

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA Y REUMATOLOGIA

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.
CARACTERISTICAS CLINICAS Y SEROLOGICAS
ASOCIADAS, MOMENTO DE PRESENTACION E IMPACTO
EN EL DAÑO DE LA ENFERMEDAD.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. HILDA ESTHER FRAGOSO LOYO

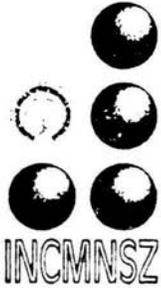
DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE SANCHEZ GUERRERO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: HILDA ESTHER FRAGOSO LOYO

FECHA: 07-JULIO-03

FIRMA: [Firma manuscrita]



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004

m352378



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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

**MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO. Características clínicas y serológicas asociadas, momento de presentación e
impacto en el daño de la enfermedad.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DRA. HILDA ESTHER FRAGOSO LOYO

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO

J. Sánchez

DR. JORGE SANCHEZ GUERRERO

DIRECTOR DE TESIS

Departamento de Inmunología y Reumatología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Alarcón

DR. DONATO ALARCÓN SEGOVIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

Departamento de Inmunología y Reumatología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



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

Luis F. Úscanga
DR. LUIS F. ÚSCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

CONTENIDO

	Página
1. Antecedentes	5
2. Planteamiento del problema	9
3. Hipótesis	9
4. Objetivos	9
5. Diseño	10
6. Pacientes	10
7. Definiciones	10
8. Resultados	11
9. Discusión	26
10. Conclusiones	28
11. Referencias	29

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO. Características clínicas y serológicas asociadas, momento de presentación e impacto en el daño de la enfermedad.

ANTECEDENTES:

Las manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) en Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) son frecuentes, se presentan en 20 al 60% de los pacientes según diversas series (1-3). Dichas manifestaciones varían en forma y presentación, desde trastornos en el comportamiento hasta estado de coma, secuelas graves y muerte, con afección de cualquier parte del Sistema Nervioso (central, periférico y autónomo) así como, manifestaciones psiquiátricas graves. Con frecuencia, son de difícil diagnóstico principalmente para distinguirlas de otras causas. Al momento de presentación, muchos pacientes se encuentran en tratamiento con diversas drogas, tanto para la enfermedad per se como para condiciones co-mórbidas que pueden afectar el sistema nervioso, lo que dificulta aún más su identificación. Se ha calculado que el involucro a SNC ocurre en promedio a los 4 años del diagnóstico de LEG (4).

El origen de las manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG permanece oculto, sin embargo en la actualidad no se considera que desordenes inflamatorios sean la principal causa del daño cerebral y existe la noción de que la mayoría de los cambios vasculares se deben a procesos complejos en los que intervienen factores inmunológicos y otros asociados. En estudios de autopsia (5,6) se ha observado que el involucro al SNC en pacientes con LEG se debe primariamente a enfermedad vascular afectando vasos de pequeño calibre y produciendo microinfartos y hemorragias. Aunque la vasculitis per-se (infiltración de células inflamatorias dentro de la pared vascular) fue infrecuente, la presencia de células inflamatorias a nivel perivascular fue un hallazgo común. En otra serie de casos de autopsia (7) de 50 pacientes con LEG, el 74% habían presentado manifestación a SNC. Ellis y Veriti (8) en 57 autopsias, encontraron vasculopatía en 65%, infartos en 44% e infecciones en 28% de las pacientes con LEG que presentaron alguna manifestación neuropsiquiátrica.

De estos estudios se puede concluir que no existe una lesión patognomónica que distinga a la manifestación neuropsiquiátrica causada por LEG; que los cambios degenerativos y proliferativos en vasos de pequeño calibre no son diferentes de los cambios observados en encefalopatía hipertensiva; en las manifestaciones difusas no se encuentran hallazgos histopatológicos y que la manifestación neuropsiquiátrica no puede ser explicada por los hallazgos en estudios de histopatología.

En la patogénesis de las manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG se han implicado diversos mecanismos: **OCCLUSIÓN VASCULAR:**

La lesión mas común secundaria a oclusión vascular se considera de tipo no inflamatorio y se caracteriza por la presencia de proliferación endotelial, fibrosis de la íntima y ocasionalmente, la presencia de linfocitos a nivel perivascular (9,10); trombosis asociada a estados de hipercoagulabilidad secundarios anticuerpos antifosfolípidos (11), lo cuales, se ha observado que activan células endoteliales promoviendo la regulación positiva de moléculas de adhesión y liberación de proteínas involucradas en la cascada de coagulación, lo que contribuye al desarrollo de trombosis (12). Por medio de patrones de inmuno-histoquímica con anticuerpos

monoclonales, se ha demostrado la presencia de marcadores de células endoteliales (CD31 y CD61) para glicoproteína IIIa en la membrana de la plaqueta, lo cuál sugiere que la llegada de plaquetas a los sitios de trombosis promueve la liberación de factores de crecimiento derivados de plaquetas con la resultante proliferación endotelial y fibrosis de la íntima frecuentemente observados en este tipo de vasculopatía (13,14).

En 1980, Hughes y colaboradores, correlacionaron por primera vez la presencia de anticuerpos antifosfolípidos con manifestaciones focales y CCTCG en pacientes con LEG (15,16). En este estudio, el 28% de los pacientes con LEG presentaron manifestación neuro-psiquiátrica y de estos, el 55% tenían anticuerpos antifosfolípido comparado con el 20% que no tenían manifestación a SNC. Las manifestaciones más comunes fueron ataque isquémico transitorio y evento vascular cerebral.

Se ha descrito el fenómeno de Schwartzman (leucotrombosis) como otro mecanismo vaso-oclusivo ocasionado por la activación de células de la inflamación por medio de anafilotoxinas mediadas por complemento (C3a, C5a) (17,18). Estos productos son capaces de atraer a células inflamatorias como neutrófilos y plaquetas, promoviendo su agregación y adherencia al endotelio vascular con la consecuente oclusión de vasos de pequeño calibre y liberación de mediadores tóxicos y moléculas de adhesión, produciendo daño endotelial. Este fenómeno es particularmente importante a nivel de SNC, en el cual, la barrera hemato-encefálica puede prevenir el acceso de inmuno-complejos circulantes a tejido vascular y perivascular. Sin embargo, en el contexto de activación endotelial mediada por complemento (C3a, C5a), es posible desencadenar daño a la microvasculatura sin presencia de inmuno-complejos.

Otra causa de oclusión cerebrovascular es la presencia de embolo principalmente de origen cardiaco; un estudio reciente demuestra que la presencia de fenómenos cardio-embólicos en pacientes con LEG y manifestaciones neuro-psiquiátricas es mas frecuente de lo que se había reportado (7). Los anticuerpos antifosfolípidos se han asociado con embolización arterial cerebral con fragmentos provenientes de las válvulas que presentan cambios similares a la endocarditis de Libman-Sacks (19-22). Sin embargo, estos anticuerpos pueden causar daño valvular directo o contribuir a la formación del trombo que secundariamente puede embolizar. Aunque los eventos vaso-oclusivos son los mas frecuentes, los eventos hemorrágicos a nivel subaracnoideo, intraparenquimatoso y subdural ocurren en el 0.4% al 7.0% en pacientes con LEG y manifestaciones neuro-psiquiátricas (23). Un pequeño grupo de pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos tienen tendencia a eventos hemorrágicos con involucro de SNC; sin embargo, dichos eventos se han observado asociados con trombocitopenia o hipoprotrombinemia.

DAÑO CEREBRAL MEDIADO POR AUTOANTICUERPOS:

Algunos investigadores han reportado que más del 75% de los pacientes con LEG tienen niveles séricos elevados de anticuerpos antineuronales o anticuerpos antilinfocitotóxicos que presentan reactividad cruzada con tejido cerebral (24-28). Además, en pacientes con manifestación neuropsiquiátrica, particularmente aquellos con manifestaciones de tipo difuso (estado confusional agudo, psicosis, CCTCG disfunción cognitiva) tienen títulos altos de estos anticuerpos en LCR más frecuentemente que los paciente con manifestaciones focales (28-32). En modelos animales, la inyección intraventricular de anticuerpos

antineuronales causa síntomas neurológicos como CCTCG, alteraciones en la memoria y disfunción cognitiva principalmente (33-35). Se han propuesto a los anticuerpos antineuronales como marcadores de manifestaciones neuro-psiquiátricas debidas a LEG. Sin embargo, para considerar su papel patogénico, es necesaria su presencia en LCR y demostrar su capacidad para unirse directamente al tejido cerebral.

La presencia de anticuerpos anti-proteínas ribosomales en suero, se han encontrado en el 12% a 16% de los pacientes con LEG, mas frecuentemente asociados a manifestaciones como psicosis y depresión mayor (36-39), y mostrando correlación con la severidad de la psicosis (29, 30); sin embargo, en pacientes con disfunción cognitiva y depresión moderada los niveles séricos de anti-P ribosomal son normales. Usualmente, no se detectan en LCR (40, 41).

Existe la noción de que los anticuerpos anti P-ribosomal son específicos para psicosis y depresión mayor. En el estudio de Iverson y colaboradores (42) no encontraron estos anticuerpos en otras condiciones psiquiátricas en pacientes con diagnóstico de LEG.

El mecanismo por el cual los anticuerpos dirigidos contra proteínas ribosomales causan disfunción neuro-psiquiátrica no está claro. Recientemente se ha demostrado la presencia de estos anticuerpos en la superficie de células endoteliales (43) y células de neuroblastoma humano (44); lo que sugiere su unión a antígenos de membrana participando directamente en disfunción neuronal (45) y explica porqué se localizan primordialmente en suero.

Otro grupo de autoanticuerpos implicados en la patogénesis de manifestaciones neuro-psiquiátricas en LEG son los antilinfocitotóxicos que aunque se sabe no son específicos de LEG (46, 47), un subgrupo de ellos, presentan reactividad cruzada con neuronas. Otras manifestaciones como fiebre, lesiones cutáneas y alteraciones hematológicas también se han asociado con la presencia de estos autoanticuerpos (48, 49). Denburg y su grupo han asociado la presencia del isotipo IgM de estos anticuerpos con la presencia de disfunción cognitiva en pacientes con LEG (50-52).

EFEECTO DE CITOCINAS:

Pacientes con actividad de LEG tienen niveles elevados de IL-1, IL-2, IL-10 e IFN γ , las cuales en la circulación sistémica pueden afectar directamente al hipotálamo o a la microvasculatura cerebral lo que activa moléculas de adhesión (18). Estos efectos, son capaces de favorecer el reclutamiento de linfocitos T más que linfocitos B, monocitos y macrófagos que pasan a través de la barrera hemato-encefálica al SNC (53).

Los pacientes con LEG y manifestación neuropsiquiátrica presentan niveles elevados de IL-1, IL-6 e IFN γ en LCR (54-58). IL-1 causa liberación de neurotransmisores de estructuras neuronales y a través de prostaglandina E, liberación de hormona liberadora de tirotrófina (TSH) del hipotálamo; mientras que, IL-6 estimula la diferenciación de células plasmáticas a células B con la consecuente síntesis intratecal de inmunoglobulinas (59).

RESPUESTA ALTERADA DEL EJE INMUNO-NEUROENDÓCRINO:

Existe una compleja intercomunicación entre los sistemas nervioso, endócrino e inmunológico (60). Las principales conexiones se llevan a cabo entre el sistema límbico (hipocampo y amígdala) con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso central (noradrenérgico) y periférico (autonómico). La función de estos sistemas en conjunto es restablecer el estado basal posterior a la exposición de estrés físico o estímulos fisiológicos e inflamatorios.

La activación del sistema inmune que ocurre en LEG, condiciona una respuesta crónica a estrés que activa a estos sistemas. Niveles elevados de glucocorticoides en forma crónica resulta en atrofia de hipocampo y por lo tanto, alteración de memoria espacial (61).

Una herramienta importante en la evaluación de pacientes con LEG neuropsiquiátrico son los estudios de imagen. En los primeros estudio que utilizaron tomografía computada (TAC) de SNC se hacían evidentes anomalías en 27% a 71% de los pacientes con LEG y manifestación neuropsiquiátrica (4, 62,63). El hallazgo predominante es la presencia de atrofia de predominio en el área perisurcal en 50% de los casos (64,65). La TAC es capaz de detectar lesiones focales (infartos grandes, hemorragias, edema cerebral masivo) así como, excluir otras causas de disfunción neurológica (abscesos, tumores, etc) (66). Se utiliza cuando se requiere una valoración rápida de lesiones estructurales grandes, hemorragias o infartos, sin embargo, es insuficiente cuando el objetivo es detectar lesiones vasculares pequeñas, edema cerebral focal, mielitis transversa entre otras lesiones (67). Para lo cual se recomienda la resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio como medio de contraste en la que se observan lesiones entre el 15% y 80% de los pacientes con actividad de LEG en SNC. Se ha evaluado a pacientes con LEG y manifestación neuro-psiquiátrica utilizando en forma concurrente TAC y RMN (67-72) y encontraron que la RMN fue claramente superior en la detección de edema cerebral, infarto arterial o venoso, hemorragia y mielitis transversa, mientras que la TAC fue mejor para detectar atrofia cerebral y que del 25% al 80% de los pacientes con TAC anormal, tenían RMN también anormal. Sin embargo, no hay hallazgos en RMN específicos de lupus neuropsiquiátrico (68). En forma prospectiva, Stimmler y colaboradores (68), observaron que pacientes con disfunción neurológica debida a otras causas, exhibían las mismas anomalías que los pacientes con lupus neuro-psiquiátrico lo que limita la especificidad diagnóstica de la RMN. Del 25 al 50% de los pacientes con LEG sin actividad a SNC pueden tener cambios en RMN (73-76). McCune y colaboradores (77,78), describieron por primera vez tres patrones de RMN en estos pacientes: áreas de grandes infartos, microinfartos y aumento en la intensidad de la sustancia gris que resolvía entre 2 y 3 semanas después del evento agudo. En los pacientes con manifestaciones difusas (estado confusional agudo, psicosis, depresión mayor, ansiedad, etc), frecuentemente presentan RMN normal (29, 68, 78).

Estudios con SPECT (Single-Photon Emisión Computed Tomography) y PET utilizados para medir flujo cerebral por medio de reconstrucción topográfica de imágenes con emisión de fotones, son muy sensibles pero carecen de especificidad lo que limita su valor en el diagnóstico de estas manifestaciones (79-81).

El doppler transcraneal es utilizado para medir la velocidad del flujo de vasos intracraneales. Specker y colaboradores (82), lo utilizaron en pacientes con lupus neuropsiquiátrico con o sin presencia de anticuerpos

antifosfolípido, el valor predictivo positivo para detectar microémbolos fue de 0.93 mientras, que el valor predictivo negativo fue de 0.94.

El pronóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG tampoco es conocido, en 2 estudios canadienses en los que siguieron a 900 pacientes con LEG durante 15-20 años, observaron que la mayoría de las manifestaciones a SNC se autolimitaban, eran reversibles y no se asociaban a mal pronóstico (83,84). Sin embargo, pacientes con manifestaciones focales tienen peor pronóstico que los que presentan manifestaciones difusas (83). La recurrencia en estas manifestaciones ocurre en 30% a 40% de los pacientes promoviendo mayor disfunción residual. Algunos estudios indican que estado epiléptico, EVC y coma son manifestaciones con peor pronóstico (3,85-87).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas y su tratamiento conllevan una tasa de mortalidad del 7% al 19% de los pacientes (86, 87).

En conclusión, las manifestaciones neuro-psiquiátricas en LEG a pesar de ser frecuentes y acompañarse de una alta morbilidad, su mecanismo patogénico es desconocido, su diagnóstico es de exclusión y por ende su tratamiento es de especificidad variable. Debido a estas brechas en el conocimiento, hemos elaborado el presente proyecto de investigación con el fin de responder algunas de éstas interrogantes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el LEG las manifestaciones neuropsiquiátricas ocurren en el 10 al 80% de los pacientes. Las manifestaciones son extremadamente diversas y han sido insuficientemente estudiadas. Debido a que estas manifestaciones imponen una alta morbilidad y mortalidad en los pacientes, es necesario definir con mayor precisión las características clínicas de los pacientes que las presentan, el momento de su presentación y el pronóstico inmediato y mediano que tienen.

HIPÓTESIS

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG se presentan en forma temprana y su desarrollo puede predecirse en base a las manifestaciones clínicas y pruebas serológicas al inicio de la enfermedad.

OBJETIVOS

Principales:

1. Definir las características clínicas y serológicas del LEG en los pacientes que desarrollan manifestaciones NP.
2. Determinar el momento de evolución del LEG cuando se presentan las manifestaciones NP.

Secundarios:

1. Determinar la influencia de las manifestaciones NP en la sobrevida y el daño crónico, en pacientes con LEG un año posterior a su desarrollo.
2. Determinar la proporción de hospitalizaciones debida a LE-NP, entre todas las causas de hospitalización en pacientes con LEG.

- Definir las características de las manifestaciones NP entre los pacientes con aCL positivos y negativos.

DISEÑO:

Estudios de casos y controles.

PACIENTES:

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron todos los pacientes con LEG que fueron ingresados en el INCMNSZ con manifestaciones NP, entre el 1 de enero de 1995 y el 30 de junio de 2001.
- El paciente debió ser evaluado por un reumatólogo y neurólogo de base durante su hospitalización.
- Se seleccionó un paciente con LEG (control), pareado por edad (± 5 años), sexo y fecha de hospitalización (más próximo antes/después), el cual no haya sido hospitalizado por manifestaciones NP.

Criterio de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de cualquier manifestación NP previa a la hospitalización (casos/controles).
- Pacientes con LEG y manifestaciones NP que concomitantemente tengan algún padecimiento de exclusión contenido en el glosario del ACR para LEG-NP. (89).

Criterio de eliminación:

Ninguno.

DEFINICIONES:

Manifestación neuropsiquiátrica: Cambio significativo e inequívoco en la función neurológica y psiquiátrica basal, identificada por historia o examen físico.(29)

Diagnóstico(s) Neuropsiquiátrico(s):

Se definirán en base a la historia clínica, examen físico, estudios de laboratorio y de gabinete, así como la opinión de los médicos tratantes. En caso de existir más de un diagnóstico NP, todos ellos serán consignados.

Categorías diagnósticas I: (ACR, ref.89)

- Síndromes Neurológicos del SNC: Enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, cefalea, meningitis aséptica, corea, convulsiones y mielopatía.
- Síndromes Neurológicos del SNP: Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, mononeuropatía, trastorno autonómico, plexopatía, polineuropatía.

3. Síndromes psiquiátricos y neuropsicológicos difusos: Trastornos de ansiedad, estado confusional agudo, trastornos cognoscitivos, trastorno del carácter, y psicosis.

Categorías diagnósticas II: (West et al. Ref. 29)

1. Manifestaciones NP difusas: Disfunción global sin alteraciones focales: síndrome cerebral orgánico, coma, CCTCG, cefalea intratable, trastornos psiquiátricos.
2. Manifestaciones NP focales: Síntomas que pudieran ser atribuidos a lesiones de áreas cerebrales específicas [hemiparesia, movimientos involuntarios, convulsiones focales, mielitis transversa y parálisis de nervios (pares) craneales].
3. Manifestaciones NP complejas: Manifestaciones difusas y focales de presentación concomitante.

Asociaciones:

Cuando no se pueda precisar si la manifestación NP es debida al LEG u otras causas (enfermedades, trastornos metabólicos o medicamentos), se considerará este último factor como asociado al LEG en la etiología de la manifestación NP y se reportará. Para cada manifestación NP, existe una serie de asociaciones previamente definidas (glosario ACR) las cuales se considerarán en cada caso. (89)

Análisis Estadístico:

Se utilizará estadística descriptiva para definir los grupos de estudio. Las variables categóricas se compararán mediante la prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher, según fue pertinente. Las variables continuas se compararán utilizando la prueba t de Student no pareada. Las diferencias intragrupo en las variables continuas se estimarán mediante prueba de t-pareada. El valor de p se estableció en < 0.05 .

RESULTADOS:

Entre 1995-2001, 1387 hospitalizaciones de pacientes con diagnóstico de LEG fueron atendidas en el INCMNSZ. Sesenta y cinco pacientes (4.7 %) tuvieron manifestaciones neuropsiquiátricas, que reunieron criterios de inclusión para el estudio y forman la población de casos de éste reporte: Entre los pacientes hospitalizados sin manifestaciones NP, y sin antecedente de las mismas, se seleccionó un control. Los casos y los controles fueron comparables en las características demográficas (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Datos demográficos	LEG NP	LEG	P
	n=65	n=65	
Hombres/mujeres	6/59	5/60	
Edad Hosp (años)	28.3±12.6	29.1±10.9	0.69
Peso (kg)	56.19±13.2	56.8±15.0	0.80
Estatura (mts)	1.58±.07	1.57±.09	0.51
Tabaquismo	14 (22%)	20 (31%)	0.23
IMC (kg/m ²)	22.5±4.1	23.1±5.2	0.47

Las características de la enfermedad, al momento de presentarse las manifestaciones NP, tampoco difirieron entre ambos grupos (tabla 2). La edad de diagnóstico de la enfermedad, definida como el momento de presentación del cuarto criterio de clasificación (88) fue de 26 años en ambos grupos. El momento en que ocurrieron las manifestaciones NP, fue en promedio a los 2.5 años del diagnóstico, lo cuál fue similar al momento de la hospitalización en los controles.

Tabla 2. Características de la enfermedad en los casos y los controles.

Características LEG	LEG NP	LEG	P
	n=65	n=65	
Edad 1er criterio (años)	24.2±10	23.9±9.9	0.86
Evol. 1er criterio a la hospitalización* (años)	4.0±6.7	5.1±4.7	0.30
Edad 4º criterio (años)	26.1±11.0	25.7±11.2	0.84
Evol 4º criterio a la hospitalización† (años)	2.5±5.2	3.1±3.9	0.40
INCMNSZ-hosp‡	2.5±5.2	2.4±3.3	0.96
No. Criterios antes hospitalización	5.15±2.4	5.27±2.3	0.81

* Tiempo desde la presentación del primer criterio de LEG a la hospitalización.

† Tiempo desde la aparición del cuarto criterio de LEG a la hospitalización.

‡ Tiempo en años desde el ingreso al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" a la hospitalización.

Las manifestaciones del LEG a través de la evolución de la enfermedad, de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR (88), excluyendo al criterio neurológico, tampoco mostró diferencia entre los casos y los controles (tabla 3).

Tabla 3. Criterios presentes en los pacientes estudiados *.

Características LEG	LEG NP	LEG	P
	n=65	n=65	
Artritis	58(89%)	57 (88%)	0.59
Eritema malar	40(61%)	35 (54%)	0.42
Lupus discoide	5(8%)	8(12%)	0.38
fotosensibilidad	34 (52%)	38 (58%)	0.60
Ulceras orales	35(54%)	33 (51%)	0.79
hematológico	61 (94%)	60 (92%)	0.98
serositis	34 (52%)	38 (58%)	0.54
renal	41 (63%)	41 (63%)	0.81
inmunológico	61(94%)	57 (88%)	0.18
antinucleares	60 (92%)	58 (89%)	0.27
No. criterios-hosp	5.46±2.3	6.15±1.9	0.10

*Se excluyó el criterio inmunológico.

Los resultados de los estudios inmunológicos, tomados a través del seguimiento del paciente desde su ingreso al INCMNSZ y el momento de la hospitalización, se muestran en la tabla 4. Tampoco en estas variables hubo diferencias significativas, excepto por el VDRL, el cuál fue más frecuente en los casos. Sin embargo, éstos resultados deben tomarse con reserva, ya que no se realizaron todos los estudios en todos los pacientes, aún más, el número absoluto de pacientes a quienes se les realizaron, fue muy reducido.

Tabla 4. Exámenes inmunológicos presentes en los pacientes estudiados antes de la hospitalización^{§, **}

Características LEG	LEG NP	LEG	P
	n=65	n=65	
FR previo	7 (11%)	17 (26%)	0.38
ANA previo	39 (60%)	40 (61%)	0.97
DNA previo	36 (55%)	39 (60%)	0.90
SM previo	3 (5%)	3 (5%)	0.58
RNP previo	4 (6%)	-----	0.10
SSA previo	5 (8%)	4 (6%)	1.0
SSB previo	6 (9%)	-----	0.09
VDRL previo	9 (14%)	3 (5%)	0.004
ACL previo	3 (5%)	1 (1.54%)	1.0
ACLA IgG previo	17 (26%)	14 (22%)	0.25
ACLA IgM previo	15 (23%)	20 (30%)	0.69
B2G1 previo	2 (3%)	3 (5%)	0.59
C3 previo	26 (40%)	20 (30%)	0.10
C4 previo	29 (45%)	25 (38%)	0.20

^{§ §} El número de pacientes a quienes se le tomaron los distintos exámenes inmunológicos fue variable.

VISTA PREVIA A LA HOSPITALIZACIÓN.

Con la finalidad de determinar si los pacientes que desarrollan manifestaciones NP, presentan alguna variación de las características del LEG, previo al desarrollo de la misma, analizamos las características del LEG en la visita previa a dicha hospitalización. De los casos, 41 pacientes (63%) tuvieron visita previa, y 37 (56%) de los controles. El tiempo de latencia entre dicha visita y la hospitalización, no difirió entre ambos grupos. Incluso, fue en promedio un mes antes entre los casos. Tampoco hubo diferencias en el grado de actividad del LEG, medido por dos índices validados (90,95). La única diferencia detectada fue el grado de daño crónico medido mediante el SLICC (92), el grupo control tuvo un daño significativamente mayor que los casos. Nueve (14%) de los casos, ya tenían indicios de manifestaciones NP en ésta visita (tabla 5).

Tabla 5. Características del LEG en la visita previa a la hospitalización en los pacientes estudiados

Características LEG	Visita previa		P
	LEG NP	LEG	
	n=41	N=37	
VP-hosp. (meses) ^{**}	3.2±15	1.9±2.2	0.57
SLICC	0.36±.72	0.96±1.4	0.0049
SLEDAI	4.3±6.9	4.8±6	0.68
Mex-SLEDAI	3.1±4.6	3.3±3.6	0.70
Manifes-NP	9 (14%)	**	

^{**} Tiempo transcurrido entre la visita previa y la hospitalización.

^{**} Por definición ninguno de los controles había tenido manifestaciones neuropsiquiátricas.

Al comparar el tratamiento y la dosis que venían recibiendo los pacientes antes del desarrollo de las manifestaciones NP, tampoco hubo diferencias entre ambos grupos. La proporción de pacientes que tomaba corticosteroides y la dosis, fue similar en los casos y los controles. Tampoco hubo diferencia en el número de pacientes que tomaban inmunosupresores, cloroquina, aine o aspirina en dosis pequeñas. Solamente, los casos tomaban una dosis mayor de metotrexato que los controles, sin embargo, ésta estimación se hizo con un número muy reducido de pacientes (tabla 6).

Tabla 6. Tratamiento para LEG en los pacientes estudiados, en la visita previa a la hospitalización.

Características LEG	Visita previa		P
	LEG NP	LEG	
	n=41	N=37	
Prednisona	34 (83%)	32 (86%)	0.34
Dosis- prednisona	27±23	24.9±19	0.74
Inmunosupresor	18 (44%)	22 (54%)	0.10
Azatioprina	13 (20%)	17 (46%)	0.12
Dosis-azatioprina	69±23	82±38	0.28
CFM-IV	5 (12%)	4 (11%)	0.98
Dosis-cfm-iv	900±223	1012±342	0.56
Metotrexate	2 (5%)	3 (8%)	0.65
Dosis-metotrexate	14±1.8	9.2±1.4	0.047
Cloroquina	12 (29%)	16 (43%)	0.12
Dosis-cloroquina	167±31	159±46	0.64
AAS-previo	3 (7%)	3 (8%)	1.000
AINE-previo	3 (7%)	2 (5%)	1.000

HOSPITALIZACION.

La hospitalización de los pacientes con manifestaciones NP duró una semana más que en los controles. Los casos ingresaron principalmente a través del servicio de urgencias y con mayor frecuencia requirieron de ser atendidos en la unidad de terapia intensiva, que los controles. Las manifestaciones NP, tenían una evolución corta antes de la hospitalización (mediana, 1 día).

Los pacientes con manifestaciones NP, tuvieron un grado significativamente mayor de actividad clínica de LEG que los controles. Al igual que en la visita previa a la hospitalización, los controles continuaron con mayor daño acumulado que los casos.

Tabla 7. Características de la hospitalización en los pacientes con LEG con y sin manifestación neuropsiquiátrica.

Características LEG	Hospitalización		
	LEG NP	LEG	P
	N=65	n=65	
Días-hospitalización	18±12	11±8	0.0002
Ingreso por: ^{§§}			
Urgencias	54 (83%)	20 (31%)	
UTI		1 (2%)	
Sector internamiento	11 (17%)	44 (67%)	<0.001
Requirieron UTI	12 (18%)	4 (6%)	0.041
Días en UTI	9.2±7	15±22	0.37
Manifes-NP-hosp (Md, días) ^{***}	1 día		
SLICC	0.43±0.75	0.98±1.41	0.0049
SLEDAI	24±12	11±8	<0.0001
Mex-SLEDAI	16±5	7±4.3	<0.0001

^{§§} Departamento por el cual ingresaron los pacientes estudiados.

^{***} Tiempo transcurrido entre la manifestación neuropsiquiátrica y la hospitalización.

Los resultados de los estudios inmunológicos, en particular, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anticardiolipina IgG e IgM, y los niveles séricos de C3 y C4, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Otros anticuerpos (ej. Anti-Sm), fueron tomados en una minoría de pacientes, por lo cuál no es posible hacer una conclusión válida al respecto. (tabla 8).

Tabla 8. Resultados de estudios inmunológicos en los pacientes estudiados durante la hospitalización.

Características LEG	LEG NP	LEG	P
	n=65	n=65	
FR	8 (12%)	12 (18%)	0.47
ANA	44 (68%)	33 (51%)	0.17
DNA	42(64%)	31 (48%)	0.80
SM***	1 (1.5%)	1 (1.5%)	
RNP***	1 (1.5%)	2 (3%)	
SSA***	5 (8%)	3 (5%)	
SSB***	1 (1.5%)	5 (8%)	
VDRL	1 (1.5%)	3 (5%)	0.27
ACL***	1 (1.5%)	0	
ACLA-IgG	12 (18%)	7 (11%)	0.91
ACLA-IgM	19 (29%)	8 (12%)	0.25
B2G1	1 (1.5%)	5 (8%)	0.07
C3	26 (40%)	19 (29%)	0.39
C4	33 (51%)	29 (45%)	0.88

*** El valor de algunos anticuerpos fue determinado en muy pocos pacientes, por lo que no fue posible calcular el valor de p.

El grupo de pacientes con manifestaciones NP, fue tratado más enérgicamente que el grupo control. Estos pacientes recibieron una mayor dosis de prednisona y con más frecuencia pulsos de metilprednisolona y de ciclofosfamida, que los controles. Por otra parte, éstos pacientes recibieron con menor frecuencia cloroquina (tabla 9).

Tabla 9. Tratamiento indicado durante la hospitalización en pacientes con LEG con y sin manifestación neuropsiquiátrica.

Características LEG	LEG NP	LEG	P
	n=65	n=65	
Prednisona	63 (97%)	60 (92%)	0.44
Prednisona dosis	50±29	38±22	0.015
Metilprednisolona	22 (34%)	6 (9%)	0.001
Metilprednisolona dosis	3159±1247.6	2667±816.4	0.37
Inmunosupresor	31 (48%)	28 (43%)	0.65
Azatioprina	14 (21.5)	21 (32%)	0.15
Azatioprina dosis	82.1±28.4	76.1±25.6	0.52
Ciclofosfamida	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1.0
Ciclofosfamida-IV	17 (26%)	9 (14%)	0.08
Ciclofosfamida-IV-dosis	970.6±174.1	916.7±250	0.52
Metotrexate	2 (3%)	1 (1.5%)	1.0
Metotrexate-dosis	12.5±3.5	7.5*	
Cloroquina	8(12%)	16 (24%)	0.07
Cloroquina-dosis	150±0	157±44.4	0.62
AAS	8 (12%)	4 (6%)	0.36
AINE-hosp		2 (3%)	1.0

* Solo un paciente recibió metotrexate en este grupo

VISITA DE SEGUIMIENTO.

Con la finalidad de evaluar el pronóstico que tienen las manifestaciones NP en el curso del LEG, los pacientes fueron seguidos en una visita posterior. Esta ocurrió en promedio, un año después de la hospitalización motivo de estudio en ambos grupos. No hubo diferencia en el número de pacientes que continuaron acudiendo hasta el momento de ésta visita, ni en la supervivencia, en ambos grupos. Los pacientes con LEG-NP tuvieron necesidad de ser hospitalizados al menos una vez más, en el transcurso de éste periodo, que los controles. La mitad de estas hospitalizaciones fueron por manifestaciones del LEG y en el 80% de los casos, manifestaciones NP.

Tabla 10. Evolución de los pacientes con LEG con y sin manifestación neuropsiquiátrica en la visita de seguimiento.

Características LEG	LEG NP	LEG	P
	n=63	n=59	
Tiempo desde hosp	12.7±3.6	12.3±5.1	0.61
Vigencia	57 (90%)	52 (88%)	0.53
Vive	55 (87%)	58 (98%)	0.12
Otra hospitalización ^{***}	28 (44%)	14 (24%)	0.017
No. Hospitalización ^{***}	1.6±0.91	1.4±0.84	0.49
Hosp. por LEG ^{§§§}	15 (24%)	4 (7%)	0.012
Hosp-manifes-NP ^{****}	12 (19%)		

^{***} Si alguno de los pacientes estudiados tuvo otra hospitalización entre la hospitalización inicial y la visita de seguimiento.

^{***} Número de hospitalizaciones que tuvieron algunos de los pacientes entre la hospitalización inicial y la visita de seguimiento.

^{§§§} Si la hospitalización entre la inicial y la visita de seguimiento se debió a actividad de LEG.

^{****} Si la hospitalización entre la inicial y la visita de seguimiento se debió a manifestación NP de LEG.

En la visita de seguimiento, los pacientes con LEG-NP habían acumulado un mayor número de criterios de la enfermedad que los controles. No encontramos diferencia en la actividad clínica de la enfermedad entre ambos grupos. El número de pacientes que recibían prednisona, inmunosupresores, o cloroquina, fue similar. Así mismo, entre aquellos pacientes que recibían corticoesteroides, la dosis no fue diferente. (tabla 11)

Tabla 11. Características de LEG y tratamiento recibido en la visita de seguimiento en los pacientes con LEG, con o sin manifestación neuropsiquiátrica.

Características de LEG	LEG NP n=65	LEG n=65	P
SLICC	1.4±1.3	1.2±1.6	0.45
SLEDAI	3.9±5.2	4.4±4.8	0.57
Mex-SLEDAI	2.9±4.1	2.7±2.9	0.76
criterios acumulados	7.15±1.8	6.4±1.7	0.01
PDN	51 (80%)	47 (76%)	0.72
PDN-dosis	20±22.3	15.5±12.8	0.22
Inmunosupresor	33 (52%)	29 (48%)	0.65
Azatiopina	24 (38%)	23 (37%)	0.90
Azatioprina-dosis	84.3±33.6	79.2±32.1	0.59
Ciclofosfamida VO	2 (3%)	2 (3%)	1
Ciclofosfamida IV	7 (11%)	8 (13%)	0.73
Metrotexate	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0.36
Cloroquina	10 (15.6%)	22 (35.4%)	0.10
Cloroquina-dosis	155±15.8	152±18.8	0.69
AAS	17 (26%)	7 (11%)	0.02
AINE	1 (2%)	3 (5%)	0.36

Los pacientes que tuvieron manifestaciones NP, acumularon significativamente más daño crónico durante el periodo de estudio que los controles. Al comparar la acumulación de daño entre cada una de las visitas en ambos grupos, encontramos los siguientes resultados: acumulación de daño entre la visita inicial y la hospitalización, casos 0.07 puntos ($p=0.02$), controles 0.18 puntos ($p=0.02$); hospitalización y visita de seguimiento, casos 0.92 ($p<0.00001$), controles 0.10 ($p=0.008$); visita inicial y visita de seguimiento, casos 0.99 ($p<0.00001$), controles 0.28 ($p=0.0002$).

Los diagnósticos neuro-psiquiátricos de acuerdo al glosario de ACR (89), que presentaron los pacientes estudiados se desglosan en la tabla 12. La mayoría de los diagnósticos correspondieron a la categoría de síndromes neurológicos del SNC. Llama la atención que 9 pacientes (14%), presentaron síndromes que no son clasificables por dicho instrumento.

Tabla 12. Diagnósticos neuro-psiquiátricos presentados por los pacientes estudiados, de acuerdo al glosario del ACR.

Diagnóstico N-P ACR	LEG N-P
	n=65
Sd Neurológico SNC	42 (64%)
Sd Neurológico SNP	8 (12%)
Sd Neuro-psiquiátrico difuso	3 (5%)
Sd Mezcla (SNC,SNP, Neuro-psiquiátrico)	3 (5%)
Otros	9 (14%)

Los mismos síndromes, al clasificarse de acuerdo a la propuesta de West (29), se desglosan en la tabla 13. De acuerdo a esta clasificación, la mayoría de pacientes se encuentran en las categorías de manifestaciones neuro-psiquiátricas difusas y focales. Por éste instrumento, solo 1 paciente no pudo ser clasificado.

Tabla 13. . Diagnósticos neuro-psiquiátricos presentados por los pacientes estudiados, de acuerdo a la clasificación de West.

Diagnóstico N-P WEST	LEG-NP
	N=65
Manifest-N-P difusa	23 (35%)
Manifest-N-P focal	23 (35%)
Manifest-N-P compleja	18 (28%)
Otros	1 (2%)

Las manifestaciones neuropsiquiátricas mas frecuentemente encontradas se presentaron a nivel de sistema nervioso central (SNC), CCTCG en 29 pacientes (45%), EVC en 21(32%) y en menor porcentaje, mielopatía en 14%. Con respecto a manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP), solo observamos mononeuritis única o múltiple en 9 pacientes y polineuropatía en 3(5%). Los trastornos psiquiátricos fueron los menos frecuentes, sin embargo, llama la atención que psicosis solo se presentó en 3 pacientes y en ellos estuvo asociada a uso de esteroides. (tabla 14).

Tabla 14. Diagnóstico por manifestación neuropsiquiátrica según ACR (89) ****

Diagnóstico N-P ACR	LEG N-P
	n=65
CCTCG	29 (45%)
Evento vascular cerebral	21 (32%)
Mielopatía	9 (14%)
Mononeuritis única/múltiple	9 (14%)
Polineuropatía	3 (5%)
Cefalea Intratable	3 (5%)
Psicosis	3 (5%)
Síndrome Confusional Agudo	2 (3%)
Síndromes Desmielinizantes	2 (3%)
Afección a pares craneales	2 (3%)
Trastornos de ansiedad	2 (3%)
Movimientos anormales (corea)	1 (1%)
Síndrome Cerebral Orgánico	1 (1%)
Neuritis Óptica	1 (1%)
Depresión Mayor	1 (1%)

Observamos que 18 pacientes (28%), presentaron combinación de algunos de estos síndromes, predominando a nivel del SNC (CCTCG y EVC en 10 pacientes); dos pacientes con mielopatía y con menor frecuencia con algún trastorno psiquiátrico y/o manifestaciones del SNP (polineuropatía y/o mononeuritis única o múltiple).

**** Dos pacientes (1%) presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas no incluidas en la clasificación de los 19 síndromes de ACR (89). (Síndrome cerebeloso, Pseudo-tumor cerebri).

En 46 (71%) pacientes de los 65 casos, se identificaron factores asociados descritos en el glosario ACR (89). El Síndrome antifosfolípido fue el más frecuentemente encontrado (34%) y en prácticamente todos los casos, se asoció a manifestaciones del SNC (CCTCG, EVC, mielopatía). Catorce pacientes (30%) presentaron tabaquismo como factor asociado. El uso de esteroides se observó asociado en los 3 pacientes que presentaron psicosis. Trastornos metabólicos y valvulopatía fueron los menos frecuentes. (tabla 15).

Tabla 15. Factores asociados a manifestaciones neuropsiquiátricas según glosario ACR (89)

Factores Asociados	LEG N-P
	n=46
Síndrome Antifosfolípido	16 (34%)
Hipertensión Arterial	5(11%)
Uremia	4 (7%)
Tratamiento con esteroides	3 (6%)
Tratamiento con anticoagulantes	1 (2%)
Diabetes Mellitus 2	1 (2%)
Trastornos Hematológicos (poliglobulia)	1 (2%)
Valvulopatía	1 (2%)
Tabaquismo	14 (30%)

Tabla 16. Estudios relacionados a la manifestación neuropsiquiátrica.

	LEG N-P n=65
LCR	
Negativo	31 (48%)
Positivo	9 (14%)
No disponible	13 (20%)
No necesario	12 (18%)
LCR-cultivo	
Negativo	35 (54%)
Positivo	4 (5%)
No disponible	14 (21%)
No necesario	12 (18%)
EEG	
Negativo	4 (6%)
Positivo	15 (23%)
No disponible	19 (29%)
No necesario	27 (41%)
TAC	
Negativo	22 (34%)
Positivo	18 (28%)
No disponible	21 (32%)
No necesario	4 (6%)
RMN	
Negativo	16 (25%)
Positivo	35 (54%)
No disponible	11 (17%)
No necesario	3 (5%)
VCN	
Negativo	4 (6%)
Positivo	13 (20%)
No disponible	17 (26%)
No necesario	31 (48%)
EMG	
Negativo	2 (3%)
Positivo	3 (5%)
No disponible	24 (37%)
No necesario	36 (55%)
BIOPSIAS	
Negativo	6 (9%)
Positivo	7 (11%)
No disponible	10 (15%)
No necesario	42 (64%)
ECOCARDIOGRAMA	
Negativo	9 (14%)

Positivo	12 (18%)
No disponible	21 (32%)
No necesario	23 (35%)
OTROS	
Negativo	48 (74%)
Positivo	17 (26%)

DISCUSION

En este estudio de casos y controles, casi un 5% de los pacientes hospitalizados, tuvieron algún tipo de manifestación NP, de las que incluimos en nuestro estudio. No encontramos asociación entre el desarrollo de manifestaciones NP y la presencia de variables clínicas o inmunológicas que pudiera ayudar a predecir su desarrollo.

La edad de los pacientes al momento del diagnóstico de LEG fue 26 años en ambos grupos. Esta edad es similar a la de los pacientes de nuestro hospital, participantes en otros estudios de la misma enfermedad. Las manifestaciones NP se desarrollaron en forma súbita (<24 horas) en la mayoría de nuestros pacientes, así mismo, la presentación de las mismas ocurrió en una etapa temprana en la evolución de la enfermedad (2.5 años).

Las manifestaciones clínicas, de acuerdo a los criterios del ACR, no predijeron el desarrollo de las manifestaciones NP. Tampoco los resultados de los autoanticuerpos (antinucleares, anti-DNA, anticardiolipina) ni las fracciones 3 y 4 del complemento fueron predictores útiles. Otros autoanticuerpos, se determinaron en una minoría de pacientes, por lo cual no se puede obtener una conclusión sólida al respecto. Al estudiar el grado de actividad de la enfermedad en la visita previa al desarrollo de las manifestaciones NP (3 meses antes, en promedio), la actividad del LEG era leve (SLEDAI 4), similar al grupo control. La única diferencia encontrada fue el grado de daño crónico, el cual fue significativamente mayor en el grupo control. Tampoco hubo diferencia en el tratamiento recibido en esta visita, entre ambos grupos.

Durante la hospitalización, sí encontramos diferencias entre ambos grupos. Los pacientes con manifestaciones NP ingresaron principalmente a través de urgencias y con mayor frecuencia requirieron de atención en la UTI. La duración de la hospitalización fue en promedio una semana más prolongada. La actividad del LEG fue significativamente mayor, considerándose en prácticamente todos los pacientes como brote grave de actividad. El tratamiento empleó mayores dosis de corticoesteroides y con mayor frecuencia pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida. Llama la atención, que no hubo diferencia entre ambos grupos en la presencia de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anticardiolipina, ni de las fracciones del complemento 3 y 4.

Un año después de la hospitalización, 88% de los pacientes continuaban vigentes en el INCMNSZ, solo el 4% de ellos habían fallecido. Cifras similares a las del grupo control. Llama la atención que los pacientes con manifestaciones NP frecuentemente tuvieron otra hospitalización en este periodo. La mitad de ellas por manifestaciones del LEG y el 80% de estas hospitalizaciones, por manifestaciones NP, lo cual difirió del

grupo control. Durante este periodo, el grupo de pacientes con manifestaciones NP acumuló mayor daño, en forma significativa, que el grupo control, así como mayor número de criterios de LEG. Esto último es esperable, ya que las manifestaciones NP son criterios de la enfermedad. Sorprendentemente, al año de seguimiento, la actividad en ambos grupos de pacientes era leve y el tratamiento similar.

Entre los síndromes y manifestaciones NP presentadas por los pacientes, predominaron las manifestaciones a nivel de SNC (CCTCG y EVC).

Llama la atención que un gran número de pacientes tuvieron manifestaciones NP que no se contemplan en los criterios de LEG. Creemos que dada la diversidad de manifestaciones NP que se llegan a presentar en estos pacientes, algunas de ellas pudieran ser incluidas como criterios de clasificación. Llama la atención que la psicosis que es un criterio de clasificación de LEG, solo se presentó en 3 pacientes (5%) y en todos, asociada al tratamiento con esteroides. La misma situación ocurre con estas manifestaciones como predictores de actividad y daño.

Así mismo, hubo manifestaciones clínicas que no se contemplan dentro del glosario del ACR (89), ni en la clasificación de West (29). En el estudio se observó que el 1% de los pacientes presentó síndrome cerebeloso y pseudotumor cerebri, manifestaciones que no se encuentran en el glosario y que además no califican para determinar actividad ni daño del LEG.

Nuestro estudio, no apoya la asociación de anticuerpos anticardiolipina con manifestaciones NP en general. Estos anticuerpos deben estar asociados con algunas de estas manifestaciones, primordialmente aquellas en cuyo mecanismo patogénico se incluye un evento trombótico.

Los factores asociados más frecuentemente encontrados fueron: síndrome de antifosfolípido, tabaquismo y menos frecuente alteraciones metabólicas ej. uremia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2; así mismo, en solo 1 paciente se documentó valvulopatía. Los tres pacientes que presentaron psicosis tenían como factor asociado, tratamiento con esteroides.

El estudio presenta varias limitaciones que debemos reconocer:

El diseño retrospectivo del estudio, impone las limitaciones propias del mismo. Debido a ello, no fue posible realizar una valoración sistematizada de otro tipo de manifestaciones clínicas que no fueran los criterios clínicos. Tampoco se pudieron realizar la totalidad de los estudios de laboratorio en cada uno de los pacientes, en los tres momentos en los cuales fueron evaluados (visita previa, hospitalización y visita subsecuente). Así mismo, exámenes considerados más específicos, ej. anticuerpos anti-P-ribosomal, antineuronales, antilinfocitotóxicos, anticardiolipinas y anti-B2-GPI, no se realizaron por éste motivo. Esta limitación pudiera ser una explicación de la falta de asociación encontrada en el presente estudio entre el LEG-NP y alguna manifestación clínica o examen inmunológico.

Tampoco se realizaron estudios inmunológicos del LCR, que pudiera dar alguna pista sobre alguna alteración a éste nivel, asociada a las manifestaciones neuropsiquiátricas. La misma observación pudiera hacerse de los estudios de imagen.

La determinación del grado de actividad de la enfermedad se hizo en forma retrospectiva por revisión del expediente. En estudios previos llevados en nuestro Departamento (93,94), se ha demostrado que dicha evaluación es válida, pero tiende a minimizar la actividad, especialmente si la enfermedad es leve o no pone

en riesgo la vida. Si bien entre los casos y los controles hubo diferencias en el grado de actividad, esto pudiera ser debido a que los instrumentos utilizados, ponderan la actividad neurológica al grado más alto. También existe la posibilidad que la actividad de los controles fuera minimizada en algún grado, pero no a tal extremo que marque la diferencia encontrada entre ambos grupos durante la hospitalización. Esto se comprueba por el hecho de que la actividad entre los grupos durante las visitas previa y subsecuente, fueran similares. Por esta razón, creemos que la diferencia en la actividad del LEG entre ambos grupos, durante la hospitalización, es real.

Llama la atención que los pacientes del grupo control tuvieron un mayor daño crónico de la enfermedad antes de la hospitalización, que los casos. Esta diferencia si bien es estadísticamente significativa, no parece tener relevancia clínica. Por otra parte, es claro que el desarrollo de manifestaciones neuropsiquiátricas, impone un daño crónico adicional. Esto se reflejó al medir el SLICC en la visita de seguimiento, donde el grupo de casos tuvo un incremento en el daño de casi 1 punto en promedio, en relación con el valor inicial. Aunque en el grupo control, el incremento en el daño también fue estadísticamente significativo, este incremento solo fue de 0.28 puntos en promedio. El SLICC es una variable dependiente del tiempo, lo cual explica parte del incremento del daño en ambos grupos, sin embargo, aun así las manifestaciones neuropsiquiátricas impusieron un incremento en el daño, adicional, al impuesto por el tiempo.

CONCLUSIONES:

1. El 5% de las hospitalizaciones en pacientes con LEG son debidas a manifestaciones neuropsiquiátricas.
2. La presentación de las manifestaciones neuropsiquiátricas ocurren temprano, en el curso de la enfermedad.
3. No encontramos ninguna variable clínica ni de laboratorio que se asociara con las manifestaciones neuropsiquiátricas.
4. Las manifestaciones neuropsiquiátricas imponen un grado de actividad elevado en la enfermedad y el brote de activación se considera grave. En consecuencia, el tratamiento es más agresivo.
5. Las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes fueron en SNC.
6. Casi el 30% de los pacientes pueden presentar manifestaciones neuropsiquiátricas combinadas.
7. De los factores asociados, el síndrome de antifosfolípido fue el más frecuente, principalmente con manifestaciones en SNC de tipo trombótico.
8. Un porcentaje elevado de manifestaciones NP no son consideradas como criterios para LEG.
9. Las manifestaciones neuropsiquiátricas imponen un incremento en el desarrollo de daño crónico.

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer análisis of 520 cases. *JAMA* 1964;190:104-111.
2. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976;55:323-339.
3. Brey RL, Holliday Ph, Salakad MS, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
4. Seibold JR, Buckingham RB, Medsger TA Jr. Et al. Cerebrospinal fluid immune complexes in systemic lupus involving the CNS. *Semin Arthritis Rheum* 1982;12:68-76.
5. Johnson RT. Neurologic and neuropathologic observations in lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1972;266: 895.
6. Hanly JG, Walsh NMG, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:732-741.
7. Devinsky o, petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988;23:380-384..
8. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathological findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum.* 1979;8:212-221.
9. Panayiotis M, Levine S. Cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1994;44:385.393.
10. Jennekens F, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:619.630.
11. Asherson R, Khamashta M, Hughes G, et al. Cerebrovascular disease and Antiphospholipid Antibodies in Systemic Lupus Erytematosus, Lupus Like Disease, and the Primary Antiphospholipid Syndrome. *Am J Medicine* 1989;86:391-399.
12. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, et al. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation* 1999;99:1997-2002.
13. Ellison D, Gatter K, Heryet A, et al. Intramural platelet deposition in cerebral vasculopathy of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 1993;46:37-40.
14. Roubey Robert. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.*1996;39:1444-1454.
15. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, et al. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:47-51.
16. Harris EN, Gharavi AE, Mackworth-Young CG, et al. Lupoid sclerosis: a possible pathogenetic role for antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1985;44:281-283.

17. Greisman SG, Rose-Sunitha T, Godwin TA, et al. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med* 1991; 151:389-392.
18. Hopkins P, Belmont HM, Buyon J, et al. Increased levels of plasma anaphylatoxins in systemic lupus erythematosus predict flares of the disease and may elicit vascular injury in lupus cerebritis. *Arthritis Rheum* 1988;1:632-641.
19. Asherson RA, Gibson DC, Evans DW, et al. Diagnostic and therapeutic problems in two patients with antiphospholipid antibodies, heart valve lesions and transient ischemic attacks. *Ann Rheum Dis* 1988;47:947-953.
20. Asherson RA, Lubbe WF. Cerebral and valve lesions in SLE: association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988;15:539-546.
21. Young SM, Fisher M, Sigsbee A, et al. Cardiogenic brain embolism and lupus anticoagulant. *Ann Neurol*. 1989;26:390-392.
22. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*.1999;74:275-2884.
23. Tsokos GC, Tsokos M, Le Riche NG, et al. A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1986;16:70-78.
24. Belmont M, Abramson S, Lie T. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:9-22.
25. Bluestein HG, Zvaifler NJ. Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1976;57:509-516.
26. Bluestein HG. Neurocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75: 3965-3970.
27. Denburg JA, Carbotte RM, Denburg SD. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 1987;37:464-467.
28. Wilson HA, Winfield JB, Lahita RG, et al. Association of IgG anti-brain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:458-462.
29. West SG, Emlen W, Wener MH, et al. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic test. *Am J Med* 1995;99:153-163.
30. Isshi K, Hiroata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1819-1827.
31. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*,1981;70:240-246.
32. Kelly MC, Denburg JA. Cerebrospinal immunoglobulins and neural antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Rheumatol* 1987;14:740-744.
33. Kobiler D, Fuch S, Samuel D. The effects of antisynaptosomal plasma membrane antibodies on memory. *Brain Res* 1976;15: 129-137.

34. Rappaport MM, Karpiak SE, Madahik SP. Biological activity of antibodies injected into de brain. Fed Proc 1978;38:2391-3296.
35. Simon J, Simon O. Effect of pasive transfer of anti-brain antibodies. Exp neurol 1975;47:523-534.
36. Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. Arthritis Rheum. 1986;29:981-985.
37. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psicosis and anti-ribosomal P protein antibodies. N Eng J Med. 1987;317:265-271.
38. Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal p proteins in systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1991;90:54-62.
39. Nojima Y, Minota S, Yamada A, et al . Correlation to antibodies to ribosomal p protein with psicosis in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1992;51:1053-1055.
40. Kozora E, Thompson L, West S, et al Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without over central nervous system disease. Arthritis Rheum 1996;39:2035-2045.
41. Hanly J, Walsh NM, Fisk JD, et al. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol 1993;32:291-296.
42. Iverson GL. Are antibodies to ribosomal P proteins a clinically useful predictor of neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus? Lupus 1996;5:634-635.
43. Yoshio T, Masuyama J-I, Kano S. Anti-ribosomal P0 protein antibodies react with the surface of human umbilical vein endothelial cells. J Rheumatol 1996;23:1312-1313.
44. Koren E, reichlin MW, Kosec M, et al. Autoantibodies to the ribosomal p proteins react with a plasma membrane-related target on human cells. J Clin Invest 1992;89:1236-1241.
45. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosomes. Lupus. 1999;8:127-133.
46. Long A, Denburg SD, Carbotte RM, et al. Serum lymphocytotoxic antibodies and neurocognitive function in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1990;49:249-253.
47. DeHoratius RJ. Lymphocytotoxic antibodies. Prog Clin Immunol 1980;4 :151-174.
48. Butler WT, Sharp JT, Rossen RD, et al. relationship of the clinical course of systemic lupus erythematosus ti the presence of circulating lynphocytotoxic antibodies. Arthritis Rheum 1982; 15:231-238.
49. Nies KM, Brown JC, Dubois EL, et al. Histocompatibility (HLA) antigens and lynphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1974;17:397-402.
50. Temervari A, Denburg J, Denburg S, et al. Serum lynphocytotoxic antibodies in neuropsychiatric lupus: a serial study. Clin Immunol Immunopathol 1983;28:243-251.
51. Denburg S, Behmann S, Carbotte R, et al. Lymphocyte antigens in Neuropsychiatric Systemic Lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1994;37:369-365.
52. Long AA, Denburg SD, Carbotte RM, et al. Serum lymphocytotoxic antibodies and neurocognitive function in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1990;49:249-253.

53. Hickey WF. Migration of hematogenous cells through the blood-brain barrier and the initiation of SNC inflammation. *Brian Pathol.* 1991;1:97.
54. Alcocer Varela J, Aleman-Hoey D, Alarcón-Segovia D. Interleukin-1 and inteleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus erythematosus and correlated with local late T-cell activation markers. *Lupus* 1992;1:111-117.
55. Hirohata, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 1990;33:644-649.
56. Yeh Ts, Wang CR, Jeng GW, et al. The study of anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinise patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Autoimmunity* 1994;18:169-175.
57. Tsai CY, Wu TH, Tsai ST, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6, prostaglandin E2, and autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and central nervous system infections. *Scan J Rheum* 1994;23:57-63.
58. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, et al. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum* 1992 ;35 :417-422.
59. Besedovsky H, DelRey A, Sorkin E, et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 1986;233:652.
60. Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Ann Rev Immunol* 1995;13:307-338.
61. Harbuz MS, Lightman SL. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic, and immunological activation. *Endocrinol* 1992;134:327.
62. Omdal R, Selseth B, Klow NE, et al. Clinical nuerological, electrophysiological, and cerebral CT scan findings in systemic lupus erythematosus. *Scan j Rheum* 1989;18:283-289.
63. Sibbitt W, Sibbitt R, Brooks W. Neuroimaging in Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2026-203.
64. Cerette S, Urowitz MB, Grosman H, et al. Cranial computerized tomography in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982;9:855-859.
65. Reinitz E, Hubbard D, Zimmerman RD. Central nervous system disease in systemic lupus erthematosus: axial tomographic scan as an aid to differential diagnosis. *J Rheum* 1984;11:252-253.
66. Weisberg LA. The cranial computed tomographic findings in patients with neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Radiol* 1986;10:63-68.
67. Bell C, Partington M, Graziano F, et al. Magnetic Resonance Imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34:432-441.
68. Stimmler M, Coletti PM, Quismorio FP. Magnetic Resonante Imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1993;22:335-349.

69. Kozora E, Sterling GW, Kotzin B, et al. Magnetic Resonance Imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum.* 1998;41:41-47.
70. Sessoms SL, Kovarsky J. Monthly intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:247-251.
71. Bosma GP, Rood MJ, Huizinga TWJ, et al. Detection of cerebral involvement in patients with active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by the use of volumetric magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum* 2000;43:2428-2436.
72. Bosma GP, Rood MJ, Zwinderman AH, et al. Evidence of central nervous system damage in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, demonstrated by magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum* 2000;43:48-54.
73. Jarek MJ, Sterling W, Baker M, et al. Magnetic Resonance Imaging in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1609-1613.
74. Nomura K, Yamano S, Ikeda Y, et al. Asymptomatic cerebrovascular lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with systemic lupus erythematosus lacking a history of neuropsychiatric events. *Intern Med* 1999;38:789-795.
75. González-Crespo MR, Blanco FJ, Ramos A, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1995;34:1055-1060.
76. Cauli A, Montalvo C, Peltz MT, et al. Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity. *Clin Rheumatol* 1994;13:615-618.
77. Aisen AM, Gabrielsen TO, McCune WJ. MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *Am J Roentgenol* 1985; 144:1027-1031.
78. McCune WJ, MacGuire A, Aisen A, et al. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988;31:159-166.
79. Emmi L, Bramati M, de Cristofaro MTR, et al. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:13-20.
80. Sibbit WL, Sibbit R. Magnetic Resonance Spectroscopy and Positron emission tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:850-868.
81. Specker C, Rademacher J, Söhngen D, et al. Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1997;6:638-644.
82. Kovacs JAJ, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:795-814.
83. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, et al. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:47-52.
84. Ginzler EM, Schorn K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988;14:67-68.

85. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Int Med* 1996;156:1337-1344.
86. Gibson T, Myers AR. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1975;35:398-406.
87. Xuan Z, Yi D, Fu-Lin T, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus in a hospital-based study of 171 cases. *J Clin Rheumatol* 1999;5:314-319.
88. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
89. ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.
90. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. *J Rheumatol* 2000;29:288-291.
91. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
92. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-369.
93. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of Retrospective Disease Activity Assessment in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 1996;23:846-9.
94. Sánchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Díaz J, Moreno-Coutiño G, Cravioto C. Disease Activity during the Premenopausal and Postmenopausal Periods in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 2001;111:464-8.
95. Guzmán J, Cardiel MH, Arce Salinas A, Sánchez-Guerrero J and Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *Journal of Rheumatology* 1992;19:1551-8.