respuesta clínica al tratamiento con prednisona. Este estudio proporciona antecedentes para futuros estudios prospectivos en Latinoamérica.

XI. REFERENCIAS.

- 1.- Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol.* 2019 Aug;18(8):784-794. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9. Epub 2019 May 7. PMID: 31076244.
- 2.- Dalakas MC; Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol.* 2011 Aug 16;7(9):507-17. doi: 10.1038/nrneurol.2011.121.
- 3.- Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, Benedetti L, Mazzeo A, Marfia GA, Cortese A, Fierro B, Jann S, Beghi E, Clerici AM, Carpo M, Schenone A, Luigetti M, Lauria G, Antonini G, Rosso T, Siciliano G, Cavaletti G, Liberatore G, Santoro L, Peci E, Tronci S, Ruiz M, Cotti Piccinelli S, Toscano A, Mataluni G, Piccolo L, Cosentino G, Sabatelli M, Nobile-Orazio E; Italian CIDP Database study group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment

response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Feb;90(2):125-132. doi: 10.1136/jnnp-2018-318714.

4.- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Mar;15(1):1-9. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Dec;15(4):373.

5.-IRM y USG

6.- Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 29;11(11):CD002062. doi: 10.1002/14651858.CD002062.pub4.

7.- van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, Gallia F, Nikolic A, Wieske L, Verhamme C, van Schaik IN, Nobile-Orazio E, Basta I, Eftimov F. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol*. 2018 Sep;265(9):2052-2059. doi: 10.1007/s00415-018-8948-y.

8.- Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978 Oct 7;2(8093):750-3.

9.- Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3-4):161-172. doi: 10.1159/000494291.

10.- Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014;21:28–33.

- 11.- Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, Hartung HP, Malik RA. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes - diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2017 Oct;13(10):599-611. doi: 10.1038/nrneurol.2017.123.
- 12.- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009 Jul 7;73(1):39-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aaea47.
- 13.- Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Ayrignac X, Musset L, Fournier E, Léger JM, Bouche P. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Mar;15(1):50-6. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00251.x.
- 14.-Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Sep;90(9):981-987. doi: 10.1136/jnnp-2019-320314.
- 15.-Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1680-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e07d14.
- 16.- Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Querol L. Autoantibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2019 Oct;32(5):651-657. doi: 10.1097/WCO.0000000000000725.
- 17.- Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Oct;86(10):1054-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308452. Epub 2014 Nov 25.

18.- van Lierloo GGA, Peric S, Doneddu PE, Gallia F, Nikolic A, Wieske L, Verhamme C, van Schaik IN, Nobile-Orazio E, Basta I, Eftimov F. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol.* 2018 Sep;265(9):2052-2059. doi: 10.1007/s00415-018-8948-y. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29968199; PMCID: PMC6132640.

19.- Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Matà S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E; Italian Network for CIDP Register. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2010 Feb;17(2):289-94. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02802.x.

20.- Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Merkies IS, van Doorn PA; IGIV-C CIDP Efficacy (ICE) Study Group. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 2010 Jul;67(7):802-7. doi: 10.1001/archneurol.2010.105.

21.- Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Jan;77(1):66-70. doi: 10.1136/jnnp.2005.065441.

22.-Bunschoten C, Blomkwist-Markens PH, Horemans A, van Doorn PA, Jacobs BC. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2019 Sep;24(3):253-259. doi: 10.1111/jns.12344.

23.- Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN; PREDICT. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology.* 2012 Apr 3;78(14):1079-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8f84.

24.- Gladstone DE, Prestrud AA, Brannagan TH 3rd. High-dose cyclophosphamide results in long-term disease remission with restoration of a normal quality of life in patients with severe refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2005 Mar;10(1):11-6. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10104.x.