

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

*FACTORES PRONÓSTICOS EN LAS MANIFESTACIONES
NEUROPSIQUIÁTRICAS POR ACTIVIDAD
DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA
P R E S E N T A
DRA. EVA NINA SANTILLÁN GUERRERO

ASESOR DE TESIS:
DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
MÉDICO ADJUNTO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. ANTONIO FRAGA MOURET
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI





Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Santullón Guerrero
EVA Uma
FECHA: 30-09-04
FIRMA: 

Coautores:

Dra. Lourdes Sánchez *

Dra. Lourdes Olguín Ortega **

Dr. Juan Talavera ***


Dr. Ramiro Hernández Vásquez *

**Departamento de Reumatología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G"
Centro Médico Nacional Siglo XXI*


***Departamento de Reumatología
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza.*

****Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI*

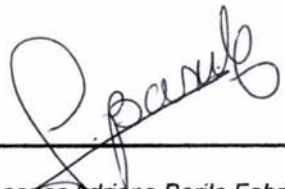
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.




Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



Dr. Antonio Fraga Mouret
Profesor Titular de la Especialidad de Reumatología
Jefe del Servicio de Reumatología
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



Dra. Leonor Adriana Barile Fabris
Asesor de Tesis
Médico Adjunto al Departamento de Reumatología
Investigador Asociado, Unidad de Investigación en Epidemiología
Clínica
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G. CMN Siglo XXI



Dra. Eva Nina Santillán Guerrero
Investigador
Residente de Reumatología
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
CMN Siglo XXI

DELEGACION 3 SUROESTE U.F.
CMN. SIGLO XXI
DE ESPECIALIDADES
29 SEP 2004

Dedicatoria

A mis padres, a Toño y a Edgar, por que sin ellos no sería lo que soy, en compensación por los días de ausencia...

A mis maestros por guiar mis pasos...

A los pacientes reumáticos por ser fuente inagotable de inspiración y conocimientos.

1.Aspectos conceptuales

1.1. Planteamiento del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un síndrome caracterizado por afección multiorgánica, siendo los órganos más gravemente afectados riñón y sistema nervioso ¹. La afección al sistema nervioso es una de las áreas más difíciles de evaluar para el clínico y el científico ² ya que el espectro de manifestaciones clínicas varía desde disfunción cognitiva subclínica hasta manifestaciones graves del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) ³, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad o aparecer en cualquier momento de la enfermedad y asociado o no a periodos de actividad de LES .

Los lineamientos del tratamiento y pronóstico para actividad renal, hematológica, articular han sido establecidos desde hace cuatro décadas ¹ pero no para las manifestaciones neuropsiquiátricas por actividad de LES (LESNP) a pesar de presentarse entre el 20 al 60% de los pacientes con LES dependiendo de la serie y los criterios de inclusión utilizados ⁴ .

Además de su alta frecuencia se trata de una manifestación grave con mortalidad del 7 al 40% y alta morbilidad atribuible a la propia enfermedad o al tratamiento , por lo que se requiere definir los factores involucrados en el pronóstico.

1.2 Marco teórico

Desde la primera descripción de LESNP en 1875 por Kaposi⁵ manifestado por estupor y coma como manifestaciones terminales de la enfermedad se sabe que las manifestaciones de LESNP son muy variadas por lo que el diagnóstico ha sido difícil. Puede afectar el sistema nervioso central, periférico y la esfera psiquiátrica. En 1999 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso un nomenclatura estandarizada de 19 síndromes neuropsiquiátricos⁶: *Sistema nervioso central*: meningitis aséptica, neuritis óptica, enfermedad cerebrovascular, síndromes desmielinizantes, cefalea, convulsiones, corea; *trastornos psiquiátricos*: ansiedad, alteraciones cognitivas, cambios de carácter y psicosis; *Sistema nervioso periférico*: síndrome de Guillian-Barré, alteraciones autonómicas, mononeuritis única o múltiple, miastenia grave, neuropatía craneal, plexopatía y polineuropatía.

La patogenia continúa siendo poco conocida, se han postulado diversas teorías que involucran a los anticuerpos anticardiolipinas (aCL), anti proteína P ribosomal, anticuerpos antiantineuronas, microtrombosis, desmielinización, hipoxia, así como niveles elevados de citoquinas proinflamatorias⁷. Se cree que la patogenia es diferente dependiendo si la afección es del SNC, SNP o a la esfera psiquiátrica. Mecanismos poco conocidos llevan a disminución de la perfusión cerebral con pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica permitiendo el paso de anticuerpos antineuronales que finalmente llevarán a daño cerebral y pérdida de mielina^{8,9}.

En los estudios histopatológicos posmortem no se ha encontrado anomalías características, lo más frecuentemente encontrado es la llamada vasculopatía blanda caracterizada por hialinización vascular, tortuosidad vascular, proliferación endotelial, y gliosis perivascular, sin embargo esta lesión no es específica y en la mayoría de los casos no se encuentran anomalías evidentes en contraste con lo dramático del cuadro clínico⁸.

A pesar del advenimiento de las nuevas técnicas de imagen no hay un método suficientemente sensible y específico que se correlacione adecuadamente con los hallazgos clínicos. La resonancia magnética (RM) ha sido la más sensible en la práctica clínica y la más útil en la diferenciación del daño cerebral agudo o secuelas de la enfermedad y excluye otras causas como infartos o lesiones ocupativas⁹⁻¹⁰. Hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular, anomalías difusas o atrofia cortical son las más comunes¹¹. Otros estudios como tomografía axial computada (TAC) o electroencefalograma (EEG) son poco sensibles y específicos. Por lo que el diagnóstico diferencial suele ser difícil y el diagnóstico continúa siendo en muchos casos por exclusión¹⁰.

Lo anterior refleja la complejidad de esta manifestación, y desconocimiento por falta de estudios sobre LESNP los cuales han sido menos extensos y rigurosos que en el caso de nefritis¹

Karassa y cols.¹² Estudiaron prospectivamente 32 pacientes con LESNP sugiriendo que la presencia o ausencia de lesiones demostrables por RM pueden ser factores pronósticos.

La mielitis transversa (MT) es una manifestación rara, se presenta en menos del 1% de los pacientes ¹ Andrianakos y cols. ¹³ reportan 3 casos de MT y hacen revisión de la literatura de 18 autores y de 26 casos concluyendo que la MT es un factor de peor pronóstico para el curso clínico del LES.

En un estudio Mexicano Barile y cols ¹⁴ reportan 7 casos de MT que previamente habían recibido dosis promedio de prednisona (PDN) de 47 mgs/ día (15 a 100mgs/ día) y que recibieron durante el evento agudo 1 gr/ día de metilprednisolona (MPD) por 3 días consecutivos como tratamiento inicial, seguidos por ciclofosfamida (CFM) a dosis de 1 a 1.5 gr m² de superficie corporal (SC) con duración promedio del tratamiento de 6 meses. Posterior al tratamiento requirieron menor dosis de PDN oral con menor frecuencia de recaídas y mejor control de la enfermedad sugiriendo que un tratamiento temprano y agresivo (combinación de MPD con CFM) sea de mejor pronóstico.

Jamal y cols. ¹⁵ describen una cohorte de 134 pacientes con LESNP que tuvieron crisis convulsivas y los compararon con 109 pacientes sin LESNP y encontraron como factores de riesgo para crisis convulsivas : mayor actividad medida por la escala validada para actividad de LES: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) > 20 puntos al momento de la crisis : razón de momios (OR) de 71 con 95% Intervalo de confianza (IC) 5.0 – 9.8, escala validada para daño orgánico severo Systemic Lupus International Collaborating Clinics del ACR (SLICC/ACR) > 4 con OR 2.7 95% IC 1.5- 3.9, anticuerpos anticardiolipina (aCL) positivos isotipo inmunoglobulina G (IgG): OR 2.3 95%IC 1.5 – 3.9.y anomalías en RM

OR 2.5 95% IC: 1.36- 5.0. Por lo que sugieren considerar estos como factores de riesgo para el desarrollo de crisis convulsivas.

1.3 Justificación

- Hasta la actualidad no se han identificado claramente los factores de mal pronóstico asociados a LESNP.
- Las manifestaciones de LESNP son frecuentes, con reportes de hasta 60 a 80% en pacientes con LES.
- La mortalidad oscila entre 7 al 40 % .
- Se requiere del conocimiento sobre los factores asociados a mal pronóstico para identificar aquellos pacientes que requieran tratamiento temprano y agresivo.

1.4 Objetivo

Determinar los factores de mal pronóstico en manifestaciones neuropsiquiátricas por lupus eritematoso sistémico.

1.5 Hipótesis:

¿ Hay alguna manifestación neurológica o psiquiátrica que se asocie a muerte o secuela directamente asociada al evento neurológico que persista por más de 6 meses medida por la esfera neurológica del SLICC/ACR (neuroSLICC/ACR) ?

¿Hay alguna manifestación clínica o serológica fuera del sistema nervioso por actividad de LES que se asocie a peor pronóstico?

¿Hay relación entre la actividad global de LES medida por SLEDAI o de daño crónico medido por SLICC/ACR en el momento del evento neuropsiquiátrico y el resultado del evento neuropsiquiátrico?

¿Hay algunos hallazgos en examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), estudios funcionales (EEG, electromiografía –EMG-, velocidad de conducción nerviosa –VCN-, potenciales evocados –PET-) o estudios de imagen (TAC- y RM) que sean útiles para predecir mal pronóstico?

¿Cuál es la influencia del tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro de LESNP y el inicio del tratamiento?

¿Hay algún esquema terapéutico que se asocie a incremento en las secuelas o muerte?

2. Aspectos Metodológicos

2.1 Diseño del estudio

Tipo de estudio: Observacional, Descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

2.2 Definiciones

Universo de Trabajo: Pacientes que cumplan con cuatro o más de los criterios de la ARA de 1982 ¹⁶ para LES y con diagnóstico de LESNP de acuerdo a las recomendaciones del ACR de 1999 para alguno de los 19 síndromes neuropsiquiátricos ⁶

Mal pronóstico: secuelas directamente asociadas al evento neurológico medidas por neuroSLICC/ACR (esfera neurológica del SLICC/ACR de un

punto o más) presentes por más de 6 meses o muerte directamente derivada del evento de LESNP o del tratamiento .

LES activo: más de 10 puntos por SLEDAI de acuerdo a la literatura ¹⁷.

Síndrome neuropsiquiátrico atribuible a LES: pacientes en los que se hubieran cumplido las recomendaciones del ACR de 1999 para diagnósticos diferenciales y criterios de inclusión y exclusión para cada manifestación.

2.3 Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años de cualquier sexo o nivel socioeconómico con diagnóstico de LES que cumplieran con 4 o más criterios de 1982 de la ARA y que cumplieran con las recomendaciones del ACR de 1999 para síndromes neuropsiquiátricos.

Encontrarse en seguimiento en el departamento de Reumatología del CMN Siglo XXI o CMN La Raza.

Expediente clínico completo.

Carta de consentimiento informado

Criterios de no inclusión:

Expediente clínico no disponible o incompleto.

Duda diagnóstica del origen de la manifestación neurológica por diagnósticos diferenciales no estudiados adecuadamente.

Falta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Manifestaciones neurológicas debidas a causas traumáticas, tóxico – metabólicas, aterosclerosis o malformaciones vasculares.

Ubicación temporal y espacial.

Se utilizarán las bases de datos de los departamentos de Reumatología del CMN Siglo XXI y CMN La Raza para el análisis retrospectivo de los pacientes hasta febrero 2004.

2.4 Definición de variables:

Variables dependientes: tiempo de respuesta clínica, secuelas o muerte en pacientes con LESNP.

Variables independientes: Actividad de la enfermedad determinada por parámetros clínicos y serológicos (SLEDAI), tipo de manifestación neuropsiquiátrica, tiempo de evolución de NPLES al inicio de tratamiento y tipo de tratamiento recibido.

2.5 Instrumentos de medición:

SLEDAI: escala de actividad de LES. Dicotómica: activo o inactivo

SLICC: escala de daño crónico de LES. Ordinal.

Recolección de datos:

Indirecto: recolección de datos registrados en el expediente clínico por el investigador de manera retrospectiva.

Ficha de recolección de datos.

NOMBRE: _____

No. AFILIACIÓN: _____

FECHA DE NACIMIENTO _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE LES: _____

MANIFESTACIONES INICIALES DE LES Y LAB.

SLEDAI inicial _____

TRATAMIENTO PREVIO RECIBIDO PREVIO AL EVENTO LESNP.

FÁRMACO _____ DOSIS _____ DURACIÓN _____

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

FECHA DE MANIFESTACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA: _____

TIPO _____ DE _____ MANIFESTACIÓN

NEUROPSIQUIÁTRICA _____

SLEDAI DURANTE EL EPISODIO NP: _____

TRATAMIENTO DE LES DURANTE EPISODIO NP:

FÁRMACO:

_____	DOSIS: _____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LABORATORIO Y GABINETE:

BH:

QS: _____ PFH: _____

COOMBS: _____ C3 _____ C4 _____

AntiDNA _____ CH50 _____ ANA _____ aCL _____

DEPURACIÓN

CREATININA _____ PROTEINURIA _____

EGO: _____
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO: _____
PRESION: _____ ASPECTO: _____ PROTEINAS _____
GLUCOSA: _____ CELULARIDAD: _____
PH: _____ CLORO: _____ OTROS: _____
_____ GRAM _____
EMG: _____

TAC: _____

EEG: _____

IRM: _____

TRATAMIENTO PARA EPISODIO NEUROPSIQUIATRICO.

FÁRMACO _____ DOSIS _____ DURACIÓN _____

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO _____

EVOLUCION (SLEDAI, SLICC, evolución clínica):

OBSERVACIONES:

2.6 Análisis estadístico:

Para todos los análisis se utilizará en software SPSS versión 10.0 Chicago IL. Para variables cuantitativas (edad, tiempo de evolución de la enfermedad) y nominales (género) se utilizarán medidas de frecuencia y tendencia central, así como estadística descriptiva. Con los datos obtenidos se determinara curva normal y Q-Q plot, según la distribución de las variables se realizarán pruebas paramétricas (t-student) para las variables que tengan distribución normal, para las que no se distribuyen de forma normal pruebas no paramétricas con análisis de varianza por Kruskall Wallis . Para variables cualitativas chi- cuadrada. Para los resultados significativos en análisis univariado se realizará análisis multivariado. Curva de Kaplan Meyer para sobrevida. De ser factible se utilizará análisis de consolidación

2.7 Riesgo de la investigación.

Investigación sin riesgo: el estudio es descriptivo de pacientes ya tratados en el servicio por lo que no habrá posibilidad de alteración o daño físico, psicológico ya que no implica técnicas o métodos de investigación innecesarios y se encuentra dentro de lo establecido por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

2.8 Aspectos éticos.

La confidencialidad del paciente se mantendrá en todo momento durante la recolección de datos a través de omitir su nombre manejándose la información por número asignado en la base de datos.

No hay intervención del investigador durante el estudio por lo que se respeta la declaración de Helsinki.

Todos los pacientes incluidos cuentan con carta de consentimiento informado (ver anexo).

3. Organización.

3.1 Cronograma de actividades

	Marzo- abril 2004	Junio – julio 2004	Julio- agosto 2004	Septiembre - octubre 2004
Elección del tema y recopilación de bibliografía	xxx			
Elaboración del protocolo	xxx	xxx		
Estudio de Campo			xxx	
Análisis de resultados e informe final.				xxx

3.2 Recursos Humanos.

Personal a participar en la investigación:

Elección del Tema:

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

Dra. Leonor Barile Fabris

Recopilación Bibliográfica.

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

Dra. Leonor Barile Fabris

Elaboración del Protocolo:

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

Dra. Leonor Barile Fabris

Dra. Lourdes Sánchez

Estudio de Campo:

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

Dra. Leonor Barile Fabris

Dra. Lourdes Sánchez

Dra. Lourdes Olguín

Análisis de resultados:

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

Dra. Leonor Barile Fabris

Dra. Lourdes Sánchez

Dr. Ramiro Hernández Vázquez

Dr. Juan Talavera

Elaboración de informe Final

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

3.3 Recursos Materiales.

	Disponibilidad IMSS	Tipo Estudio	Apoyo de otras Instituciones
Laboratorio química clínica	Si	Biometría hemática Análisis LCR Cultivos	No
Laboratorio inmunología	Sí	Determinación autoanticuerpos y complemento	No
Gabinete	Si	TAC, RM, EEG, EMG, PET	No

3.4 Recursos Físicos:

Área de consulta externa, Hospitalización y archivo clínico de los Hospitales de Especialidades CMN La Raza y CMN Siglo XXI.

3.5 Recursos Financieros.

No se requerirá estudios o costos extraordinarios de los necesarios para la adecuada atención del paciente, por lo que el financiamiento será con los recursos del Hospital para la atención del paciente.

4.0 RESULTADOS.

Se incluyeron 133 pacientes con LESNP de los cuales 91% fueron mujeres y 9% hombres (Fig 1) con edad promedio de inicio de LES 25.7 años , edad promedio al momento del episodio de LESNP de 28.4 años (16 a 50 años) SLEDAI durante el evento: 15.97 y neuroSLEDAI 9.27 (8 a 24).

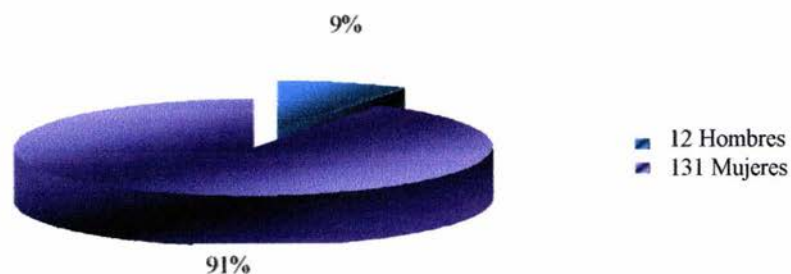


Fig 1: Distribución por género

Las manifestaciones más comunes fueron crisis convulsivas en 36.1%, transtornos desmielinizantes 21.1% y psiquiátricos 16.5%
transtornos desmielinizantes 21.1% y psiquiátricos 16.5%

Manifestación	n / %
Crisis convulsivas	48 / 36.1
T. Desmielinizantes*	28 / 21.1
Psiquiátricos	22 / 16.5
EVC	18 / 13.5
Neuropatías	10 / 7.5
Cefaleas	5 / 3.8
Miastenia grave	2 / 1.5

Tabla 1: Frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas.

*Trastornos desmielinizantes: neuritis óptica y mielitis transversa.

4.1 EVOLUCIÓN.

Noventa y cuatro pacientes mejoraron del evento neuropsiquiátrico agudo (70.7%) y 39 no respondieron (29.3%), de estos últimos 5 (3.75%) fallecieron durante el evento agudo.

4.2 SOBREVIDA

Con el método de Kaplan- Meyer encontramos que la supervivencia disminuyó conforme se incrementó el tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro neurológico o psiquiátrico en relación inversamente proporcional. (Fig 2)

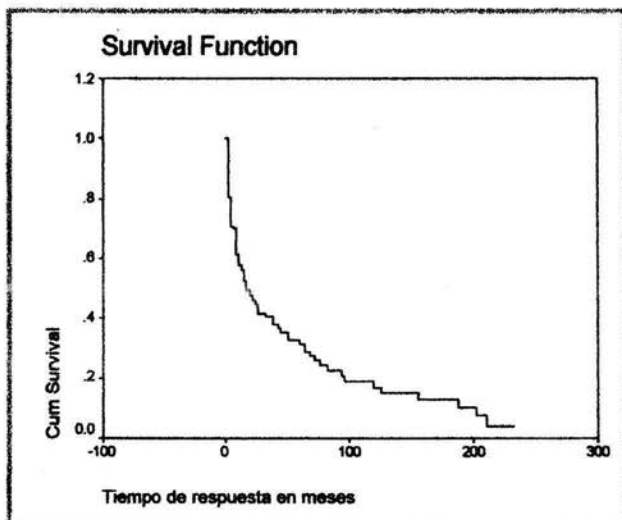


Fig 2. Curva de sobrevida de Kaplan – Meyer. Se observó una relación inversamente proporcional entre el tiempo de respuesta al tratamiento durante el evento neurológico y la sobrevida.

4.3 MORTALIDAD

Las cinco pacientes que fallecieron fueron del género femenino, por crisis Convulsivas en tres pacientes y 2 por psicosis.

Edad evento (años)	Manifestación	SLEDAI	SLICC	Tratamiento	Causa de muerte
27	Crisis convulsivas	24	1	Metilprednisolona	Estado epiléptico
20	Crisis Convulsivas	16	1	Metilprednisolona ciclofosfamida	Estado epiléptico
43	Crisis convulsivas	25	0	Prednisona oral	Crisis convulsivas, vasculitis intestinal
17	Psicosis y crisis convulsivas	27	1	Metilprednisolona ciclofosfamida	Sepsis
17	Psicosis	14	1	Azatioprina Prednisona oral	Psicosis, hemorragia pulmonar, sepsis.

Tabla 2: Causas de muerte.

La manifestación neurológica que se asoció a muerte con mayor frecuencia fue Crisis convulsivas en el 80% de las muertes.

No encontramos asociación con manifestaciones en otro órgano fuera del sistema nervioso.

No encontramos asociación estadísticamente significativa con SLEDAI y el evento neurológico, sin embargo todos los pacientes que fallecieron tenían SLEDAI mayor de 10 puntos.

Los pacientes con SLICC mayor de un punto tuvieron peor pronóstico $p < 0.0001$

En el análisis univariado con Kruskal- Wallis encontramos que factores como el género masculino, recibir tratamiento con esteroides orales, neuroSLICC de uno o mayor ($p=0.0001$), antids DNA elevado ($p= 0.21$), consumo de

complemento ($p= 0.05$) y VSG elevada ($p= 0.036$) se asociaron con falta de respuesta al tratamiento.

Al realizar análisis multivariado de consolidación para los resultados significativos encontramos que cuando la VSG y complemento son concurrentemente normales el 85.7% mejoró y que cuando se asoció consumo de complemento y VSG elevada el 69.2% empeoró ($p= 0.001$) para ambas asociaciones.

Al analizar por separado las manifestaciones al sistema nervioso central, periférico o a la esfera psiquiátrica no encontramos diferencias significativas.

5.0 CONCLUSIONES.

Desde la primera descripción en el siglo XIX de LES por Kaposi y Osler⁵ ha sido una enfermedad caracterizada por afección a múltiples órganos, entre ellos la afección al SNC es una de las manifestaciones más complejas y poco entendidas. Las manifestaciones clínicas son difíciles de evaluar ya que las manifestaciones del SNC por fármacos, infecciones, aterosclerosis o trastornos metabólicos pueden llegar a ser extremadamente difíciles de diferenciar de las manifestaciones genuinas por actividad de LES³. En nuestro estudio encontramos 133 pacientes con LESNP de acuerdo a las recomendaciones del ACR de los cuales 94 mejoraron (71%) y 39 no presentaron respuesta al tratamiento (29%), de estos últimos 5 fallecieron (3.8%) Brey y cols¹⁸ describe una cohorte de 128 pacientes con LES utilizando las recomendaciones del ACR para los 19 síndromes neuropsiquiátricos encontrando una frecuencia del 80%, entre las manifestaciones más frecuentes fueron cefalea: 58%, trastorno depresivo mayor: 28%, trastornos

de ansiedad: 24 % , polineuropatía sensitivo-motora: 22%, crisis convulsivas: 16% y psicosis: 5%. Jönsen et al.¹⁹ en Suecia describe una cohorte prospectiva de los pacientes en seguimiento con LES de 1981 a 1995, incluyendo 111 pacientes todos excepto uno que era chino, eran caucásicos. Las manifestaciones de LESNP se presentaron en 38% (44/117) con SLICC/ ACR más alto en este grupo ($p < 0.0001$) que en los que no lo presentaron (LESNP: 2.3, LES: 0.9) Estos pacientes con LESNP fueron tratados mas intensamente con corticoesteroides e inmunosupresores ($p > 0.01$) que aquellos sin manifestaciones neurológicas. Al comparar con la población general de la misma área geográfica se encontró una mayor frecuencia de discapacidad (riesgo relativo 4 IC 95% 2.06 – 6.96) pero la mortalidad no se incrementó (RR: 1.4 IC 95% 0.5 a 3.0) lo cual sugiere que tener afección neuropsiquiátrica por LES incrementa el riesgo de daño crónico y alta prevalencia de discapacidad, pero no de la mortalidad de manera global en esta población. De los parámetros clínicos relacionados a peor pronóstico encontramos que tener daño neurológico (neuroSLICC) durante más de 6 meses se asoció a peor pronóstico durante el periodo de seguimiento en los dos primeros años. Encontramos una menor mortalidad que la reportada en la mayoría de las series de la literatura debido probablemente al sesgo de referencia , ya que no todos los pacientes tienen acceso a los servicios de tercer nivel por lo que es posible que antes de llegar a nuestros Hospitales algunos fallecen y que son pacientes han recibido tratamiento temprano y agresivo para evitar las secuelas o la muerte. Es necesario prolongar el seguimiento de estos pacientes para corroborar los hallazgos de nuestro estudio con seguimiento mínimo de 6 meses y verificar la fuerza de asociación de estos posibles factores de mal pronóstico para ser

tomados en cuenta durante la valoración del paciente con LESNP para un tratamiento temprano y agresivo con dosis altas de esteroides y ciclofosfamida.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Lavalle Montalvo C. *Compromiso Neurológico en Lupus Eritematoso Generalizado: Mielitis Transversa. Rev Mex Reumat* 2001; 16 (4) : 265 – 68
2. D'Cruz D, Huges GRV, *Lupus and the nervous system. Lupus* 2003; 12: 871
3. Nived O, Sturfelt G, Liang MH and De Pablo P. *The ACR nomenclature for CNS lupus revised. Lupus* 2003; 12: 872-73
4. Meroni PL, Tincani A, Sepp N, Raschi E, Testoni C, corsini E, Cavazzana I et al. *Endothelium and the brain in CNS lupus. Lupus* 2003; 12: 9191- 28
5. Dubois. *Lupus Eritematosus Systemic. Ed Interamericana* 2000, 385 – 401
6. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. *The American Collage of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis and Rheum* 1999; 42: 599-608
7. *Rheumatology by H. Klippel Third edition* 2003. Ed Mosby. Chap 122 *Systemic Lupus Erthematosus Clinical Features* 1359-79
8. Sibbit WL Jr, Sibbit RR, Brooks WM *Neurimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheum* 1999; 42: 2026 – 38

9. Williams Rc, Suguiura K, Tan EM. Antibodies to microtubule – Associated Protein 2 in Patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus *Arthritis and Rheum* 2004; 50 (4) ; 1239- 47
10. Huizinga TWJ, Steens SCA, Van Buchem MA Imaging modalities in central nervous system systemic lupus erythematosus. *Curr Op Rheumatol* 2001; 13: 383- 88
11. Gonzalez – Crespo Mr, Blanco FJ, Ramos A. Magnetic Resonance imagin of the brain in systemic lupus erythematosus *Br J Rheum* 1995; 34: 1055- 60
12. Karassa FB, Loannidis JP, Boki KA Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J med* 2000; 109: 628 – 34
13. Andrianakos A, Duffy J, Suzuki M Transverse Myelopathy in Systemic Lupus Erthematosus: report of three cases and review of the literature *Ann Intern Med* 1975; 83: 816- 24
14. Barile L, Lavalle C. Transverse Myelitis in Systemic Lupus Erythematosus- The Effect of IV Pulse Methylprednisolone and Cyclophosphamide *J Rheumatol* 1992; 19: 370- 2
15. Jamal A, Mikdashi M, Hochberg C, Handwerker H. Factors Associated with Seizure in Systemic Lupus Erithematosus . *Arthritis and Rheum* 2001; 13; Suppl S198
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1981; 25: 1271 - 7

17. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang C.H, and the Committee On Prognosis Studies SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease Activity Index for Lupus Patients. *Arthritis and Rheum* 1992; 35(6) 630-640
18. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus; prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
19. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, Sturfelt . Outcome of Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology* 2002; 41; 1308
- 12

ANEXOS:

Crterios revisados de 1982 para la Clasificaci3n de Lupus Eritematoso Sist3mico.

<i>Crterio</i>	<i>Definici3n</i>
1. <i>Eritema Malar</i>	<i>Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares con tendencia a respetar pliegues nasogenianos</i>
2. <i>Lupus Discoide</i>	<i>Placas eritematosas elevadas con descamaci3n querat3sica y taponamiento folicular, cicatrizaci3n atrofica.</i>
3. <i>Fotosensibilidad</i>	<i>Reacci3n poco com3n a la luz solar por historia cl3nica u observaci3n directa.</i>
4. <i>Úlceras orales</i>	<i>Ulceraci3n oral o nasofar3ngea, usualmente indoloras observada por un m3dico.</i>
5. <i>Artritis</i>	<i>Artritis no erosiva de 2 o m3s articulaciones perif3ricas</i>
6. <i>Serositis</i>	<i>A. Pleuritis: historia de dolor pleur3tico o frote escuchado por un m3dico o evidencia de derrame pleural. B: Pericarditis: documentada por electrocardiograma (ECG), Frote o evidencia de derrame peric3rdico.</i>
7. <i>Compromiso renal.</i>	<i>A: proteinuria persistente mayor de 0.5gr/d3a o m3s de 3+ si No se cuantifica B. Cilindros celulares: eritrocitos, hemoglobina, granulares Tubulares o mixtos.</i>

8. Compromiso neurológico. A: convulsiones en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas conocidas: uremia, desequilibrio hidroelectrolítico, cetoacidosis.

B. Psicosis: no asociado a medicamentos o tóxicos

9. Compromiso Hematológico. A: Anemia hemolítica: con reticulocitosis
B. Leucopenia: menor de 4 mil en dos o más ocasiones
C. Linfopenia: menor de 1.5 mil en dos o más ocasiones
D. Trombocitopenia: menor de 100 mil no asociado a Fármacos.

10. Alteración inmunológica A. Inmunosuprimido
B. antiDNA elevado o
C. antiSm o
D. anticuerpos antifosfolípidos: anticardiolipinas IgG o IgM, Anticoagulante lúpico positivo o prueba serológica de VDRL falsamente positiva.

11. Anticuerpos Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia.

Para fines de clasificación un paciente tiene LES se reúne cuatro de los 11 criterios

Escala de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Puntos	SI / no	Descripción	Definición
8	_____	<i>Convulsiones</i>	<i>De inicio reciente, excluir causas infecciosas, metabólicas o por drogas</i>
8	_____	<i>Psicosis</i>	<i>Alteración de la realidad, alucinaciones, pensamiento desorganizado, excluir uremia y drogas</i>
8	_____	<i>Síndrome orgánico cerebral</i>	<i>Alteración de la orientación, memoria, concentración. Excluir infecciones, causas metabólicas, fármacos.</i>
8	_____	<i>Alteraciones Visuales</i>	<i>Cambios retinianos: cuerpos citoides, exudados duros, hemorragia coroidea, vasculitis.</i>
8	_____	<i>Neuropatía pares craneales.</i>	<i>Neuropatía de pares craneales sensorial o motora.</i>
8	_____	<i>Cefalea</i>	<i>Persistente, que no responde con analgésicos narcóticos.</i>
8	_____	<i>EVC</i>	<i>Excluir aterosclerosis</i>
8	_____	<i>Vasculitis</i>	<i>Úlceras, infartos digitales periungueales, gangrena, hemorragias en astilla, biopsia.</i>
4	_____	<i>Artritis</i>	<i>Afección de más de 2 articulaciones</i>
4	_____	<i>Miositis</i>	<i>Debilidad muscular proximal, elevación de CPK aldolasa, cambios en electromiografía o biopsia.</i>

Índice de daño crónico por LES: SLICC/ACR

Área	Puntuación
Ocular	
Catarata	1
Cambios retinianos o atrofia óptica	1
Neuropsiquiátrica	
Déficit cognitivo	1
Convulsiones que requieren tratamiento por más de 6 meses	1
EVC(2 puntos si es más de 1 evento)	1,2
Neuropatía craneal o periférica (excluyendo atrofia óptica)	1
Mielitis Transversa	1
Renal	
Filtración glomerular menor 50%	1
Proteinuria en 24 hrs 3.5 gr	1
Ó	
Falla renal terminal en diálisis o trasplante	3
Pulmonar	
Hipertensión pulmonar	1
Fibrosis pulmonar	1
Pulmón encogido	1
Fibrosis pleural	1
Infartos pulmonares o neumonectomía no debida a cáncer	1
Cardiovascular	
Angina o bypass coronario	1
Infarto miocárdico (2 puntos si más de un evento)	1,2
Cardiomiopatía	1
Enfermedad valvular	1
Pericarditis o pericardiotomía	1
Vascular periférico	
Claudicación	1
Pérdida menor de pulpejos	1
Pérdida mayor de pulpejos(2 puntos si más de 2 eventos)	1,2
Trombosis O estásis venosa	1
Gastrointestinal	
Infartos o resección intestinal o esplénica (2 puntos si más de 2 sitios)	1,2
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Pancreatitis	1
Musculoesquelético	

Atrofia muscular o debilidad	1
Deformidades o artritis erosiva (excluir necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral	1
Necrosis avascular (2 puntos si es más de 1 evento)	1,2
Osteomielitis	1
Ruptura de tendones	1
Piel	
Alopecia crónica	1
Panniculitis extensa	1
Úlceras cutáneas no debidas a trombosis por más de 6 meses	1
Falla gonadal prematura	1
Diabetes(debida a tratamiento)	1
Cáncer (excluir displasia) (2 puntos si más de 2 localizaciones)	1,2

Cambios no reversibles persistentes por más de 6 meses, no relacionados a actividad inflamatoria .

Casos y Definiciones para Síndromes neuropsiquiátricos en Lupus Eritematoso Sistémico del ACR.

Polirradiculoneuropatía Aguda Desmielinizante Inflamatoria

Polirradiculoneuropatía progresiva, usualmente ascendente y predominantemente de tipo motor la cual alcanza pico dentro de los primeros 21 días o menos. Pérdida de reflejos, simétrico, puede envolver el tórax y causar falla respiratoria.

Excluir: otras enfermedades agudas de la médula espinal, Botulismo, Poliomielitis y otras infecciones, miastenia grave aguda.

Meningitis aséptica

Fiebre, cefalea, irritación meníngea, pleocitosis del LCR con cultivos negativos.

Mielitis Transversa

Trastorno rápidamente progresivo con paresia y/o pérdida sensitiva con nivel demostrable (transversa) con o sin afectación del esfínteres.

Excluir: causas compresivas otras lesiones de la cola de caballo.

Enfermedad Cerebrovascular.

Déficit neurológico debido a insuficiencia u oclusión vascular, enfermedad venooclusiva o hemorragia. Algunos déficit pueden ser focales o multifocales en la enfermedad recurrente: Enfermedad vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, hemorragia subaracnoidea o intracraneal, trombosis de senos venosos

Excluir: infecciones cerebrales, tumores intracraneales, trauma, malformaciones vasculares, hipoglicemia, dislipidemia, diabetes mellitus, enfermedad aterosclerótica, estados hipercoagulables, fibrilación auricular, defectos

intracardiacos, tabaquismo, síndrome antifosfolípidos, hipertensión, uso de cocaína o anfetaminas.

Síndromes Desmielinizantes:

- a. áreas múltiples de desmielinización en la sustancia blanca, con pérdida sensorial.*
- b. Mielitis transversa*
- c. Neuritis óptica*
- d. Diplopla aislada debida a parálisis de nervios craneales u oftalmoplejía internuclear.*
- e. Vértigo, vómito, ataxia, disartría o disfagia.*
- f. Parálisis de otros nervios craneales.*

Excluir: infecciones: ej tuberculosis, citomegalovirus, VIH, HTLV-1. Borrelia, Whipple, encefalopatía multifocal progresiva, sífilis, deficiencia de vitamina B12, esclerosis múltiple, sarcoidosis, diabetes mellitus.

Cefaleas

Cefalea de 24 horas o más de duración que no cede con analgésicos habituales, sólo con narcóticos.

Tipos: Migraña sin aurea, migraña con aura, cefalea tensional, cefalea en racimos, cefalea con hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri)

Excluir: meningitis aséptica, pseudotumor cerebral asociado a fármacos, neuroinfección, tumores cerebrales, traumas, cefaleas de origen metabólico, convulsiones, estado posictal, hemorragias.

Mononeuropatías

Única o múltiple. Alteración de la función de un o más nervios periféricos asociados a debilidad, parálisis o pérdida sensorial

Excluir: neuropatía diabética, daño mecánico local, radiaciones, cáncer, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, VIH, herpes, poliarteritis nodosa (PAN), Wegener, crioglobulinemia, artritis reumatoide, Sjögren.

Polineuropatía

Trastorno agudo o crónico que afecta los nervios periféricos, con afección motora o sensitiva, caracterizada por simetría en la sintomatología y hallazgos físicos.

Excluir: Toxicidad por fármacos, lepra, VIH, difteria, enfermedad de Lyme, diabetes, uremia, amiloidosis, alcoholismo, porfiria, paraproteinemias, síndrome de Sjögren.

Plexopatía

Trastorno del plexo braquial o lumbosacro que produce debilidad muscular, déficit sensorial y/o pérdida de reflejos, que no corresponde a el territorio de un solo nervio o raíz nerviosa.

Excluir: daño por compresión, trauma, aneurisma, tumor, radiación, costilla cervical, síndrome del estrecho torácico, neuritis plexus, toxicidad por heroína, lepra, herpes zoster, enfermedad de Lyme.

Neuropatía de pares craneales

Déficit de la función motora o sensitiva de alguno de los nervios craneales.

Excluir: fractura craneal, meningioma, carcinomatosis, meningitis, aneurisma, zoster, neuroborreliosis, sífilis, mucormicosis, síndrome de Miller Fisher

Trastornos del movimiento

Corea

Movimientos irregulares, en sacudida, involuntarios, pueden involucrar cualquier segmento corporal, cada movimiento es único e irrepetible.

Excluir: enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, medicamentos, fiebre reumática, tumor, embarazo, síndrome antifosfolípidos.

Miastenia Grave

Trastorno de la transmisión neuromuscular, caracterizado por fluctuaciones de la fuerza muscular, y fatigabilidad, con reflejos y sensibilidad normales.

Excluir: hipokalemia, hipofosfatemia, bloqueadores neuromusculares, EVC, síndrome de Eaton Lambert, toxicidad por organofosforados, botulismo, esclerosis múltiple, variantes de Guillain Barré, síndrome miasténico congénito, miopatías progresiva, miopatías esteroideas e inflamatorias, enfermedad de neurona motora.

Disfunción autónoma

Variación de frecuencia cardíaca con la inspiración y espiración máximas mayor de 15 latidos/min, o con Valsalva >1.4.

Excluir: disfunción autonómica asociada a Eaton Lambert, antidepresivos tricíclicos, envenenamiento por organofosforados., síndrome de Shy- Drager

Convulsiones y trastornos convulsivos

- a. *Trastornos tónico clónicos, tónicos o clónicos.*
- b. *Crisis atónicas.*
- c. *Crisis de ausencia*

d. *Crisis miotónicas*

e. *Crisis parciales o focales*

Excluir: síncope vasovagal, síncope cardiogénico, histeria, hiperventilación, tics, narcolepsia, y cataplexia, laberinitis, trauma, hipoglucemia, intoxicación por drogas o alcohol, hemorragia subaracnoidea, ataques de pánico, crisis conversiva, púrpura trombocitopenia trombótica, EVC, migraña, tumores, infecciones, hipoxemia, uremia.

Estado Confusional agudo

Cambios en el nivel de conciencia, pérdida de la atención, trastornos cognitivos, ansiedad, afecto, típicamente aparecen en horas o días o fluctúan a lo largo del día. A menudo llamado encefalopatía, síndrome orgánico cerebral o delirium los cuales no se recomiendan.

Instrumentos recomendados: Mini Mental Estatus Examination, Hospital Anxiety and Depression Scale

Trastornos de Ansiedad

Miedo de anticipación, aprensión, disforia o tensión.

a. *Ansiedad generalizada*

b. *Trastorno de pánico*

c. *Ataque de pánico*

d. *Trastornos obsesivo-compulsivo*

Excluir: trastorno adaptativo de ansiedad, ansiedad inducida por fármacos. Enfermedades metabólicas, estrés, uso de esteroides.

Instrumento recomendado: Hospital Anxiety and Depresión Scale

Déficit Cognitivo

Déficit de funciones cognitivas en uno o más : atención simple y compleja, juicio, memoria planeación, orientación espacial, lenguaje y habilidad psicomotora.

Excluir: uso de sustancias, esteroides, sedantes, antecedente de déficit.

Instrumentos recomendados:

Atención simple: Digit Span, Continuous Performance Test

Atención compleja: Trail Marking Test, Digit Span, Paced Auditory Serial Addition Test

Memoria: California Verbal Learning Test, Wechsler Memory Scale, Continuous Visual Memory Test

Orientación Espacial: Rey-Osterrieth Complex Figure Test Copy, WAIS- R/III Block Design, Hooper Visual Organization Test

Juicio: WAIS-R/III Comprehension, Raven's Progressive Matrices

Habilidad psicomotora: Stroop Color- Word, Simple reaction Time

Función motora: Manual Speed.

Trastorno Depresivo Mayor

Ánimo depresivo durante todo el día, disminución de interés en todas las actividades de la vida diaria observado por otros, con duración de los síntomas durante al menos 2 semanas diariamente.

Excluir: trastornos mentales primarios, trastorno inducido por sustancias, trastorno adaptativo, uso de esteroides

Instrumentos recomendados: Epidemiological Studies- Depresión Scale, Hospital Anxiety and Depresión Scale

Psicosis

Alteración severa de la percepción de la realidad caracterizada por ilusiones o alucinaciones

Excluir: trastornos mentales primarios no asociados a LES como esquizofrenia, uso de sustancias, reacción psicológica adaptativa de LES.

<http://www.rheumatology.org/ar/1999/aprilappendix.html>

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, CMN LA RAZA
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio: **“FACTORES PRONÓSTICOS EN MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS POR ACTIVIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”** que se realiza en esta Institución cuyos objetivos consisten en **determinar cuales son los factores que afectan adversamente la respuesta de pacientes con afección neurológica o psiquiátrica por lupus eritematoso sistémico**. Estoy consciente que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en **ninguno que no se requiera para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad**. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: **mejor conocimiento de las manifestaciones neurológicas de lupus eritematoso y que influirán en el mejor y más oportuno tratamiento**.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. Si resultara dañado directamente por la investigación recibiré atención médica. En caso que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.

Nombre: _____ Firma: _____

En caso necesario padre , tutor o representante legal.

Dirección y teléfono: _____

Nombre y firma del Testigo: _____

Dirección y teléfono: _____

Nombre y firma del Testigo: _____

Dirección y teléfono: _____

Nombre y firma del Investigador: _____

Fecha y lugar: _____

c.c.p Paciente o familiar.