

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO



MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

María Elisa Castellanos García

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Reumatología
Para obtener el grado de
Maestro en ciencias en Reumatología
Mayo 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: María Elisa Castellanos García

Carné Universitario No.: 100014935

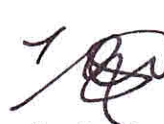
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Reumatología, el trabajo de tesis "**Manifestaciones neurológicas en lupus eritematoso sistémico.**"

Que fue asesorado: Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez


Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo 2014.

Guatemala, 07 de mayo de 2014


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo

Guatemala 11 de marzo de 2014

Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez
Docente Responsable
Maestría de Reumatología
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr.Herrera:

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado Manifestaciones Neurológicas en Lupus Eritematoso Sistémico correspondiente al estudiante María Elisa Castellanos García de la Maestría en Reumatología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez
Docente Responsable de la Maestría en Reumatología
Hospital Roosevelt
ASESOR



Guatemala 11 de marzo de 2014

Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez
Docente Responsable
Maestría de Reumatología
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Herrera:

Por este medio le informo que he sido REVISOR del trabajo de Investigación titulado Manifestaciones Neurológicas en Lupus Eritematoso Sistémico correspondiente al estudiante María Elisa Castellanos García de la Maestría en Reumatología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt
REVISOR

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	5
III. OBJETIVOS	24
IV. MATERIALES Y METODOS	25
V. RESULTADOS	32
VI. DISCUSION Y ANALISIS	43
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49
VIII. ANEXOS	56

RESUMEN

Introducción

Las manifestaciones neurológicas en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) constituyen un síndrome complejo, las causas y consecuencias de dicha afección cerebral no han sido dilucidadas en totalidad. Su incidencia clínica es aproximadamente de 25%, aunque se considera una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con LES. Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica y un correcto diagnóstico diferencial.

Objetivo

Caracterización clínica y demográfica de pacientes con LES con manifestaciones neurológicas. La relación con actividad y establecer diferencias entre grupos con y sin enfermedad neurológica.

Método

Estudio clínico descriptivo. Pacientes con diagnóstico de LES, que presentaron manifestaciones neurológicas establecidas por ACR 1999. Análisis estadístico; estadística descriptiva medias y desviaciones estándar, Correlación de Pearson y diferencias t student para variables cuantitativas, frecuencias, porcentajes y Chi cuadrado para variables cualitativas. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados

53 pacientes con LES fueron estudiados. El sexo femenino 98%, la media de edad 35.01 +/- 14.08 años. La media de manifestaciones neurológicas por paciente de 1.58 +/- 0.84. La frecuencia de los eventos cefalea (66%), polineuropatía (20%), trastorno convulsivo (18%), trastornos del estado de ánimo (18%). No se encontró correlación entre manifestaciones neurológicas y actividad clínica y/o serológica. El grupo con manifestaciones neurológicas fue comparado con un grupo control estableciendo diferencias en presentar manifestación neurológica al diagnóstico y uso de anticonvulsivantes ($p < 0.05$). Ciclofosfamida

intravenosa fue recibida por 47% de pacientes en promedio 7.9 pulsos.

Conclusiones

La manifestación neurológica que se presentó con mayor frecuencia fue a sistema nervioso central, cefalea y trastorno convulsivo y a sistema nervioso periférico polineuropatía, no se encontró correlación con actividad clínica y serológica de la enfermedad.

Palabras Claves Manifestaciones Neurológicas, Lupus Eritematoso Sistémico.

I. INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune con manifestaciones clínicas muy diversas, que va desde lo trivial hasta cuadros complejos que amenazan la vida. Su prevalencia tiene un rango amplio desde 6 a 150 por cada 100000 habitantes y depende de variables como el origen, la raza y el sexo, siendo 5 a 10 veces el riesgo más alto en mujeres, asiáticos y afrocaribeños. (1)

El compromiso del sistema nervioso cognitivo y psiquiátrico es referido como neurolupus y su incidencia es variable de 14 a 90% de acuerdo a si han desarrollado síntomas neurológicos o psiquiátricos y a las diferencias en la definición y criterios para designarlos. Autores sugieren que 50% de compromiso neuropsiquiátrico quizás sea el término medio para indicar el compromiso del mismo en el lupus. (1)

Los principales cambios neuropatológicos trombosis microvasculares con infartos en el territorio de pequeños vasos en córtex y tronco por cambios proliferativos no inflamatorios en células endoteliales. La Vasculitis inflamatoria es menos común y los infiltrados con cambios en las paredes de los pequeños vasos. Las manifestaciones focales incluidos los infartos son predominantemente causados por oclusión vascular, mientras que las manifestaciones difusas como las Neuropsiquiátricas parecen resultar de la acción de anticuerpos antineuronales. (2)

En principio en neurolupus los anticuerpos pueden mediar lesiones neurológicas en reacciones contra la neurona o endotelio. Los cambios pueden ser inducidos en la vasculatura cerebral por deposición de inmunocomplejos o activación del sistema de coagulación llevando a infartos. Estos mecanismos no son mutuamente exclusivos. Agregándose a estos, hay reconocidas anomalías de las citoquinas que juegan un papel preponderante en la cronificación de las lesiones, reacciones inmunomediadas y hormonas que pueden contribuir en suma a la patogénesis de las lesiones lúpicas. (1,2)

El Síndrome Neuropsiquiátrico en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un cuadro de múltiples presentaciones clínicas, que en la actualidad, las podemos definir en 19 tipos diferentes. Su incidencia clínica es aproximadamente de 25% en los pacientes con LES. Su diagnóstico se basa en una clara sospecha clínica, un correcto y eficiente diagnóstico diferencial, soporte imagenológico adecuado (Tomografía cerebral simple y contrastada, Resonancia Magnética y Angio-resonancia), el soporte inmunológico de Anticuerpos como el Anti- P ribosomal, Anticoagulante Lúpico y Anticardiolipinas. (4)

La referencia de clasificaciones propuestas por Kassan y Locksin en 1979 y de Singer et al de descripciones en Lupus Neuropsiquiátrico, hasta la realizada por el Colegio Americano de Reumatología en 1989 que definía dos manifestaciones neurológicas: convulsiones y psicosis. Pero no es hasta 1999 que el Colegio Americano de Reumatología conforma en Massachussets la reunión del comité de Nomenclatura sobre Lupus Neuropsiquiátrico y define una lista de 19 síndromes sobre esta enfermedad. A pesar de esto, la definición descrita por Kassan y Lockshin en 1979, para enunciar como alteración neuropsiquiátrica: "a un cambio significativo o inequívoco en la función neurológica o psiquiátrica de base, identificado por la historia o el examen físico," sigue siendo una descripción muy completa. (4)

No existe un signo único característico o patognomónico de este síndrome o peor aún un método diagnóstico que de un perfil de especificidad. Se ha reconocido la relación de ciertos anticuerpos, citoquinas y fenómenos inmunoquímicos en el síndrome NS-LES. Así, la determinación de Ac. antifosfolipídicos, marcadores altamente relacionados con los eventos trombóticos en el estudio clínico, es fundamental. Se ha relacionado elevaciones de prolactina e Interleucina 6 (IL-6) en pacientes con síndrome NS-LES. El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) que se espera en este síndrome, debe poseer un patrón inflamatorio sin evidencia serológica de infección. y el electroencefalograma (EEG) es fundamental para un correcto diagnóstico diferencial relacionado. (6)

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) constituye un síndrome complejo que puede abarcar diferentes órganos y sistemas, entre ellos el sistema nervioso. Sin embargo, las consecuencias neuropsicológicas que se derivan de dicha posible afectación cerebral no han sido siempre reconocidas y dotadas de la importancia que merecen. (2)

Aunque la investigación dedicada a estudiar las alteraciones neuropsicológicas en esta enfermedad autoinmune surge en los años 80, no es hasta 1999 cuando la Asociación Americana de Reumatología reconoce la afectación cognitiva como signo de implicación cerebral en el Lupus (ACR Committee on Neuropsychiatric Lupus nomenclature, 1999). Es entonces cuando se incluyen las alteraciones neuropsicológicas como un síntoma más, junto a otros, del llamado "Lupus Neuropsiquiátrico" (NPLES). Además se encargan de consensuar criterios de evaluación e interpretación del deterioro, con el fin de asumir un criterio común que hiciera posible la comparación entre las diferentes investigaciones que se han venido sucediendo. (2)

A partir de entonces, numerosas son las investigaciones que se han ocupado de este tema, evolucionando progresivamente las cuestiones investigadas en relación al deterioro cognitivo en LES. Las primeras investigaciones se ocuparon de investigar si existía un patrón característico de deterioro y de determinar su prevalencia. Aunque todavía no existe consenso a este respecto debido a multitud de aspectos metodológicos, actualmente existe un rango de deterioro que fluctúa en función de presentar o no otras afectaciones neuropsiquiátricas. Progresivamente, los estudios se han ido ocupando de los mecanismos causales de dicho deterioro, apuntando entre las diversas causas la implicación de diferentes anticuerpos como mediadores del daño cognitivo en LES. Los resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen, con el fin de determinar qué instrumento podría ser el más apropiado para detectar la afectación cerebral en esta compleja enfermedad (4).

Estudios en Guatemala en el reporte realizado de 50 años de investigación por Herrera Méndez, se reportan 2 estudios que presentan caracterización neuropsiquiátrica, estableciendo 8.10% a desorden neurológico, convulsiones 2.76 y psicosis 5.83. La primera evidencia de esta afección fue la caracterización clínica de 43 pacientes en 1981 por Dres. Valladares, Briones y Samayoa donde las manifestaciones fueron depresión 40%, convulsiones 16%, pérdida del conocimiento 12%, psicosis 8% y meningitis 8%, luego en 1994 Dres. García, Beber, Cáceres y Samayoa, en la caracterización de manifestaciones psiquiátricas en revisión de 181 casos encontrando delirio 51.7%, trastornos afectivos 41,4%, trastornos esquizoides 6.9% (61). Considerando escasos los estudios de manifestaciones neurológicas en LES.

Por todas estas razones, este estudio pretende hacer una caracterización de las manifestaciones neurológicas más comunes y estos aspectos serán estudiados en la población que asiste a la consulta externa de la unidad de Reumatología, ya que no existen datos.

La extrapolación de datos obtenidos en otras poblaciones no es posible por dos razones, por un lado por las propias características de la enfermedad, que presenta diferencias étnicas, y por otra, el hecho de que la extrapolación de resultados obtenidos mediante exploración neuropsicológica no es recomendable por el efecto cultural inherente de las pruebas.

Sin embargo, la controversia acerca de la prevalencia total de estas alteraciones, e incluso sobre que dominios cognitivos conforman el patrón típico de deterioro en este tipo de pacientes, sigue sin resolverse. Esto puede deberse a varios factores: Los propios procesos patogénicos de la enfermedad, aún desconocidos, postulándose que pueden ser de diversa índole. Variedad de metodologías de investigación. Variedad de criterios de daño cognitivo y pruebas utilizadas para detectarlo.

II. ANTECEDENTES

La afección del sistema nervioso es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con lupus eritematoso y uno de los aspectos menos entendidos de la enfermedad. El tratamiento de estas manifestaciones continúa representando un reto terapéutico, aún no está definido cuál es el medicamento ideal y cuál debe ser la duración del tratamiento. (1)

Uno de los problemas consiste en intentar tratar todas las manifestaciones neurológicas de la misma manera, ya que es probable que correspondan a subgrupos con diferente etiopatogenia. Algunas de ellas pueden deberse a inflamación, otras a vasculopatía y otras a trombosis, por lo que los enfoques terapéuticos deberían ser distintos. (1)

En los últimos años el tratamiento se ha centrado en la gravedad de las manifestaciones y ha incluido antidepresivos, antipsicóticos y glucocorticoides. El tratamiento inmunodepresor se ha empleado en manifestaciones graves y los regímenes terapéuticos incluyen metilprednisolona intravenosa, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, inmunoglobulinas, metotrexate intratecal y anticuerpos monoclonales. Con el descubrimiento del síndrome antifosfolipídico se ha hecho evidente la necesidad de anticoagulación en un buen porcentaje de casos. (1)

El compromiso neuropsiquiátrico en LES puede detectarse hasta en un 66% de los casos. Los cuadros clínicos son variados y pueden abarcar un amplio espectro de manifestaciones. (2)

La manifestación más común es la alteración mental debida a síndromes orgánicos, con psicosis franca o a disfunción cognitiva de grado variable, a veces difícil de detectar, que pueden pasar desapercibidos. La afección del sistema nervioso central (SNC) puede ser secundaria a enfermedad vascular oclusiva no inflamatoria, auto anticuerpos, meningitis aséptica, infección o vasculitis. (2, 3)

Las vasculitis como causa de lupus neuropsiquiátrico se ha informado en 10%. La afección más frecuente es de las arterias pequeñas, si bien los vasos de gran calibre también se afectan, aunque en forma infrecuente. Las lesiones histológicas por vasculitis se relacionan con una vasculitis necrosante o vasculitis leucocitoclastica. (2)

Las manifestaciones clínicas neurológicas son inespecíficas, como cefalea, fiebre, rigidez de nuca, estupor y coma. Los defectos neurológicos focales se pueden manifestar como una enfermedad tromboembolia, hemorragia, infección o vasculitis. (2)

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es muy importante para excluir la presencia de infección. La celularidad, la proteinorraquia y las bandas oligoclonales no son indicadores específicos de vasculitis del SNC. (2)

Los estudios de imagen pueden indicar la presencia de lesión focal. La resonancia nuclear magnética muestra vasculopatía de pequeños vasos con lesiones periventriculares en la materia blanca en los pacientes con LES. La angi resonancia y la arteriografía son útiles en aquellos casos en los que existe afección de grandes vasos. La tomografía con emisión de positrones ha sido útil para demostrar la disminución del flujo sanguíneo en los pacientes con LES y vasculitis. (2)

En los pacientes con lupus neuropsiquiátrico se debe descartar la presencia de causas metabólicas e infecciosas antes de iniciar tratamiento con esteroides y citostáticos. (2)

Los corticoides constituyen el pilar fundamental para el tratamiento de las vasculitis del SNC y LES. Se deben administrar pulsos intravenosos de metilprednisolona para casos graves, además de pulsos de ciclofosfamida. También se han informado casos que han recibido tratamiento con gammaglobulina intravenosa. (2, 3, 4)

La mielitis transversa se caracteriza por la afección de un segmento de la médula espinal que se presenta en los pacientes con LES debido a trombosis o vasculitis. Se ha encontrado asociación entre mielitis transversa y los anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con LES. Los pacientes se presentan con hemiparesia y afección del esfínter urinario. El diagnóstico se confirma por resonancia magnética nuclear, que muestra un incremento de la señal T1y T2 en el segmento de la médula afectada. El tratamiento con pulsos de metilprednisolona en las fases tempranas de la mielitis transversa y los pulsos de ciclofosfamida han mostrado resultados satisfactorios. (5, 6, 7, 8, 9)

La neuropatía periférica se ha descrito en 10% de los pacientes con LES. El tipo de neuropatía es sensitivo motora, aunque la mononeuritis múltiple, la polirradiculopatía y la neuropatía autonómica también se han informado. (3)

La degeneración axonal con desmielinización es el hallazgo más común, pero se ha observado la vasculitis de los vasos perineurales. La electromiografía, así como la biopsia del nervio, son de utilidad para el diagnóstico de vasculitis. (8)

La evaluación de los pacientes con afectación del SNC es uno de los mayores retos en el manejo del LES. El problema más importante es la necesidad urgente de decidir si la afectación cerebral que un paciente presenta es orgánica o funcional y si es primaria o secundaria a otros eventos que acontecen en el curso de la enfermedad. Las características tan heterogéneas y la ausencia de criterios diagnósticos complican esta decisión. La historia clínica y la exploración son esenciales. La información sobre los medicamentos que está recibiendo y en especial aquellos que pueden producir alteraciones neuropsiquiátricas es fundamental, prestando especial interés en aquellos síntomas o signos que sugieran una infección o una alteración metabólica. (4)

Las complicaciones neurológicas del lupus pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso. Se ha documentado disfunción cognoscitiva, usualmente ligera, hasta en 30% de los pacientes con LES. No está relacionada consistentemente con otros signos de actividad de la enfermedad. La mayoría de

las manifestaciones graves del SNC parecen ser resultado de alteraciones vasculares. Aunque se han hallado anticuerpos antineuronales en el suero y líquido cefalorraquídeo en el 50% aproximadamente de los pacientes con afectación lúpica del SNC, su importancia patogénica no es segura. Otros fenómenos como trastornos del agua y los electrolitos, la hipoxia, la fiebre, la hipertensión arterial, convulsiones, la uremia, los efectos inducidos por drogas y la sepsis pueden a menudo contribuir a la disfunción neurológica.

La anomalía más común del SNC es la cicatrización microfocal asociada con cambios intimaes en las pequeñas arteriolas. Estas lesiones que en su mayoría están ubicadas en la sustancia blanca subcortical, se expresan raramente en forma individual, pero al agruparse probablemente son responsables de la encefalopatía relacionada con lupus. La arteritis de grandes vasos cerebrales con ataques cerebrovasculares o hemorragia intracraneal son relativamente infrecuentes.

El tromboembolismo asociado con anticuerpos antifosfolípidos es una causa importante de anomalías neurológicas. Como tales anticuerpos pueden ser detectados en el 20 al 30 % de todos los pacientes con LES, de los cuales sólo una fracción tiene complicaciones tromboembólicas, la contribución de este mecanismo, en relación con otros, es todavía insegura. La mayoría de las complicaciones mayores del SNC ocurren en pacientes que tienen enfermedad sistémica activa. Las convulsiones frecuentemente de tipo parcial complejo, son una excepción. La cefalea migrañosa atípica es común y puede estar asociada con trastornos visuales corticales.

Colectivamente y en varias combinaciones, estas manifestaciones neurológicas a menudo se conocen como "cerebritis lúpica", un término que debe ser abandonado, pues a los pacientes que se les da este diagnóstico pueden no ser examinados en busca de problemas individuales potencialmente tratables. El problema ha sido aclarado en cierta medida por la resonancia magnética nuclear (RMN). Los pacientes con manifestaciones neurológicas clínicamente difusas, ya sean causadas por isquemia microfocal o anomalías metabólicas, usualmente

presentan patrones normales o hallazgos no específicos en la RMN. La presencia de lesiones focales bien definidas generalmente indica anomalías vasculares graves, infección o eventos tromboembólicos. Estos últimos han sido asociados en algunos estudios con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Un examen del líquido cefalorraquídeo es útil para excluir la infección y fundamentar la enfermedad orgánica, pero los hallazgos son por otra parte no específicos y el líquido cefalorraquídeo puede ser normal en pacientes con enfermedad aguda.

Otras lesiones no comunes pero bien definidas del SNC incluyen mielopatía transversal, corea, y síndrome pseudotumor. Un número de medicamentos incluyendo los agentes antiinflamatorios no esteroideos, pueden causar meningitis aséptica en pacientes con lupus, aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual provocan esta complicación.

El tratamiento de muchas de las manifestaciones del SNC resulta más inseguro que el de la nefritis. Como se ha mencionado, es importante determinar si las anomalías metabólicas coincidentes, las convulsiones, la toxicidad medicamentosa o la depresión están presentes. Los hechos tromboembólicos relacionados con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos requieren anticoagulación. Las manifestaciones del SNC difusas que probablemente reflejan angiopatía primaria son comúnmente tratadas con dosis elevadas de glucocorticoides intravenosos u orales, pero la irregularidad en los resultados y las tasas elevadas de complicaciones, incluyendo infección, convulsiones y muerte, asociados con este tipo de tratamiento han incitado a la búsqueda de alternativas. La ciclofosfamida administrada en regímenes pulsados ha sido útil en ensayos recientes, pero varios de estos estudios incluyeron tratamientos con dosis relativamente elevadas de esteroides. (10)

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico (LES) incluyen los síndromes neurológicos del sistema nervioso central (SNC), periférico y autónomo, así como los síndromes psiquiátricos observados en los pacientes con LES, una vez que se han descartado otras causas de estos. (11)

Actualmente, las manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con LES continúan presentando dificultades importantes en el diagnóstico y en el tratamiento de estos pacientes. Estas dificultades se deben en parte a la ausencia de especificidad de estas manifestaciones, por lo que ante la aparición de una clínica neurológica en un paciente con LES se debe establecer el diagnóstico diferencial entre la propia enfermedad, una enfermedad infecciosa concomitante, la comorbilidad del paciente y el tratamiento administrado. En 1999 el ACR (American College of Rheumatology) formó un comité para crear una nomenclatura estándar de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, definió 19 síndromes clínicos para los que se desarrollaron criterios diagnósticos y adaptó la terminología de la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales a los síndromes neuropsiquiátricos del LES para incluir la disfunción cognitiva, el delirium (estado confusional agudo), el trastorno de ansiedad, el trastorno del humor y la psicosis. (11, 12)

Síndromes neuropsiquiátricos definidos por el American Collage of Rheumatology

Sistema nervioso central

- ✓ Meningitis aséptica
- ✓ Enfermedad cerebrovascular
- ✓ Síndrome desmielinizante
- ✓ Cefalea
- ✓ Alteración motriz
- ✓ Mielopatía
- ✓ Convulsiones
- ✓ Síndrome confusional agudo (delirium)
- ✓ Trastorno de ansiedad
- ✓ Disfunción cognitiva
- ✓ Alteraciones del humor
- ✓ Psicosis

Sistema nervioso periférico

- ✓ Síndrome de Guillain-Barre

- ✓ Neuropatía autonómica
- ✓ Mononeuropatía
- ✓ Miastenia gravis
- ✓ Neuropatía craneal
- ✓ Plexopatía
- ✓ Polineuropatía

Al utilizar la aproximación diagnóstica de la ACR de 1999 se ha observado que un 41% de todas las alteraciones de la esfera neuropsiquiátrica que se pueden ver en los pacientes con LES se debe a causas diferentes a la enfermedad de base. (13, 14)

Pruebas complementarias

- Pruebas de imagen
- Resonancia magnética cerebral

Se considera actualmente como el método de referencia para la evaluación de los pacientes con LES y afectación neurológica. Se pueden apreciar alteraciones en la resonancia magnética (RM) en el 19 al 70% de los pacientes con LES. (15)

Las imágenes potenciadas en T2, así como la FLAIR (attenuated inversion recovery technique 'técnica de recuperación inversa atenuada'), permiten la visualización de lesiones de alta intensidad. El líquido aparece blanco, por lo que las lesiones inflamatorias y el edema se aprecia claramente. La detección de anomalías por parte de la RM es más probable en aquellos síndromes que se presentan con afectación focal que en los que tienen afectación difusa (tan solo un 19% de las presentaciones difusas —incluidas convulsiones y psicosis— cursan con RM patológica). (16)

Las lesiones que se pueden observar en la RM son diversas; sin embargo, la presencia de pequeñas lesiones hiperintensas en regiones frontoparietales es muy frecuente. Las lesiones periventriculares se asocian particularmente al síndrome antifosfolípido. (17)

La diferenciación entre enfermedad activa y lesiones crónicas es difícil. Así, la presencia de lesiones con bordes mal delimitados e intensidad media en las imágenes potenciadas en T2, así como las lesiones que afectan a la sustancia gris, son indicativas de lesiones activas. El uso de gadolinio y la cuantificación de los valores potenciados en T2 (FLAIR) han demostrado ser útiles para definir las lesiones inflamatorias activas. (17, 18, 19)

Cambios en la Sustancia Blanca Cerebral y Deterioro Cognitivo

Estas lesiones clínicamente se han asociado con trastornos de la marcha, incontinencia urinaria, depresión y alteraciones cognitivas. Las técnicas modernas de neuroimagen, como la Resonancia Magnética (RM), han permitido estudiar la relación entre los cambios en la sustancia blanca y dichas manifestaciones clínicas. Pero existe controversia con respecto a esta relación, particularmente en lo que toca con las alteraciones cognitivas. Algunos estudios han encontrado asociación entre los cambios en la sustancia blanca, y la alteración en funciones frontales como la velocidad de procesamiento de información, la fluidez verbal, la función visual motora y la capacidad de clasificación y secuenciación mental. Otras áreas cognitivas como el lenguaje, la memoria, las funciones espacio visuales, constructivo visuales y perceptivo visuales son menos relacionadas con cambios en la sustancia blanca. El mecanismo fisiopatológico que explica estas manifestaciones parece ser una desconexión ocasionada por los cambios en la sustancia blanca.

Las alteraciones de sustancia blanca se distribuyen principalmente en las regiones periventriculares, centros semiovais y corona radiata, y se observan

como áreas hipodensas en Tomografía Computarizada (TC), y como lesiones hiperintensas (debido a su apariencia blanca brillante) en las series de T2 de Resonancia Magnética (RM). Las técnicas de FLAIR (Fluid Attenuated Inversión Recovery) son especialmente sensibles a los cambios en sustancia blanca.

La presencia de cambios en la sustancia blanca se ha correlacionado predominantemente con alteraciones neuropsicológicas, pero incluyen además trastornos de la marcha, caídas, depresión e incontinencia urinaria.

Si se usan pruebas de deterioro global como el Minimental State Examination (MMSE), éstas muestran alteraciones en menos del 30%, y generalmente el posible efecto desaparece si se ajusta para la edad.

Resonancia magnética espectroscópica

Es una técnica no invasiva de RM que permite la cuantificación de metabolitos en los tejidos cerebrales. Diferentes biomoléculas pueden separarse por su frecuencia y pueden cuantificarse por la señal obtenida en sus frecuencias específicas. Las biomoléculas que se pueden medir en el cerebro son el N-acetilaspártato (NAA), marcador neuronal; la creatina (Cr) y fosfocreatina, presente en tejido glial y en neuronas y que interviene en los sistemas transportadores de fosfato, y la cantidad de colina total (tCho), que se piensa que es un marcador del metabolismo de las membranas celulares. Todas estas biomoléculas se han implicado en la literatura médica de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. Otros metabolitos, como lactato y glutamato, así como diferentes lípidos y macromoléculas, no han demostrado relevancia en LES. (20, 21)

En todos los tipos de afectación neuropsiquiátrica en LES (NPLES), el NAA está reducido en la sustancia blanca de aspecto normal, en la sustancia gris y en las lesiones de alta señal. La reducción más importante en NAA se ve en

pacientes con episodios mayores de NPLES, se aprecia una mayor reducción en aquellos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, por lo que hay una correlación significativa con la concentración de anticuerpos antifosfolípidos de tipo inmunoglobulina G más que con la presencia de infartos. (22, 23)

El cociente Cho/Cr se encuentra aumentado en los pacientes con NPLES, particularmente en aquellos con enfermedad activa, se observa que la concentración absoluta de Cho está elevada en NPLES activo y que el incremento de este cociente que se observa en pacientes con RM normal puede ser un indicativo de la futura aparición de lesiones hiperintensas en T2 en la sustancia blanca. (24)

Un hecho interesante es que no se aprecian picos de lactato (indicativos de metabolismo anaerobio) en pacientes con NPLES, a pesar de que se había propuesto que la isquemia era uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes en la NPLES.

La técnica de tensor de difusión es un método más sofisticado de imagen de difusión que puede evaluar la dirección, así como la integridad del tejido, y permite la cuantificación del grado de daño en las enfermedades que afectan a la sustancia blanca. En pacientes con NPLES con síntomas agudos se ha demostrado un incremento de la difusividad generalizada en el cerebro. Este hallazgo indica que se produce una pérdida de la integridad tisular en el cerebro de estos pacientes. (25)

Transferencia de magnetización

La técnica de transferencia de magnetización (MTI) cuantifica el cambio de protones entre aquellos unidos a macromoléculas, como el colesterol que se encuentra en la mielina y el agua libre. Un incremento en el líquido debido al edema, o una disminución en la mielina, alteran la transferencia de protones y

disminuye la señal que se expresa de forma cuantitativa como la MTR (magnetización transfer ratio 'razón de transferencia de magnetización').

Normalmente, la MTR en los cerebros normales es uniforme. Sin embargo, los pacientes con NPLES crónico muestran un pico significativamente inferior en altura (debido a que la integridad de la sustancia blanca se ve alterada) que aquellos pacientes con LES sin manifestaciones neurológicas y que los controles sanos.

Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotón único

La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza para medir la actividad metabólica, incluso la captación de glucosa y el consumo de oxígeno. En caso de NPLES, la sustancia gris se ve afectada con más frecuencia que la sustancia blanca, por lo que son las apreciaciones más frecuentes de hipometabolismo de las regiones parietooccipitales y parietales. Sin embargo, dado que no hay comparaciones entre pacientes con LES y la población sana, así como su elevado precio, y la necesidad de realizar siempre una RM, no se considera la PET como una exploración que se deba realizar de forma habitual en estos pacientes. (26)

Mucho más barato y accesible es la SPECT (single photon emission computed tomography, tomografía computarizada por emisión de fotones simples o únicos), que valora la perfusión cerebral. Si se la compara con la PET, la SPECT tiene una sensibilidad parecida a la hora de detectar anomalías en síntomas mayores de NPLES, pero tiene menor especificidad. La anomalía más frecuente encontrada en NPLES es la difusión parcheada difusa, lo que se ha asociado con más frecuencia a episodios agudos mayores de NPLES, mientras que las lesiones focales parecen más frecuentes en pacientes con mayor duración de la enfermedad. Más recientemente, y con el uso de una técnica de proyección

estéreo atáxica de superficie se ha observado que las áreas de hipoperfusión observadas son más importantes en las zonas frontera cerebrales, particularmente en las de los lóbulos frontales. Estas áreas de hipoperfusión presentan una correlación directamente proporcional al grado de disfunción cognitiva. Las recomendaciones generales indican que la SPECT no es útil en el diagnóstico o monitorización de síntomas moderados o leves de NPLES. (27, 28, 29)

Autoanticuerpos

Diferentes autoanticuerpos que se pueden encontrar en las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico

Anticuerpos relacionados con componentes cerebrales:

1. Anticuerpos antineuronales
2. Anticuerpos reactivos contra estructuras cerebrales
3. Anticuerpos contra los receptores de NMDA
4. Anticuerpos contra los MAP-2
5. Anticuerpos contra los neurofilamentos
6. Anticuerpos antigangliosidos
7. Anticuerpos contra el tejido del SNC
8. Anticuerpos contra el trifosfato isomerasa
9. Anticuerpos contra la proteína acida glial fibrilar
10. Anticuerpos contra los linfotoxicos

Anticuerpos sistémicos

1. Anticuerpos anticardiolípidina
2. Anticoagulante lupico
3. Anticuerpos contra la beta-2-glucoproteína
4. Anticuerpos contra la proteína P ribosómica
5. Anticuerpos anti-Ro
6. Anticuerpos anti-Sm

7. Anticuerpos contra las endoteliales

MAP-2: microtúbulos asociados a proteína 2; NMDA: N-methyl-D-aspartate 'N-metil-D-aspartato'; SNC: sistema nervioso central.

En la patogénesis de la NPLES se ha implicado una respuesta inmune que estaría desencadenada contra diferentes antígenos que se pueden encontrar en neuronas, ribosomas y proteínas asociadas a los fosfolípidos. La presencia de autoanticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con LES se explica por el paso de forma pasiva desde la circulación a través de una barrera hematoencefálica permeable y por la síntesis de forma intratecal.

Respecto a los anticuerpos, estudios recientes indican que los anticuerpos antifosfolípidos pueden causar síntomas neuropsiquiátricos focales (accidente vascular cerebral [AVC] o convulsiones) ya que favorecen la aparición de trombosis intravascular, mientras que los anticuerpos contra la proteína P ribosómica y posiblemente los anticuerpos anti-NR2 (anticuerpos dirigidos contra la subunidad NR2 del receptor para el N-metil-D-aspartato o glutamato) causan sintomatología neuropsiquiátrica difusa (por ejemplo: psicosis, depresión y deterioro cognitivo) a través de un efecto directo en las células neuronales. A pesar de todo lo anterior, la detección en suero o LCR de anticuerpos en pacientes con NPLES no se utiliza habitualmente para el diagnóstico ya que hay mucha controversia con las posibles asociaciones. (30, 31, 32, 33)

Los anticuerpos que se han vinculado a las NPLES pueden dividirse en 2 grandes grupos:

Anticuerpos relacionados con componentes cerebrales y anticuerpos sistémicos que se pueden encontrar en otros órganos diana del LES. Especialmente vinculados a la etiopatogenias del LES son los anticuerpos anti-N-metil-D-aspartato (NMDA), los anticuerpos contra la proteína P ribosómica y los anticuerpos antifosfolípidos. (34)

Anticuerpos anti-N-metil-D-aspartato

Estos anticuerpos descritos en el 2001 presentan reacción con la subunidad NR2 del receptor para NMDA. El pentapéptido Asp/ Glu-Trp-Asp/Glu-TYr-Ser/Gly presenta analogía molecular con la cadena doble del ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta secuencia se encuentra presente en el dominio extracelular de las subunidades NR2 y NR2b del receptor para NMDA murino y humano. Asimismo, los anticuerpos anti-ADN que reaccionan con este pentapéptido median la muerte celular apoptótica de neuronas in vivo e in vitro. El receptor para el glutamato se encuentra distribuido por todo el cerebro y es importante en determinados procesos que intervienen en las facultades de aprendizaje y memoria. Los resultados respecto a estos anticuerpos son controvertidos. (32,34, 35)

Así, algunos autores refieren que estos autoanticuerpos están elevados en el plasma de los pacientes con LES así como en sus parientes de primer grado respecto a controles sanos, pero sin presentar diferencias significativas entre pacientes con LES con y sin síntomas de NPLES. Para otros autores, sin embargo, hay una relación entre los valores elevados de anticuerpos anti-NMDA en plasma y deterioro de las funciones cerebrales (depresión, disminución de la memoria a corto plazo y aprendizaje), lo que indica un efecto directo de estos anticuerpos. (36, 37)

Anticuerpos contra la proteína P ribosómica

Estos anticuerpos son muy específicos del LES con enfermedad sistémica, por lo que se pueden encontrar entre el 6 y el 46% de los pacientes con LES. El antígeno contra los que se dirigen estos autoanticuerpos son 3 proteínas fosforiladas que se localizan en los ribosomas. (38, 39)

La relación entre anticuerpos contra la proteína P ribosómica y la actividad de la enfermedad lupica se ha mencionado en repetidas ocasiones. Así, los

pacientes con anticuerpos contra la proteína P ribosómica presentan mayor índice de actividad y mayor prevalencia de fotosensibilidad, así como de erupción malar y discoide. (40)

La relación entre estos autoanticuerpos y la presencia de psicosis se describió inicialmente por Bonfa et al, (41) quienes describieron a 20 pacientes con psicosis secundaria al LES y observaron positividad para este anticuerpo en 18 de estos. Sin embargo, otros estudios que se han realizado para corroborar estos resultados no fueron concluyentes. (42)

Para evaluar la utilidad diagnóstica de los anticuerpos contra la proteína P ribosómica se llevó a cabo un estudio en el que se incluyeron 1.537 pacientes con LES. Con respecto a la psicosis, la alteración del humor o ambas, la sensibilidad y la especificidad fueron del 27 y del 80%, respectivamente. Para otras manifestaciones difusas (estado confusional agudo, convulsiones generalizadas, disfunción cognitiva, ansiedad y cefalea —diferente de migraña—), la sensibilidad fue del 24% y la especificidad del 80%. (31)

Estos exámenes no pudieron discriminar pacientes con manifestaciones difusas de aquellos pacientes con manifestaciones focales, o pacientes con síntomas psiquiátricos de aquellos pacientes con otras manifestaciones difusas.

Anticuerpos antifosfolípidos

Los anticuerpos más estudiados en relación a las manifestaciones neurológicas del LES han sido los anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos se han asociado fundamentalmente a ictus, con isquemias cerebrales transitorias, mielitis transversa, epilepsia, corea y demencia. En un estudio de 323 pacientes con LES, los títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos demostraron ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus, cefalea y convulsiones. Por otro lado, según otro estudio los pacientes con positividad para anticoagulante

lúpico presentan con mayor frecuencia deterioro cognitivo. Este estudio indica que los pacientes con anticoagulante lúpico presentan deterioro subclínico del SNC y un patrón de déficits compatibles con afectación subcortical en relación a la presencia de microtrombos o vasculopatía. (43, 44, 45)

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica de estos pacientes debe ser la misma que la que se realizaría en cualquier otro paciente sin LES que presenta las mismas manifestaciones neuropsiquiátricas. El primer punto que se debe tener en cuenta en todo paciente con LES que presenta un episodio neurológico es determinar si este episodio se puede atribuir al LES, a una complicación de la enfermedad o de su tratamiento, o si, por el contrario, es fruto de otra enfermedad coincidente y diferente del LES. Esto se debe llevar a cabo mediante un proceso de exclusión, dado que no hay actualmente una prueba considerada como diagnóstica de afectación neurológica por LES. (46)

El examen habitual del LCR se debe llevar a cabo de forma precoz para poder descartar procesos infecciosos. La determinación en el LCR de autoanticuerpos y citocinas, así como de biomarcadores de lesión cerebral, se encuentra en fase de investigación. Respecto a los autoanticuerpos circulantes, los que tienen un valor diagnóstico más importante son los anticuerpos antifosfolípidos. El valor de los anticuerpos contra la proteína P ribosómica y el de los anticuerpos contra el receptor NR2 es por el momento incierto.

Las pruebas de neuroimagen deben valorar, por un lado, la estructura cerebral y, por otro, los mecanismos fisiopatológicos. Los test neuropsicológicos deben realizarse tan solo para valorar la habilidad cognitiva, ya que la detección de pequeños déficits subclínicos tiene escasa relevancia clínica.

Tratamiento

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES suelen ocurrir en el contexto de una afectación por la enfermedad lupica en otros órganos, y habitualmente interviene una variedad de mecanismos fisiopatológicos que incluye activación neuronal inmunomediada, lesión, muerte o desmielinización (que se trata habitualmente con tratamiento inmunodepresor) o afectación isquémica debida a alteraciones de la perfusión.

Una vez establecido el diagnóstico de NPLES, el primer paso consistirá en identificar y tratar los factores potencialmente agravantes como hipertensión, infección y anormalidades metabólicas.

Por otro lado, se deben tratar las manifestaciones clínicas de NPLES de forma sintomática, por lo que se debe administrar anticonvulsivantes, antidepresivos o neurolépticos en caso de que el paciente lo precise.

El tercer momento del tratamiento del LES lo representa el tratamiento inmunodepresor con glucocorticoides en altas dosis, azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato. Varios son los trabajos que describen la respuesta de los glucocorticoides en diferentes manifestaciones neurológicas del LES. No hay estudios aleatorizados que comparen los glucocorticoides por vía oral o por vía endovenosa. Asimismo, no hay estudios que comparen la eficacia del micofenolato mofetilo en NPLES. (47, 48)

Los bolus endovenosos de ciclofosfamida se han utilizado ampliamente en las manifestaciones neurológicas del LES. Un estudio aleatorizado (49) para comparar ciclofosfamida frente a prednisona como tratamiento de mantenimiento de 32 pacientes con manifestaciones de NPLES activo administro, tras el tratamiento de inducción con metilprednisolona (3 bolus de 1 g cada uno), tratamiento con bolus mensuales de ciclofosfamida frente a bolus de

metilprednisolona cada 4 meses durante un año y, posteriormente bolus de ciclofosfamida o metilprednisolona cada 3 meses durante otro año. Con este esquema de tratamiento 18 de los 19 pacientes que recibieron ciclofosfamida respondieron al tratamiento en contraposición a 7 de los 13 pacientes que recibieron tratamiento con prednisona ($p = 0,03$).

Otro tratamiento a considerar en pacientes afectados de LES con manifestaciones clínicas muy graves es el recambio plasmático o plasmaféresis. Esta técnica consiste en extraer de la sangre inmunocomplejos circulantes, anticuerpos libres y otros inmunoreactantes que se han implicado en la patogénesis del LES. Dado que se produce un rápido efecto de rebote con incremento en los anticuerpos circulantes de forma precoz tras suspender el tratamiento con plasmaféresis, debe utilizarse en combinación con otros agentes citotóxicos. No está indicada la plasmaféresis en casos de infarto cerebral isquémico o tromboflebitis, en los que se debe realizar tratamiento anticoagulante. Se recomiendan 3 sesiones por semana durante 2 o 3 semanas y posteriormente una sesión semanal durante un tiempo prolongado. (50)

Hay diversas comunicaciones de tratamiento de casos refractarios de LES con rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD-20. Recientemente, un ensayo ha utilizado rituximab en el tratamiento de 10 pacientes con afectación neurológica refractaria a tratamiento inmunodepresor. El tratamiento con rituximab fue efectivo para la afectación del SNC en todos los pacientes, en particular para el nivel de conciencia de los 5 pacientes que se encontraban con un síndrome confusional agudo antes del tratamiento. En 6 de los 10 pacientes hubo reactivación de LES (incluso reaparición de los síntomas neurológicos) entre los 7 a los 23 meses tras la administración del rituximab. (51, 52, 53)

Se han utilizado programas de rehabilitación cognitiva en el contexto de otras afectaciones del sistema nervioso (AVC, demencia, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple) para pacientes con disfunción cognitiva para que

se puedan adaptar a sus limitaciones y mantener así cierto grado de independencia.

Hasta hace relativamente poco no había programas de rehabilitación cognitiva específicos para pacientes con LES. Recientemente se ha desarrollado un programa de intervención psicoeducacional en pacientes con LES y autopercepción de disfunción cognitiva diseñado para mejorar la realización de actividades cognitivas comunes que ellos percibían como dificultosas. Los resultados de un estudio piloto de este programa demostraron que la participación de los pacientes en el programa resulta en una mejoría de la memoria así como de la habilidad para realizar actividades diarias que requieren función cognitiva. (54, 55)

A pesar de los importantes avances que se han realizado, el diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES continúa siendo fundamentalmente clínico, por lo que siempre se deben excluir otras causas, por esto es importante continuar profundizando en la búsqueda de un marcador que facilite el diagnóstico de NPLES.

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

- Caracterización clínica y demográfica de pacientes con lupus eritematoso sistémico con manifestaciones neurológicas.

3.2 ESPECIFICOS

- 3.2.1 Determinar la relación de enfermedad neurológica en Lupus eritematoso sistémico con actividad clínica.
- 3.2.2 Determinar el estado cognitivo de enfermedad con Lupus Eritematoso Sistémico.
- 3.2.3 Establecer diferencias entre grupos Lupus Eritematoso Sistémico con y sin enfermedad neurológica.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Estudio ambispectivo analítico.

4.2 POBLACIÓN

Los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, tratados en la clínica de Reumatología del Hospital Roosevelt que presentaron alguna de las manifestaciones neurológicas establecidas por ACR 1999. Estos fueron comparados con pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, que no presentaron manifestaciones neurológicas, para poder establecer diferencias entre ambos grupos

Estableciendo que las manifestaciones neurológicas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, se presentan en 10 a 80% de los casos, según el Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), se estimó 20% probable con una población aproximada de 60 pacientes durante el periodo 2012-2013.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que cumplan criterios ACR 1982.
- Síndromes neuropsiquiátricos establecidos.
- > 12 años
- Ambos sexos

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Trastorno neurológico secundario a causa metabólica, infecciosa medicamentosa y/o degenerativa.

4.5 PROCEDIMIENTOS

Los pacientes que ingresaron durante el período de tiempo establecido (enero 2012 a julio 2013) y que cumplieron los criterios de inclusión, se realizó examen clínico y test especiales, pruebas de gabinete (tomografía axial computarizada, resonancia magnética cerebral, angi resonancia y venoresonancia) según indicación, además:

1. Electroencefalografía para trastornos convulsivos.
2. Velocidad de conducción nerviosa en las manifestaciones de sistema nervioso periférico.
3. Punción lumbar si era indicado.
4. Por trastornos de estado de ánimo y disfunción cognitiva se realizó pruebas específicas, test de depresión de Hamilton y mini examen del estado mental de Folstein.
5. Se midió además de la evaluación clínica neurológica la actividad de la enfermedad mediante SLEDAI.
6. Actividad serológica, por medio de Anti - DNA, C3 y C4.

Todo fue recopilado tanto datos clínicos y procedimientos realizados mediante la evaluación del historial médico en la boleta de recolección de datos y se valoraron estudios radiográficos en conjunto a neurólogo, para su posterior análisis y comparación con grupo control.

ANALISIS ESTADISTICO

- Estadística descriptiva
 - Medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas
 - Frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Correlación de variables
 - Cualitativas Spearman
 - Cuantitativas Pearson
- Diferencias
 - t student para variables cuantitativas
 - Chi cuadrado para variables cualitativas
 - Se estableció un valor de $p < 0.05$ como significativo

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
SEXO	La división del género humano en dos grupos: mujer u hombre. Cada individuo pertenece a uno de estos grupos	Se obtendrá a través de la revisión del expediente médico	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
EDAD	Mención al tiempo que ha vivido un ser	Se obtendrá a través de la revisión del expediente médico	Cuantitativa Discreta	Razón	Medida en años
ETNIA	Se trata de una comunidad humana que puede ser definida por la afinidad cultural, lingüística o racial. Los integrantes de una etnia se identifican entre sí ya que comparten una ascendencia en común y diversos lazos históricos	Autodefinida por el paciente	Cualitativa Politémica	Nominal	Ladina Indígena Otros
CRITERIOS ACR	<p>Criterios de Clasificación para el Diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ACR 1982</p> <p>Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.</p> <p>Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.</p> <p>Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.</p> <p>Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.</p> <p>Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.</p> <p>Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.</p> <p>Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.</p> <p>Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.</p>	Se analizará la cantidad de criterios ACR 1982 para LES, que cumpla el paciente descritos en el expediente médico en el momento del diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Razón	Número de criterios del Colegio Americano de Reumatología, que cumple a el momento del diagnóstico

	<p>Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia (< 4.000/mm3) o linfopenia: (< 1.500/mm3) o trombocitopenia (< 100.000/mm3) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.</p> <p>Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolípido (AFL).</p> <p>Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.</p> <p>Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).</p>				
<p>TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD</p>	<p>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad a el momento de estudio</p>	<p>Se obtendrá a través de la revisión del expediente médico</p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>	<p>Razón</p>	<ul style="list-style-type: none"> • < 1año • 1 – 5 años • 5 – 9 años • > 10 años <p>Inactiva puntuación 0</p>
<p>ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD</p>	<p>Índices de actividad lúpica con el (SLEDAI) <i>Lupus Erythematosus Activity Index</i>.</p> <p>Este instrumento permite determinar la intensidad de la enfermedad en un momento dado y establecer el tratamiento adecuado según los signos manifestados. El SLEDAI es una serie de diferentes puntos e incluye la revisión de diversos sistemas (nervioso central y periférico, cardiovascular, nefrológico, esquelético, entre otros) en el examen físico del paciente. El clínico debe indicar los hallazgos positivos en cada aspecto y otorgar una puntuación establecida; ésta se sumará y, según los resultados o la prevalencia dentro de un acápite de uno o más síntomas, se clasificará al paciente en actividad leve o en remisión, moderada y severa.</p>	<p>El SLEDAI que es obtenido tras la sumatoria de los hallazgos positivos dados por el clínico en el momento de la evaluación, otorgando un puntaje para su posterior clasificación</p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>	<p>Intervalo</p>	<p>Actividad leve muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4)</p> <p>Actividad moderada fluctuará entre 4 y 8</p> <p>Actividad severa o grave o un brote siempre mostrará uno de cualquiera de los parámetros de valor igual a 8</p>

<p>MANIFESTACION NEUROLOGICA</p>	<p>Síndromes neuropsiquiátricos definidos por el American Collage of Rheumatology</p> <p>Sistema nervioso central Meningitis aséptica Enfermedad cerebrovascular Síndrome desmielinizante Cefalea Alteración motriz Mielopatía Convulsiones Síndrome confusional agudo (delirium) Trastorno de ansiedad Disfunción cognitiva Alteraciones del humor Psicosis</p> <p>Sistema nervioso periférico Síndrome de Guillain-Barre Neuropatía autonómica Mononeuropatía Miastenia gravis Neuropatía craneal Plexopatía Polineuropatía</p>	<p>La manifestación neuropsiquiátrica definida según ACR 1999, que consta de 19 ítems presente en el paciente evaluado, definida en el expediente médico o presente en el momento de ingreso a servicios de encamamiento.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>	<p>Manifestación o Síndrome Neuropsiquiátrico que presente en el momento de la evaluación</p>
<p>TRATAMIENTO</p>	<p>Definido como uso de medicamentos tanto corticosteroides o fármacos inmunosupresores</p>	<p>Terapéutica establecida y que consume actualmente el paciente determinado por el o tomado de expediente médico</p>	<p>Cualitativa Politémica</p>	<p>Nominal</p>	<p>Fármacos que consume en el momento de la evaluación</p>
<p>ESTUDIOS RADIOLOGICOS</p>	<p>TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA Técnica que permite el registro de imágenes del cuerpo humano correspondientes a un plano o a una sección determinados</p> <p>RESONANCIA MAGNETICA CEREBRAL Es una técnica que usa las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos que se producen de forma natural en el organismo humano, principalmente el hidrógeno</p> <p>ANGIORESONANCIA Una Angioresonancia es una RM de los vasos sanguíneos. Consigue imágenes de gran calidad de los vasos sanguíneos sin necesidad de</p>	<p>Estudios realizados durante la manifestación neuropsiquiátrica, documentados en el expediente médico y que correspondan a imágenes</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>	<p>Características encontradas en el estudio de imagen en el momento de la manifestación neuropsiquiátrica</p>

	<p>administrar contraste, aunque hoy en día hay algunos tipos de ARM que usan un contraste especial. Es una técnica no invasiva ya que los campos magnéticos empleados no causan daño en los tejidos.</p> <p>VENORESONANCIA Resonancia del sistema venoso</p> <p>Análisis que se utiliza para detectar anomalías relacionadas con la actividad eléctrica del cerebro. Este procedimiento realiza un seguimiento de las ondas cerebrales y las registra.</p>				<p>Alteración en el electroencefalograma en el momento del trastorno convulsivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Irritativo cortical <p>Deterioro leve 20-24 Deterioro moderado 16-19 Deterioro severo 15 o menos</p>
EEG					
MINI EXAMEN DEL ESTADO MENTAL	<p>Diseñado por Folstein y McHugh en 1975, con la idea de proporcionar un análisis breve y estandarizado del estado mental para diferenciar, en pacientes psiquiátricos, trastornos funcionales orgánicos. Actualmente se utiliza sobre todo para detectar y evaluar la progresión del Trastorno Cognitivo asociado a Enfermedades</p>	<p>Se realizará a los pacientes que para el trastorno cognitivo asociado a la enfermedad definido como disfunción cognitiva en la manifestación neurológica</p>	Cuantitativa Discreta	Intervalo	
ESCALA DE DEPRESIÓN	<p>La Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, o HRSD) fue diseñada para ofrecer una medida de la intensidad o gravedad de la depresión. La Escala de Hamilton para Depresión. Se trata de una entrevista semi-estructurada, y tarda unos 20-30 minutos. Se utiliza para evaluar en todas las edades, tanto para fines clínicos y de investigación, la gravedad de la depresión, más que como una herramienta de diagnóstico. Un puntaje de corte de 10/11 es considerada generalmente como adecuada para el diagnóstico de la depresión.</p>	<p>Se realizará a los pacientes que sean diagnosticados con cuadros de depresión</p>	Cuantitativa Discreta	Razón	<p>Depresión Mayor > 16 Depresión Moderada 14-16</p>
Anticuerpos Antinucleares	<p>Proteínas dirigidos contra diferentes estructuras celulares propias, los anticuerpos antinucleares (ANAS), junto a los anticuerpos contra DNA y anticuerpos contra antígenos extraíbles (ENAS)</p> <p>AAC: de los tipos IgG o IgM ; los anticuerpos anticardiolipina (aCL) que ligan cofactor y la anti Beta 2 glicoproteína 1 (Anti-B2GP1)P Ribosomal</p>	<p>Anticuerpos realizados durante el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, documentados en el expediente médico</p>	Cuantitativa Continua	Razón	<p>FANA + / - Anti-DNA + > 20 U/ml AcL IgG + > 10 GPL U/ml AcL IgM + > 10 MPL U/ml Anti-B2GP1 + > 7 U/ml P ribosomal + > 10 U/ml</p>

V. RESULTADOS

TABLA No.1
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS DE PACIENTES ESTUDIADOS

	CASOS n = 53	CONTROLES n= 78	P
Femenino n (%)	52 (98)	75 (96)	NS
Masculino n (%)	1 (2)	3 (4)	
Edad, media +/- DE años (rangos)	35.01 +/- 14.08 (16-69)	35.20 +/- 12.99 (17-68)	0.93
Etnia n (%)			
Ladina	46 (87)	62 (79)	NS
Indígena	5 (9)	6 (8)	
No se conoce	2 (4)	10 (13)	
Escolaridad n (%)			
Alfabeto	48 (91)	57 (73)	< 0.05
Universitario	4	2	
Diversificado	16	14	
Básico	6	7	
Primaria	8	10	
Sin grado	14	24	
No se conoce	5 (9)	17 (22)	
No alfabeto	-	4 (5)	
Criterios ACR LES	n	n	
1. Eritema Facial	22	32	NS
2. Erupción Discoide	0	0	-
3. Fotosensibilidad	0	0	-
4. Ulceras Orales	1	0	NS
5. Artritis no erosiva	35	52	NS
6. Pleuritis o pericarditis	6	7	NS
7. Enfermedad Renal	14	27	NS
8. Enfermedad Neurológica	3	0	< 0.05
9. Trastorno Hematológico	27	37	NS
Anemia Hemolítica	15	18	
Leucopenia	7	9	
Linfopenia	3	8	
Trombocitopenia	5	6	
10. Trastorno inmunológico			
Anti DNA + n	41	50	0.31
Anti DNA media +/- DE (rangos)	211.55 +/- 199.88 (21-1015.56)	169.66 +/- 193.13 (21-1054.06)	
Anti Sm +	9	4	
Anti DNA -	6	16	
Se desconoce	6	12	
11. ANA +	34	49	NS
ANA -	12	14	
Se desconoce	7	15	
PATRON			
Homogéneo	18	28	NS
Moteado	9	10	
Periférico	3	2	
Citoplasmático	1	0	
Positivo sin patrón	3	5	
Punteado	-	2	
Centrómerico	-	1	
Nucleolar	-	1	

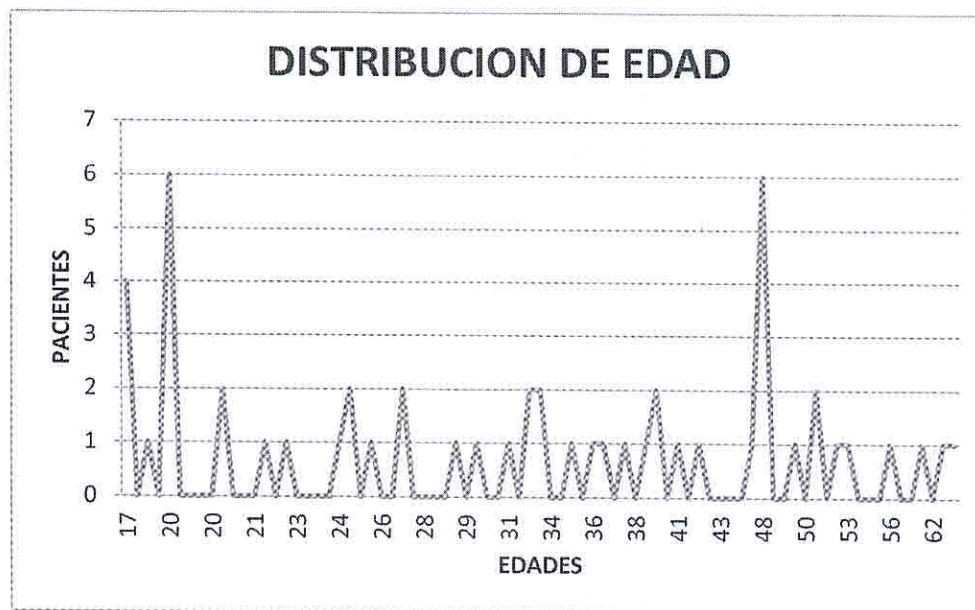
	CASOS n = 53	CONTROLES n= 78	P
Anticuerpos Antifosfolipidos			
Anticardiolipinas IgG + n (%) media +/- DE	18 (34) 61.97 +/- 97.94	9 (11) 53.80 +/- 33.12	0.81
Anticardiolipinas IgM +	16 (30) 43.28 +/- 37.99	16 (20) 43.10 +/- 36.60	0.98
Anti B2GP1 +	11 (20) 49.00 +/- 78.88	11 (14) 55.42 +/- 85.55	0.85
Duración de Enfermedad, media +/- DE años (rango)	6.90 +/- 6.55 (1-30)	5.71 +/- 4.41 (1-18)	0.22
SLEDAI media +/- DE (rango)	1.98 +/- 2.30 (0-10)	2.66 +/- 2.79 (0-12)	0.14
Medicamentos Recibidos			
Corticosteroides n (%)	48 (90)	73 (94)	NS
PDN media +/- DE (rangos) mg	14.01 +/- 10.32 (2.5-50)	15.39 +/- 11.22 (1.25-50)	0.49
Agentes Inmunosupresores			
Azatioprina n (%) media +/- DE mg	33 (62) 86.36 +/- 41.02	50 (64) 75 +/- 32.34	
Ciclofosfamida oral	2 (4) 50	1 (1) 50	
Metotrexate	5 (9) 16.5 +/- 7.82	6 (8) 15.83 +/- 6.05	
Antimalaricos	38 (72) 405.26 +/- 32.44	60 (77) 393.33 +/- 36.20	
ASA	30 (56)	23 (29)	
Anticoagulantes	4 (8)	3 (4)	
Antihipertensivos	13 (24)	19 (24)	
Anticonvulsivantes	17 (32)	2 (2)	< 0.01

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

NS no significancia estadística

DE desviación estándar

CUADRO No.1
HISTOGRAMA DE DISTRIBUCION DE EDAD CASOS



Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

TABLA No. 2
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	N	Porcentaje % *
Meningitis Aséptica	0	0
Enfermedad Cerebrovascular	5	9
Síndrome Desmielinizante	0	0
Cefalea (Incluida Migraña)	35	66
Trastornos Del Movimiento (Incluido Corea)	0	0
Mielopatías	0	0
Trastorno Convulsivo	10	18
Estado Confusional Agudo	6	11
Trastornos De Ansiedad	0	0
Trastornos Del Estado De Ánimo	10	18
Deterioro Cognitivo	0	0
Psicosis	2	3
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO		
Síndrome De Guillain-Barre	1	1
Desordenes Autonómicos	0	0
Mononeuropatía	3	5
Miastenia Gravis	0	0
Neuropatía Craneal	2	3
Plexopatía	0	0
Polineuropatía	11	20

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

*Algunos pacientes presentaron más de una manifestación neurológica

TABLA No.3
EXAMEN FISICO NEUROLOGICO AL MOMENTO DE LA MANIFESTACION

EXAMEN NEUROLOGICO	PACIENTES n (%) *
Normal	33 (62)
Anormal	20 (38)
MENTAL	
Mini Examen Estado Mental	
Anormal	0
Test Hamilton	
Depresión Moderada	1 (2)
Alucinaciones	1 (2)
Ideas maniacas	1 (2)
Pensamientos obsesivos	1 (2)
PARES CRANEALES	
Parálisis	2 (4)
Paresia	2 (4)
Disminución de Agudeza Visual	1 (2)
MOTOR	
Fuerza Muscular	
Disminución	11 (20)
Reflejos Osteotendinosos	
Hiporreflexia	6 (11)
Hiperreflexia	4 (7)
Parálisis de Todd	1 (2)
SENSIBILIDAD	
Parestesias	2 (4)
Disestesias	2 (4)
Hipoalgesia	4 (8)
MOVIMIENTOS ANORMALES	
Involuntarios	1 (2)
Temblor	1 (2)

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

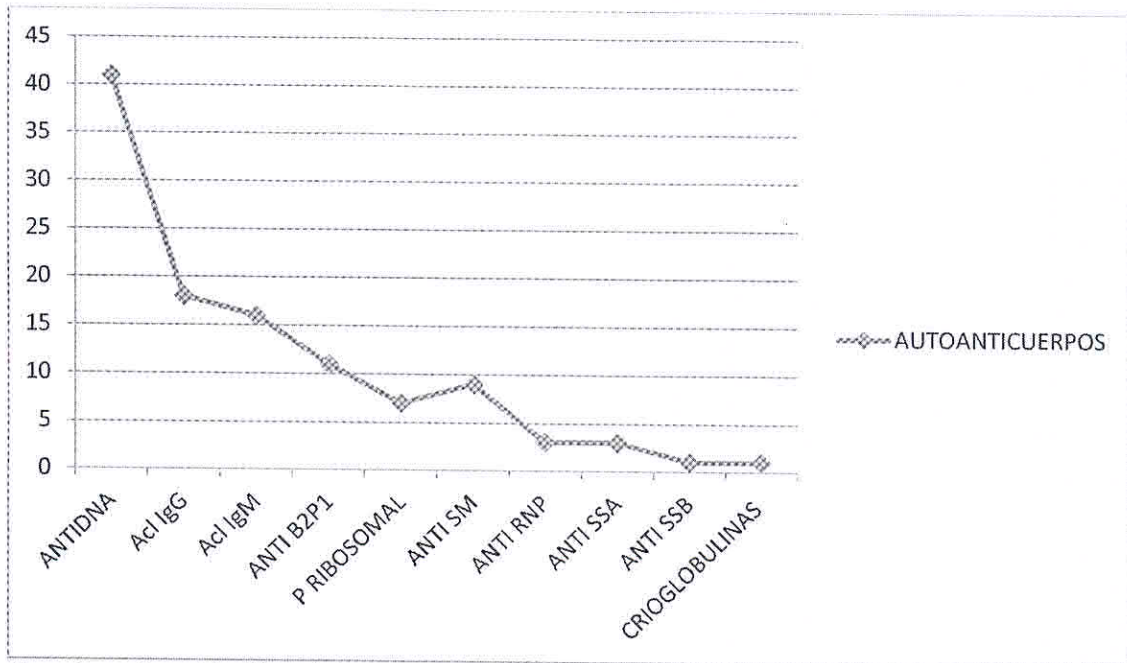
*Algunos pacientes presentaron más de una alteración al examen físico neurológico al momento de la manifestación

TABLA No.5
CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS Y ACTIVIDAD
SEROLOGICA Y CLINICA

	media +/- DE	r	Coefficiente de determinación
P RIBOSOMAL	61.33 +/- 79.74	-0.37	13%
ANTI DNA	211.55 +/- 199.88	0.07	-
Anticuerpos Antifosfolipidos			
Anticardiolipinas IgG + títulos altos	72.10 +/- 104.82	0.07	-
Anticardiolipinas IgM +	56.58 +/- 39.24	0.19	-
Anti B2GP1 +	63.67 +/- 89.37	-0.40	16%
SLEDAI	1.98 +/- 2.30	0.12	-
Edad, años	35.01 +/- 14.08	0.12	-

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

CUADRO No. 2
SEROLOGIA POSITIVA EN PACIENTES CON MANIFESTACIONES
NEUROLOGICAS



Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección
 Acl: Anticardiolipinas

TABLA No.6
ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN TOMOGRAFICO

TOMOGRAFIA	N
Normal	6
Calcificación	1
Atrofia cortical	1
Hipodensidad	1
Total	9

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

TABLA No.7
ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN

RESONANCIA MAGNETICA CEREBRAL	SUSTANCIA BLANCA	T1	T2	FLAIR	LOCALIZACION						
					Co	IP	F	T	PV	O	C
Hiperintensidades	7	1	3	4		1	1	1	4	3	1
Hipointensidades		1		1							
Evento Cerebro Vascular	1										
Vasculitis	1										
Atrofia Cortical	-				4						
Aracnoidocele	1										
Hemorragia	1										
Normal	6										

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

Co: Cortical; IP: intraparenquimatosa; F: frontal; T: temporal; PV: periventricular; O: occipital; C: cerebelar.

**TABLA No. 8
ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN**

ANGIORESONANCIA		ACA	ACM	ACP	Multisegmentaria	Carótida Interna	Vertebral
Normal	3						
Rosario de cuenca	1						
Pseudoaneurisma	1						
Estrechez		1	2	2	1	1	1
Estenosis				1			
Amputación				1			
Total	5	1	2	4	1	1	1

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección
 ACA: Arteria cerebral anterior; ACM: Arteria cerebral media;
 ACP: Arteria cerebral posterior

**TABLA No. 9
ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN**

VENORESONANCIA	Seno Venoso				
	Recto	Transverso	Sagital	Sigmoideo	Yugular
Trombosis		2	1	1	3
Hipoplasia	1				

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

TABLA No. 10
ALTERACIONES ELECTROENCEFALOGRAFICAS EN PACIENTES CON
TRASTORNO CONVULSIVO

EEG	N
Normal	2
Irritativo focal	5
Irritativo generalizado	1
Efecto medicamentoso beta	2
Enlentecimiento	-
• Delta	2
• Theta	1

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

TABLA No. 11
ALTERACIONES ELECTROMIOGRAFICAS

EMG	
Normal	1
Neuropatico Sensitivo Motor Tipo Mixto	8
Neuropatía Axonal	1
Polineuropatía	2
Polirradiculoneuropatia Sensitivo Motora Axonal	2

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

**TABLA No. 12
PUNCION LUMBAR**

PUNCION LUMBAR	
Normal	6
Traumática	2

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

**TABLA No. 13
TRATAMIENTO RECIBIDO EN PACIENTES CON MANIFESTACIONES
NEUROLOGICAS**

TRATAMIENTO	
Ciclofosfamida	25
• Media de pulsos IV recibidos	7.9
Metilprednisolona	2
Inmunoglobulinas	1

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

TABLA No. 14
COMORBILIDADES EN PACIENTES CON MANIFESTACIONES
NEUROLOGICAS

COMORBILIDAD	N	%*
Hipertensión Arterial	12	23
Hipotiroidismo	3	6
Diabetes Mellitus	2	4
Obesidad	2	4
Otras	8	15
Sin comorbilidad	33	62

Fuente: datos obtenidos de boleta de recolección

*Algunos pacientes presentaban más de una comorbilidad

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Cincuenta y tres pacientes fueron estudiados, 98% de sexo femenino, edad media 35.01 ± 14.08 años (rangos 16-69), 87% ladinos con escolaridad alfabeto 91%. La media de duración de seguimiento 6.90 ± 6.55 años (rangos 1-30), Dentro de los criterios ACR para Lupus Eritematoso Sistémico 41 pacientes (77%) presento anti DNA positivo, 35 (66%) artritis no erosiva, 34 (64%) Anticuerpos Antinucleares positivos patrón homogéneo predominantemente (34%) y moteado 16%, 27 (50%) trastorno hematológico siendo más frecuente anemia hemolítica 28%, leucopenia 13% y trombocitopenia 9%, 22 (40%) eritema facial, 14 (26%) enfermedad renal y 6 (11%) serositis. Los anticuerpos antifosfolípidos 18 pacientes (34%) presento IgG positiva, 16 (30%) IgM y 11 (20%) Anti B2GP1. Los tratamientos utilizados 48 (90%) utiliza corticosteroides a dosis media de 14.01 ± 10.32 mg/día, Antimalaricos 38 (72%), Azatioprina 33 (62%), uso de Aspirina 30 (56%). El número de manifestaciones neurológicas por paciente de 1.58 ± 0.84 (rangos 1-4), 3 (6%) pacientes presentaron manifestación neurológica al momento del diagnóstico de LES. La frecuencia de eventos en orden decreciente fue, Cefalea 66%, Polineuropatía 20%, Trastorno Convulsivo 18%, Trastorno del Estado de Animo 18%, Estado Confusional Agudo 11%, Enfermedad Cerebro Vascular 9%, Mononeuropatía 5%, Psicosis y Neuropatía Craneal 3% y Síndrome de Guillain-Barre 1%. Los pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas 53 fueron definidos como caso, se compararon con 78 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y características similares encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en escolaridad ($p < 0.05$), el presentar manifestaciones neurológicas al momento del diagnóstico ($p < 0.05$) y el uso de anticonvulsivantes ($p < 0.01$). (Tabla No.1-2)

En el estudio de Chi Chiu, et al. en la caracterización de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes chinos en seguimiento de 16 años los eventos fueron desordenes convulsivos (28%), enfermedad cerebrovascular (19%), estado confusional agudo (14%), psicosis (11%), mielopatía (8%) desordenes del estado

del ánimo (6%), cefalea (4%), desordenes del movimiento (2%), neuropatía craneal (3%), síndrome desmielinizante (1.5%), meningitis aséptica (1%) y polineuropatía (1%), la disfunción cognitiva no pudo ser valorada por la falta de pruebas neuropsicológicas estándar para cada paciente. En el análisis univariado se evidenció asociación con anticoagulante lúpico positivo y anticardiolipinas IgG (56). Lo cual difiere de los resultados obtenidos en la presente investigación en donde la primera manifestación fue cefalea seguido de polineuropatía, es importante resaltar que 72% (38 pacientes) utilizaban antimaláricos los cuales se han asociado a efectos secundarios neuromusculares como polineuropatía aunque se reporta en menos de 1% (62). Roald et al. en su estudio de 58 pacientes caucásicos con lupus eritematoso sistémico 38 (66%) presentaron cefalea entre migraña y cefalea tensional, esto no se asoció con actividad de la enfermedad (57). Lo cual se asemeja a los datos encontrados en la población del hospital Roosevelt.

El examen físico neurológico al momento de la presentación de la manifestación fue normal en 33 pacientes (62%), la evaluación mental por medio del mini examen del estado mental fue normal en los pacientes realizados, no evidenciando afección cognitiva, probablemente por la edad de los pacientes evaluados los cuales tienen una media de 35.01 ± 14.08 años (rangos 16-69), considerándose una población joven, con nivel educativo 91% alfabeto, siendo estos los parámetros que pueden alterar el desempeño del examen produciendo falsos negativos, el mini examen del estado mental puede alcanzar según Lobo A. et, al. sensibilidad de 87% y especificidad 82% (58). Afección motora anormal con disminución de fuerza muscular 11 pacientes (20%), hiporreflexia 6 (11%), hiperreflexia 4 (7%), alteración de sensibilidad hipoalgesia 4 (8%). (Tabla No. 3)

La correlación entre manifestaciones neurológicas y actividad serológica medida por anti-DNA, P Ribosomal y anticuerpos antifosfolípidos fue de nula a baja, al igual que SLEDAI. (Tabla No.5)

Los hallazgos en los estudios de imagen encontrados a través de resonancia magnética cerebral anormales fueron, hiperintensidades en sustancia blanca periventricular y occipital en su mayoría seguido por atrofia cortical. La detección de anomalías por parte de la RM es probable en aquellos síndromes que se presentan con afectación focal que en los que tienen afectación difusa (tan solo un 19% de las presentaciones difusas —incluidas convulsiones y psicosis— cursan con RM patológica) (16). Estos hallazgos se relacionan con el trabajo realizado por Luyendijk et al. en donde se revisaron 74 pacientes los cuales presentaron hiperintensidades focales en sustancia blanca en 49% sugestivo de vasculopatía o vasculitis (59). En venorresonancia el hallazgo predominante fue trombosis yugular. (Tabla No. 7-8-9). Es importante indicar que no fueron realizados estudios de imagen (resonancia, angiografía y venografía) en todos los pacientes aunque estuviese indicada, por falta de recursos económicos.

En los pacientes con trastorno convulsivo que se les realizó electroencefalograma el hallazgo predominante fue alteraciones de tipo irritativo focal. (Tabla No. 10)

Los pacientes con manifestaciones periféricas que se les realizó velocidad de conducción nerviosa el hallazgo predominante fue neuropatía sensitivo motor de tipo mixto. (Tabla No. 11)

Veinticinco pacientes recibieron ciclofosfamida intravenosa como parte del tratamiento con una media de 7.9 pulsos, 2 recibieron metilprednisolona y un paciente inmunoglobulinas. (Tabla No.13)

Las comorbilidades asociadas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentaron manifestaciones neurológicas las más frecuentes fueron hipertensión arterial (23%), hipotiroidismo (6%), diabetes mellitus y obesidad (4%). El 62% de los pacientes no presentó comorbilidad asociada. (Tabla No. 14). En el estudio de García García César, et al. en la caracterización

epidemiológica, clínica y terapéutica de 282 pacientes con lupus eritematoso sistémico en hospitales de Guatemala las comorbilidades asociadas fueron hipertensión arterial (40.42%), insuficiencia venosa (14.89%), hipotiroidismo (9.57%) y diabetes mellitus (7.8%) los cuales presentan datos similares (60).

VI.1 CONCLUSIONES

- Cincuenta y tres pacientes fueron estudiados, 98% de sexo femenino, edad media 35.01 ± 14.08 años (rangos 16-69), 87% ladinos con escolaridad alfabeto 91%. La media de duración de seguimiento 6.90 ± 6.55 años (rangos 1-30).
- No se encontró correlación entre lupus eritematoso sistémico con actividad serológica/clínica y enfermedad neurológica, medida por P Ribosomal, Anti DNA y Anticuerpos Antifosfolípidos IgG, IgM y Anti B2GP1 ($r -0.37, 0.07, 0.07, 0.19$ y -0.40) y SLEDAI con media 1.98 ± 2.30 (0.12).
- No se evidenció deterioro cognitivo por medio de mini examen del estado mental Folstein, con una puntuación media de 29.42 en los pacientes con manifestaciones neurológicas.
- Se estableció diferencias significativas entre ambos grupos en escolaridad ($p < 0.05$), el presentar manifestaciones neurológicas al momento del diagnóstico ($p < 0.05$) y el uso de anticonvulsivantes ($p < 0.01$).

VI.2 RECOMENDACIONES

- Realizar estudios prospectivos de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con manifestaciones neurológicas, que contenga mayor cantidad de pacientes, ya que las manifestaciones son diversas y aún continúa sin entenderse del todo la fisiopatología y relación con actividad de la enfermedad o factores predisponentes.
- A través de la presente investigación se logró realizar la caracterización de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con manifestaciones neurológicas, es importante destacar la importancia de llevar un registro médico apropiado que contenga evaluaciones clínicas y exámenes de gabinete en totalidad, por lo que se debe recomendar el manejo apropiado de los expedientes clínicos para poder obtener de esta forma la información necesaria para realizar investigación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fabris LAB. Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2005;1:42-5. - Vol. 1 Núm.Extra.2
2. Lastra Vera O. Vasculitis y enfermedades del tejido conectivo. En *Vasculitis 2006*, editorial Alfil: 257-272.
3. Gomes RC. Lupus eritematoso sistémico: manifestaciones del sistema nervioso central y periférico. *Medicine* 1997: 2340- 2342.
4. Cima M. Manifestaciones neurológicas en lupus neuropsiquiátrico. *Lupus eritematoso sistémico*. Battagliotti C, Gentiletti A. 2ª Edicion 2004: 299-309.
5. Oblita O, Alfaro J. Lupus Eritematoso Sistémico Activo y Cuadriparesia extramedular. *Rev. Peru Reum*, 1995: 21-24.
6. Frohmam E, Wingerchuk. Transversa Myelitis. *N Engl J Med* 2010: 564-572.
7. Kovac B, Lafferty T. Transversa myelopathie in Systemic Lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Am Reumat Dis* 2000:120-124.
8. Sanna G, Bertoloccini AL. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and asociacion with antiphospholipid antibodies. *J Reumat* 2003: 985-92.
9. Ramos PC, Mendez MJ. Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1999;6: 295-9.
10. Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Sub-committee. (2007) Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus*, 16, 418-425.
11. Fernando Martinez Valle. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(20):797-801.
12. Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, Sikanich N. Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2007;6: 421-6.
13. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions

- for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599–608
14. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Attribution and clinical significance. *J Rheumatol.* 2004;31:2156–62.
 15. Rovaris M, Viti B, Ciboddo G, Gerevini S, Capra R, Iannucci G, et al. Brain involvement in systemic immune mediated diseases: Magnetic resonance and magnetisation transfer imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68:170–7.
 16. Sibbitt Jr WL, Sibbitt RR, Griffey RH, Eckel C, Bankhurst AD. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:1014–22.
 17. Sibbitt Jr WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2026–38.
 18. Miller DH, Buchanan N, Barker G, Morrissey SP, Kendall BE, Rudge P, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the central nervous system in systemic lupus erythematosus. *J Neurol.* 1992;239:460–4.
 19. Petropoulos H, Sibbitt Jr WL, Brooks WM. Automated T2 quantitation in neuropsychiatric lupus erythematosus: A marker of active disease. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:39–43.
 20. Sibbitt Jr WL, Haseler LJ, Griffey RH, Hart BL, Sibbitt RR, Matwiyoff NA. Analysis of cerebral structural changes in systemic lupus erythematosus by proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:923–8.
 21. Sibbitt Jr WL, Haseler LJ, Griffey RR, Friedman SD, Brooks WM. Neurometabolism of active neuropsychiatric lupus determined with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1271–7.
 22. Peterson PL, Axford JS, Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:727–39.
 23. Sabet A, Sibbitt Jr WL, Stidley CA, Danska J, Brooks WM. Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 1998;29:2254–60.

24. Axford JS, Howe FA, Heron C, Griffiths JR. Sensitivity of quantitative (1) H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:106-11.
25. Welsh RC, Rahbar H, Foerster B, Thurnher M, Sundgren PC. Brain diffusivity in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with new acute neurological symptoms. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:541–51
26. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:377–85
27. Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K, Manger B, Grebmeier J, Engelhardt A, et al. Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1253–62.
28. Driver CB, Wallace DJ, Lee JC, Forbess CJ, Pourrabani S, Minoshima S, et al. Clinical validation of the watershed sign as a marker for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59:332–7.
29. Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:773–7.
30. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2003;30:985–92.
31. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international

- metaanalysis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:312–24.
32. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2001;7:1189–93.
 33. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: Results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:843–53.
 34. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:297–315.
 35. Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol.* 1998;54:581–618.
 36. Steup-Beekman G, Steens S, Van Buchem M, Huizinga T. Anti-NMDA receptor autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus and their firstdegree relatives. *Lupus.* 2007;16:329–34.
 37. Harrison MJ, Ravdin LD, Lockshin MD. Relationship between serum NR2a antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2515–22..
 38. Eber T, Chapman J, Shoenfeld Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Myth or reality?. *Lupus.* 2005;14:571–5.
 39. Ellis SG, Verity MA. central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: A review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum.* 1979;8:212–21.
 40. Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1357–66.
 41. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein

- antibodies. *N Engl J Med*. 1987;317:265–71.
42. Almeida D, Antolin J, Amerigo MJ, Cantabrana A, Roces A, Hayeck M. Anticuerpos anti-ribosomales como marcadores de actividad en el LES. *An Med Interna*. 2002;19:73–5.
 43. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: Data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1555–60.
 44. Borchers AT, Aoki CA, Naguwa SM, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:329–44.
 45. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3:377–86.
 46. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:195–205.
 47. Eyanson S, Passo MH, Aldo-Benson MA, Benson MD. Methylprednisolone pulse therapy for nonrenal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1980;39: 377–80.
 48. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2007;36: 329–37.
 49. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:620–5.
 50. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus*. 2005;14:871–7.
 51. Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. SLE-associated transverse

- myelitis successfully treated with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Rheumatol Int.* 2006;26:771–2.
52. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2673–7.
 53. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:470–5.
 54. Harrison M. Development of a unique and novel psycho-educational program for active systemic lupus erythematosus (SLE) patients with self-perceived cognitive difficulties. *Arthritis Rheum.* 2003;29:S1685.
 55. Harrison M. Mastering the intellectual navigation of daily functioning and undoing the limitations of lupus-a pilot study to improve quality of life in SLE. *Arthritis Rheum.* 2004;50.
 56. Chi Chiu Mok, et al. Neuropsychiatric Manifestations and Their Clinical Associations in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2001;28:4 766-771.
 57. Roald Omdal, et al. Somatic and Psychological Features of Headache in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2001;28:4 772-779.
 58. Lobo A. Saz P. et al. Validación y normalización del Mini- Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med. Clin (Barc)* 1999;112.
 59. Luyendijk, S. C. A. et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Lessons Learned From Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis & Rheumatism* Vol.3, No.3 March 2011.
 60. García García, Cesar Oswaldo, et al. Caracterización Epidemiológica, Clínica y Terapéutica de Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista de Reumatología*, Marzo 2012, Año II; Número 1 páginas 17-30.

61. Herrera Méndez, Maynor. Lupus Eritematoso Sistémico. Reporte de 50 años de Investigación en Guatemala. Revista de Reumatología, Marzo 2012, Año II; Número 1 página 4-15.
62. P. Tutor-Ureta, M. Yebra-Bango. Antimalarials in systemic diseases. Rev Clin Esp.2005;205:230-2 - Vol. 205 Num.5.

VIII. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NUMERO DE BOLETA _____ EDAD _____
 ESCOLARIDAD _____ SEXO _____
 ETNIA _____ REGISTRO _____

NUMERO DE CRITERIOS ACR _____

TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD

- < 1 año
- 1-5 años
- 5-9 años
- > 10 años

TRATAMIENTO

PDN _____ MTX _____
 HCQ _____ LFN _____
 CFM _____ ASA _____
 AZA _____ OTROS _____

SLEDAI _____ SEGUIMIENTO _____

EVALUACION EXAMEN FISICO NEUROLOGICO

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Meningitis Aséptica
- Enfermedad Cerebro Vascular
- Síndrome Desmielinizante
- Cefalea (incluida migraña)
- Corea
- Miopatías
- Trastorno Convulsivo
- Estado Confusional Agudo (delirio)
- Desordenes de Ansiedad
- Disfunción Cognitiva
- Psicosis
- Trastorno del Ánimo

PERIFERICO

- Poliradiculopatía desmielinizante aguda
- Desórdenes autonómicos
- Mononeuropatías
- Miastenia Gravis
- Neuropatía Craneal
- Plexopatía
- Polineuropatía

MINI EXAMEN DEL ESTADO MENTAL

20-24 Deterioro leve
 16-19 Deterioro moderado
 15 o menos Deterioro severo

TEST DE HAMILTON

> 16 Depresión Mayor
 14-16 Depresión Moderada

SEROLOGIA

FANA _____ PATRON _____
 ANTIDNA _____ C3 _____ C4 _____
 ANTIFOSFOLIPIDOS IgG _____ IgM _____ Anti B2GP1 _____
 P RIBOSOMAL _____ OTROS _____

ESTUDIOS DE IMAGENES

- TAC _____
- RMN _____
- ANG _____
- VENORESONANCIA _____

OTROS

- EEG _____
- EMG _____
- PUNCION LUMBAR _____

PLAN TERAPEUTICO

MINI EXAMEN DEL ESTADO MENTAL FOLSTEIN

PACIENTE _____
EXAMINADOR _____

EDAD _____
FECHA _____

Dar un punto por cada respuesta correcta

CALIFICACION PUNTEO

ORIENTACIÓN

1. ¿Cuál es
El año?
La estación?
La fecha?
El día?
El mes?
2. ¿En dónde estamos
Pais?
Estado?
Ciudad?
En qué edificio?
Número de piso?

CONCENTRACIÓN

3. Nombre tres objetos no relacionados, despacio y claramente, en un segundo cada uno. Después pedir al paciente que repita los tres nombres, la primera repetición determinada la puntuación (0 – 3). Dar un punto por cada respuesta correcta. Repetir los nombres hasta que el paciente los aprenda.

ATENCIÓN Y CÁLCULO

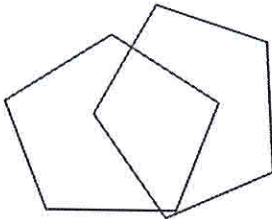
4. Contar de siete en siete: pedir al paciente que cuente de manera regresiva a partir de 100, de siete en siete es decir, 93, 86, 79, etc. Dejar de contar después de cinco intentos; dar un punto por cada respuesta correcta. Como alternativa se puede pedir al paciente que deletree MUNDO al revés.

MEMORIA

5. Preguntar al sujeto si puede repetir las 3 palabras que le pidió antes que recordara. Dar 1 punto por cada respuesta correcta.

LENGUAJE

6. Enseña al paciente un lápiz y un reloj. Pídale que nombre cada uno conforme se le muestra
7. Pida al paciente que repita "no, si, ser, o ver"
8. Pida al paciente que lleve a cabo estas indicaciones en la siguiente secuencia:
Tome esta hoja de papel en su mano derecha. Dóblela a la mitad. Ponga la hoja en el piso.
9. Pida al paciente que lea y lleve a cabo la siguiente orden escrita "CIERRE SUS OJOS".
(La frase debe estar escrita en un papel blanco con letras lo suficientemente grandes)
10. Pida al paciente que escriba una oración a su elección. La oración debe de contener un sujeto y un verbo, y debe tener sentido. Ignore los errores de ortografía.
 1. Pida al paciente que copie la figura mostrada. Dar un punto si se parece a todos los lados y ángulos y si los lados que se entrecruzan forman un cuadrilátero.



PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO" para propósito de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.