



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

CARACTERÍSTICAS Y FACTORES ASOCIADOS EN LAS MANIFESTACIONES

NEUROLÓGICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

NEUROLOGÍA PRESENTA:

DR. MIGUEL ÁNGEL VALLE MURILLO

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS CANTÚ BRITO

México, D.F. 23 julio del 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

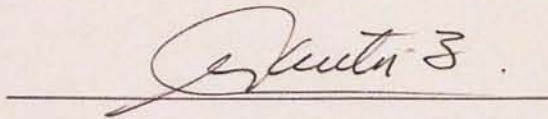
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

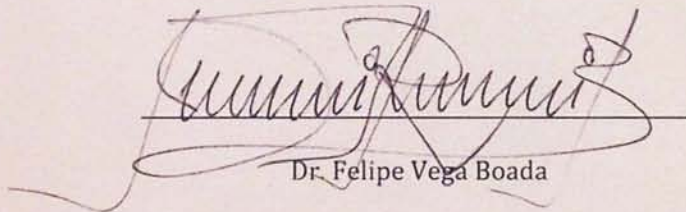
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSG

CARACTERISTICAS Y FACTORES ASOCIADOS EN LAS MANIFESTACIONES  
NEUROLÓGICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



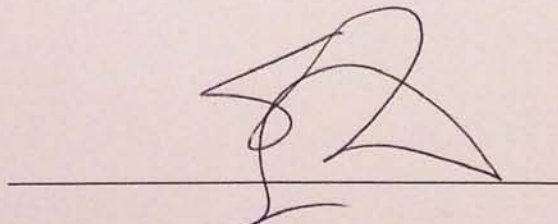
Dr. Carlos Cantú Brito

Director de Tesis



Dr. Felipe Vega Boada

Profesor titular del Curso de Neurología



Dr. Sergio Ponce de León

Jefe del Departamento de Enseñanza



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a Martha mi esposa por todo su apoyo incondicional, su paciencia y por enseñarme que todo es posible si uno se lo propone. Por ser mi compañera de trabajo a todas horas, no hubiera llegado hasta aquí sin tu ayuda. Gracias por estar ahí siempre.

A mis padres que me animaron para superarme a mi mismo, por ser mi ejemplo a seguir y darme las herramientas necesarias para lograr mis metas.

Al Doctor Cantú por el tiempo dedicado a trabajar conmigo, la paciencia que ha tenido de enseñarme y guiarme. Y de igual forma a todos mis demás profesores por ser más que un maestro y enseñarme con pasión y dedicación la ciencia de la neurología.

Por último aunque no menos importante a mis compañeros, sin ellos el camino hubiera sido mucho más pesado, por apoyarme en los momentos de estrés y mucho trabajo.

Gracias.

## ÍNDICE

RESUMEN

ANTECEDENTES

JUSTIFICACIÓN

MARCO TEÓRICO

Lupus eritematoso sistémico (LES) y sus manifestaciones neurológicas

Introducción

Manifestaciones clínicas

Etiología y fisiopatología

Diagnóstico de Neurolupus

Tratamiento

Pronóstico

OBJETIVOS

PACIENTES Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ANEXOS

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1 Manifestaciones de SNC vs SNP en LES-NP

Figura 2 Manifestaciones de SNC en LES-NP

Figura 3 Manifestaciones de SNP en LES-NP

Figura 4 Relación de edad con presentación de LES-NP

Figura 5 Tiempo entre diagnóstico de LES y aparición de evento neurológico

Figura 6 Evolución de los pacientes con LES-NP

Tabla 1 Manifestaciones del LES-NP de acuerdo al American College of Rheumatology

Tabla 2 Características de los pacientes con y sin LES-NP

Tabla 3 Factores relacionados con la diferenciación entre enfermedad atribuida a actividad de LES vs comorbilidad

Tabla 4 Tratamientos usados para el manejo de LES-NP.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por la producción de autoanticuerpos y con afección a múltiples sistemas.

La afección a sistema nervioso se observa muy frecuentemente en pacientes con LES en términos generales en más del 50% de los casos. Las manifestaciones neurológicas son muy variadas y tanto su diagnóstico como el tratamiento representan un reto para el clínico ya que debe involucrar a un equipo multidisciplinario con participación de reumatología, neurología, neuroradiología, neuropsicología, entre otros.

La estadística sobre las manifestaciones neurológicas es muy heterogénea ya que se reportan en algunas series un predominio de manifestaciones cognitivas y en otros trabajos de manifestaciones psiquiátricas seguida de la cefalea. Estas manifestaciones pueden ser difíciles de atribuir a la enfermedad ya que tienen una alta prevalencia en la población sin LES, por lo que algunos autores han optado por excluirlas de sus estadísticas.

Establecer una etiología es primordial para definir el manejo del síndrome neurológico ya que puede deberse a actividad de la enfermedad por producción de anticuerpos que afecten neuronas y otras estructuras nerviosas, vasculopatía inflamatoria y no inflamatoria o bien por mediadores inflamatorios.

**Objetivos:** Por medio de un análisis en un estudio retrospectivo en pacientes con LES del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" se pretende conocer las diversas características de las manifestaciones neuropsiquiátricas, los subtipos, factores asociados al desarrollo del evento, herramientas diagnósticas usadas, tratamientos y pronóstico de este grupo de pacientes.

**Método:** Se solicitó al departamento de archivo y estadística del Instituto los expedientes de pacientes con el diagnóstico de LES comprendidos desde enero del 2000 hasta enero del 2015 obteniendo así 3067 registros. Se seleccionaron de forma aleatoria 250 expedientes para su revisión y se excluyeron 79 casos por no cumplir con los criterios diagnósticos para LES o bien el diagnóstico fue incierto. Después de la depuración quedaron 171 casos de pacientes con el diagnóstico confirmado de LES de los cuales se extrajeron datos demográficos, prevalencia de manifestaciones neurológicas, comorbilidades, alteraciones inmunológicas, herramientas diagnósticas de laboratorio y gabinete, tratamientos usados y pronóstico.

### **Resultados:**

La prevalencia de manifestaciones neurológicas fue del 65.7%. La manifestación neurológica más común fue cefalea en el 27.8% de los pacientes, la siguiente manifestación más común fue el trastorno convulsivo. La manifestación con menor frecuencia fue el Guillain Barré con el 0.9% y la plexopatía no fue reportada en ningún caso. La disfunción cognitiva se encontró en sólo el 1.7% a pesar de que en algunas series es la más frecuente. La coexistencia con actividad hematológica, renal y en serosas está fuertemente relacionada con la aparición de síntomas neurológicos en promedio 33 vs 14% favoreciendo a los casos con neurolupus, todos con una  $p \leq 0.05$ . Los niveles de antiDNAdc se encuentran elevados en caso de enfermedad activa sin importar a que nivel. Se encontró que los pacientes con enfermedad neurológica tenían niveles más altos con una media de 32 (corte  $<10$ ) con una  $p=0.02$ . Se analizó la terapia inmunosupresora usada al momento previo del evento neurológico. Se observó que los pacientes con dosis altas ( $>1\text{mg/kg}$ ) de prednisona tenían una mayor incidencia de neurolupus ( $p < 0.001$ ). Se encontró que la media de tiempo en meses entre el diagnóstico de LES y el evento neurológico era de 24 con RIC 0-72 para los casos atribuidos a la enfermedad contra los que no, con una media de 90 (RIC 54-140) con una  $p < 0.001$ . Durante el primer mes de diagnóstico se tiene una alta probabilidad de que el evento sea por actividad de la enfermedad, después del primer mes ésta probabilidad disminuye un poco pero se mantiene constante durante los primeros 10 años, sin embargo a partir de los 10 años de evolución los eventos que ocurren en este periodo tienen una alta probabilidad (casi 50%) de ser secundarios a otro factor no relacionado con la actividad de la enfermedad.

**Conclusiones:** EL LES-NP es una entidad muy prevalente, sin embargo su diagnóstico y abordaje terapéutico es complicado y con frecuencia representa un reto para el clínico.

Existen pocas herramientas útiles para realizar esta distinción y dentro de las mejores se encuentran el tiempo de aparición de las manifestaciones neurológicas desde el diagnóstico, ya que estas suceden tempranamente por lo general en los primeros 2 años, en segundo lugar la coexistencia con SAF y actividad clínica a otro nivel.

Aun se conoce poco sobre la etiopatogenia del LES-NP y algunas herramientas están subutilizadas como el Doppler transcraneal por lo que es necesaria más investigación en esta área. A pesar de que están disponibles guías de tratamiento, no existe evidencia sólida de cuál es la mejor estrategia de tratamiento por lo que su manejo es heterogéneo entre los distintos centros que tratan con estos enfermos. El pronóstico es bueno en términos generales y las recaídas en este trabajo no fueron tan frecuentes como lo descrito en la literatura.

## **ANTECEDENTES**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por la producción de autoanticuerpos y con afección a múltiples sistemas. Su etiología es desconocida y se sabe que afecta predominante al sexo femenino con una relación de 9:1.

Los sistemas afectados con mayor frecuencia son las mucosas, piel y articulaciones, sin embargo la afección visceral principalmente la actividad en riñón, pulmón y sistema nervioso llevan a complicaciones graves con riesgo aumentado de muerte.

La afección a sistema nervioso se observa muy frecuentemente en pacientes con LES en términos generales en más del 50% de los casos. Las manifestaciones neurológicas son muy variadas y tanto su diagnóstico como el tratamiento representan un reto para el clínico ya que debe involucrar a un equipo multidisciplinario con participación de reumatología, neurología, neuroradiología, neuropsicología, entre otros.

La estadística sobre las manifestaciones neurológicas es muy heterogénea ya que se reportan en algunas series un predominio de manifestaciones cognitivas y en otros trabajos de manifestaciones psiquiátricas seguida de la cefalea. Estas manifestaciones puede ser difíciles de atribuir a la enfermedad ya que tienen una alta prevalencia en la población sin LES, por lo que algunos autores han optado por excluirlas de sus estadísticas.

Establecer una etiología es primordial para definir el manejo del síndrome neurológico ya que puede deberse a actividad de la enfermedad por producción de anticuerpos que afecten neuronas y otras estructuras nerviosas, vasculopatía inflamatoria y no inflamatoria o bien por mediadores inflamatorios. Por otro lado los síntomas neurológicos pueden ser secundarios a complicaciones de la enfermedad por ejemplo derivadas de daño a otro órgano o también por el uso de terapias inmunosupresoras.<sup>1,2</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

A pesar de que si existen estudios prospectivos y otros observacionales sobre la prevalencia de las manifestaciones neurológicas en LES la información es muy heterogénea ya que depende la variabilidad en la selección de los casos.

En algunos trabajo se incluyen todas las manifestaciones neuropsiquiátricas sin hacer distinción en aquellos casos secundarios a trastornos del ánimo, en otras series se excluyen todas las manifestaciones que pudieran ser explicadas por factores ajenos a la actividad de la enfermedad.

Se ha estudiado poco sobre los métodos diagnósticos, tratamientos y pronóstico de las manifestaciones neurológicas y la información que existe muestra hallazgos inconsistentes.

Con base en lo anterior consideramos necesario realizar un estudio descriptivo sobre las características de las manifestaciones neurológicas ya que en nuestro país no se cuenta con un registro preciso sobre la prevalencia de manifestaciones neurológicas, factores asociados y pronóstico en pacientes con LES-NP. Y nuestro instituto es un centro de referencia nacional para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con LES y sus complicaciones.

## **MARCO TEORICO**

### **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y SUS MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.**

#### **INTRODUCCION.**

El LES es una enfermedad sistémica, crónica de tipo autoinmune inflamatoria de etiología desconocida. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y por sus manifestaciones clínicas tan variadas.

Las manifestaciones más comunes son la actividad articular y cutánea, sin embargo el involucro visceral particularmente de riñón, pulmón y sistema nervioso central contribuyen a la morbi-mortalidad atribuida al LES.

La prevalencia en Estados Unidos se ha reportado en 14.6 a 50 casos por 100,000 personas. De acuerdo a un censo de enfermedades reumatológicas en México se ha reportado una prevalencia de 0.06% y una incidencia de 1.8 a 7.6 casos por 100,000 personas/año.

La enfermedad tiene un franco predominio en el sexo femenino con una relación 9:1 Mujer:Hombre, así mismo es más frecuente en ciertos grupos raciales como la población asiática y afro-americana. En el caso de los mexicanos debido al mestizaje y la importante contribución de la ancestría por parte de grupos nativo-americanos se observa un comportamiento distinto de la enfermedad dándole un carácter más agresivo con predominio de afección visceral.<sup>1,2,3</sup>

El involucro del sistema nervioso o Lupus eritematoso sistémico Neuro-psiquiátrico (LES-NP) como se le ha denominado representa una de las complicaciones más graves del LES. La prevalencia reportada de ésta manifestación oscila entre 21 y 95% de los casos. La variabilidad de esta información se puede explicar por la inconsistencia en la metodología y selección de los casos en los diversos reportes. De acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) para la definición de LES-NP publicados en 1999 se reconocen 19 síndromes neurológicos divididos en manifestaciones de sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP); dentro de ellos se enlistan manifestaciones muy frecuentes en la población general como son cefaleas, encefalopatía metabólica y trastornos del ánimo. Este tipo de manifestaciones son difíciles de atribuir a actividad de la enfermedad y algunos grupos deciden incluirlas en sus reportes y otros no generando así la discordancia en la prevalencia del LES-NP.<sup>4,5</sup>



La mayoría de los estudios descriptivos donde se incluyen todas las manifestaciones neurológicas concuerdan en que la prevalencia es de al menos 50% y de esos casos entre el 25-30% se atribuye a actividad de la enfermedad.

A pesar de que existen lineamientos sobre el tratamiento del LES-NP se observa una gran variabilidad en cuanto a las terapias usadas debido a que dependiendo del juicio del clínico quien juzga si el episodio es severo o no, en algunos casos decide manejarse solamente con terapia sintomática. Existen solo unos cuantos estudios aleatorizados donde se demuestra la efectividad de las terapias inmunosupresoras en LES-NP y con frecuencia se requiere de iniciar fármacos no aprobados para su uso como plasmaféresis, rituximab, inmunoglobulina e incluso trasplante de células hematopoyéticas.<sup>4,5</sup>

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.

Como se mencionó anteriormente de acuerdo a la clasificación de la ACR el LES-NP comprende 19 síndromes divididos en manifestaciones de SNC y SNP (Tabla 1). La cefalea y los trastornos del ánimo son los desordenes con mayor prevalencia en pacientes con LES, sin embargo la epilepsia, enfermedad vascular cerebral (EVC), el estado confusional agudo y las neuropatías son los síndromes neurológicos que con mayor frecuencia se atribuyen a actividad de la enfermedad.

En algunas series se considera al deterioro cognitivo como la manifestación más común reportada en hasta el 80% de los pacientes con LES, empero se ha criticado esta cifra debido a que se incluyen pacientes con trastorno amnésico secundario a desordenes del ánimo o a uso de fármacos.

En términos globales la mayor parte de la literatura coincide en que las manifestaciones más frecuentes son las convulsiones, EVC y el síndrome confusional agudo.<sup>2,5</sup>

Tabla 1 Manifestaciones del Lupus Neuropsiquiatrico de acuerdo a la American College of Rheumatology

| <b>Sistema Nervioso Central</b> | <b>Sistema Nervioso Periférico</b>                                  |
|---------------------------------|---|
| Meningitis aséptica             | Poliradiculopatía inflamatoria desmielizante aguda (Guillain Barré) |
| Enfermedad vascular cerebral    | Neuropatía autonómica   |
| Síndrome desmielinizante        | Mononeuropatía  |
| Cefalea                         | Miastenia gravis  |
| Trastorno del movimiento        | Neuropatía craneal  |
| Mielopatía                      | Plexopatía  |
| Trastorno convulsivo            | Polineuropatía  |
| Estado confusional agudo        |   |
| Trastorno de ansiedad           |   |
| Disfunción cognitiva            |   |
| Trastorno del ánimo             |   |
| Psicosis                        |   |

El deterioro cognitivo (DC) merece especial mención debido a que para algunos es la manifestación más frecuente. Los criterios de la ACR incluyen una definición específica para cada síndrome neurológico y se hace énfasis en la exclusión de otros factores que pudieran explicar el cuadro. El DC se define como la alteración en una o más de las funciones cognoscitivas (lenguaje, memoria, praxias, etc.) siempre se debe considerar la posibilidad de que un trastorno del ánimo contribuya al cuadro cínico y en cuyo caso deberá ser tratado. En el caso específico de DC en pacientes con LES puede ocurrir a consecuencia de la enfermedad por fenómenos inmunológicos y vasculares como se explicará más adelante, como consecuencia de la terapia o como complicaciones propias de la enfermedad, como por ejemplo el daño a otro órgano. A pesar de su alta prevalencia en algunas series sigue siendo una entidad subdiagnosticada ya que no es frecuente que se realicen las baterías neuropsicológicas estandarizadas para cada población y se consideren otros factores contribuyentes.

No existe un patrón de DC específico del LES-NP ni tampoco pruebas específicas para este tipo de pacientes lo que nos habla de que es un área donde se necesita mucha investigación. Pero si se conoce que el patrón más prevalente es el subcortical prefrontal donde predomina el trastorno disejecutivo, con bradipsiquia y alteraciones en la marcha. Esto último sugiere que el DC pudiera estar condicionado por factores de orden vascular ya sea por la aterosclerosis acelerada, anticuerpos procoagulantes o vasculopatía mediada por anticuerpos.<sup>5</sup>

La meningitis aséptica es otra manifestación que merece un apartado especial. Esta entidad se encuentra muy subdiagnosticada. De acuerdo a la definición de caso de la ACR la meningitis aséptica requiere de los siguientes criterios:

- 1) Inicio agudo o subagudo de cefalea con fotofobia, rigidez de nuca y fiebre.
- 2) Signos de irritación meníngea.
- 3) LCR anormal.

De acuerdo a la definición de caso usada por la clínica de mayo y otra instituciones para meningitis aséptica: pacientes con síntomas de meningitis (fiebre, cefalea, rigidez de nuca, alteración del estado de alerta o síntomas neurológicos focales) y un conteo celular en LCR de más de 5 con tinción de Gram negativa.

Un porcentaje importante de pacientes con LES que se presentan al servicio de urgencias por cefalea o estado confusional agudo tienen alteraciones de la citoquímica del LCR pero debido a que se acompañan de alteraciones metabólicas, uso de fármacos con que penetran a SNC como el tacrolimus no se le da mayor importancia. O bien a pesar de que el cultivo de LCR sea negativo se decide manejo empírico con antibióticos bajo la sospecha de meningitis bacteriana parcialmente tratada. Dentro del algoritmo de manejo de la meningitis aséptica se acepta el uso de antibióticos de forma empírica al inicio, sin embargo posterior al resultado de cultivo si este es negativo se deben buscar otras causas y en este último punto donde no se está considerando el LES-NP como etiología del cuadro clínico y contribuye a la baja prevalencia de ésta manifestación. No existe un punto de corte establecido para pleocitosis o proteinorraquia que sugiera que las alteraciones se deben a LES-NP y no

a otra causa pero se ha observado que produce elevación discreta en leucos y proteínas simulando más una meningitis de etiología viral.<sup>8,11</sup>

Se considera que el LES puede producir virtualmente cualquier manifestación neurológica, sin embargo en los criterios propuestos por la ACR no figuran todas las manifestaciones que últimamente se han descrito en pacientes con LES como por ejemplo la Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) por sus siglas en inglés, que aunque ésta entidad no es exclusiva del LES-NP y se puede observar en pacientes con enfermedad renal crónica, emergicas hipertensivas, preeclampsia e inmunosupresión; los pacientes con LES parecen tener un riesgo incrementado para desarrollar este síndrome probablemente en relación con la vasculopatía asociada a LES.

Existen otras manifestaciones de mayor controversia en LES-NP como la enfermedad desmielinizante en este contexto. Se ha debatido mucho si puede coexistir la esclerosis múltiple con LES o una vez que se identifica éste último debe ser atribuida automáticamente; algunos autores hablan del término esclerosis lupoides lo que causa mayor confusión con respecto a la conducta terapéutica en estos casos.<sup>6,7,9</sup>

## ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En la actualidad se sabe que no todas las manifestaciones neurológicas se deben al propio LES, es decir las llamadas atribuidas a actividad de la enfermedad (AE); también se pueden observar manifestaciones derivadas de complicaciones o de fármacos usados como terapia.

Para el caso de las manifestaciones por AE se contemplan 3 factores contribuyentes: 1) Las anomalías vasculares. Caracterizadas por una microangiopatía no inflamatoria acompañada de micro infartos.

2) Autoanticuerpos. Se ha demostrado una relación temporal con los eventos de LES-NP y la presencia de los anticuerpos; particularmente de un subtipo de anticuerpos antineuronales que reaccionan contra los receptores de glutamato y que en estudios in vitro producen apoptosis. Otro tipo de anticuerpos típicamente descritos en asociación con el LES-NP son los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que reaccionan contra las proteínas ligadas a fosfolípidos e inducen un estado procoagulante, además se les ha encontrado asociación principalmente con manifestaciones focales debido a que favorecen eventos vasculares, sin embargo parece existir una relación con el desarrollo de epilepsia y deterioro cognitivo aún en ausencia de lesiones isquémicas.

3) Mediadores inflamatorios. Las citocinas proinflamatorias se han encontrado elevadas en suero y en LCR, principalmente en éste último se ha observado relación entre concentraciones elevadas de interleucina (IL) 6 y crisis convulsivas, así como producción de Interferón alfa (INF  $\alpha$ ) y psicosis.

Se cree que las citocinas asociadas a LES-NP son producidas por neuronas y células gliales en respuesta a la presencia de anticuerpos en el espacio intratecal.<sup>6,7,10</sup>

De acuerdo a los modelos que se han descrito las manifestaciones se dividen en enfermedad focal (EF) y enfermedad difusa (ED).

Para el caso de la EF la vasculopatía y los AAF juegan un papel preponderante con mínima participación de los mediadores inflamatorios.

Para la ED los mediadores inflamatorios, anticuerpos antineuronales y anticuerpos antiP ribosomal representan la causa más común con una menor contribución de la vasculopatía y los AAF. En este subgrupo de manifestaciones se ha observado una fuerte asociación con patología neuropsiquiátrica no relacionada con AE.

De lo anterior se deduce que el abordaje diagnóstico debe individualizarse dependiendo de cada paciente y en función de la manifestación neurológica que presente. Por ejemplo los anticuerpos antiP ribosomal y antineuronales se encuentran elevados con mayor frecuencia en el caso de psicosis y estado confusional agudo por LES-NP y no así en los casos de crisis convulsivas o EVC.<sup>4,5,6,7</sup>

Los AAF son un hallazgo consistente en los pacientes con LES-NP. Es bien conocido que éstos anticuerpos por su afinidad a los fosfolípidos favorecen eventos trombóticos y estos elementos en combinación constituyen el síndrome antifosfolípido (SAF). Estos pacientes tienen un riesgo incrementado de EVC ya sea en forma de infarto cerebral, hemorragia intracraneal o trombosis de seno venoso; se considera que los eventos vasculares cerebrales son secundarios a LES-NP ya que el LES se asocia al desarrollo de SAF.

Llama la atención que en diferentes series se reporta la presencia de AAF sin eventos trombóticos asociados, es decir no se puede establecer el diagnóstico de SAF y aún así se observa una mayor tendencia a desarrollar LES-NP en este grupo de pacientes.

No se sabe si las manifestaciones neurológicas pudieran estar condicionadas por eventos trombóticos subclínicos o bien que si los AAF por un mecanismo alterno produzcan lesión de estructuras del sistema nervioso.<sup>17</sup>

## DIAGNOSTICO DE NEUROLUPUS.

El diagnóstico del LES-NP representa un reto para el clínico y con frecuencia involucra a un grupo multidisciplinario que incluye al reumatólogo, neurólogo, neuroradiólogo y neuropsicólogo. Como se ha descrito anteriormente los pacientes con LES presentan un riesgo incrementado de desarrollar síntomas neurológicos, sin embargo la mayor complejidad viene de establecer la etiología de las manifestaciones ya que la terapia depende de este hecho.

No existe un estándar de oro para el diagnóstico del LES-NP y se considera que se deben de seguir las pautas establecidas en el algoritmo diagnóstico de cada síndrome en particular. Por ejemplo en el caso de un paciente que se presenta con un síndrome confusional agudo deberá descartarse trastornos metabólicos tales como hipoglucemia, disnatremia y uremia, así como el consumo de fármacos o drogas asociadas.

El diagnóstico de LES-NP es de exclusión y aunque pueden realizarse múltiples estudios de gabinete son de poca utilidad ya que no existe un patrón específico de anormalidad en los mismos.<sup>6,9</sup>

Los anticuerpos juegan un papel importante para el desarrollo de síndromes neurológicos en estudios in vitro, sin embargo en la práctica clínica tiene un pobre rendimiento diagnóstico. Se han usado con mayor frecuencia la determinación de antiP ribosomal, antiDNAdc en suero y en LCR pero con una correlación equivoca. En un estudio prospectivo se analizó la combinación de inmunoglobulina G, anticuerpos antineuronales, antiP ribosomal y bandas oligoclonales; se observó que la presencia de 3 de éstos tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 86% para establecer la etiología como AE. A la fecha no se conoce un estudio similar donde se intentara reproducir estos hallazgos.<sup>15,16</sup>

Como se mencionó anteriormente el abordaje diagnóstico debe individualizarse, usando herramientas particulares en base a la manifestación neurológica.

Se sabe que los anticuerpos antineuronales y antiP ribosomal se pueden encontrar elevados en suero y en LCR en casos de manifestaciones difusas como psicosis, estado confusional agudo y cefalea. Para las manifestaciones focales la probabilidad de encontrarlos es mucho mas baja y es de importancia hacer énfasis que un resultado negativo no excluye el diagnóstico de LES-NP por AE.<sup>15,16,20</sup>

Los niveles de DNAdc en suero y LCR son de poca utilidad ya que no existe correlación temporal consistente en los estudios observacionales. Es frecuente que los pacientes con LES-NP tengan un índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) más alto comparado que los controles, ya que por lo general las manifestaciones neurológicas ocurren en el contexto de una exacerbación de la enfermedad; pero este hallazgo no es una regla y se ha reportado que la manifestación neurológica puede ocurrir como síntoma aislado en pacientes con enfermedad inactiva previamente.<sup>18,19,22</sup>

Los estudios de imagen son con frecuencia normales, y principalmente para el caso de la resonancia magnética (RM) se suelen encontrar hallazgos inespecíficos como lesiones hiperintensas subcorticales sugestivas de leucopatía microangiopática las cuales pudieran estar presentes en controles de la misma edad.

No existe un patrón específico para LES-NP pero se ha reportado hiperintensidades periventriculares con o sin realce de gadolinio como el hallazgo más común.

Los estudios funcionales principalmente la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) o la tomografía por emisión de foton único (SPECT) muestran cambios en la perfusión/metabolismo de regiones frontoparietales, incluso cuando los estudios de RM son normales. La desventaja de estas herramientas es que muestran este patrón de alteración incluso en pacientes sin sintomatología neurológica por lo que la interpretación de estos cambios se vuelve confusa.<sup>20,21</sup>

Los estudios de electrofisiología como el electroencefalograma (EEG) muestra patrones muy inespecíficos con frecuencia disfunción cortical únicamente y sólo para el caso de pacientes con epilepsia se observan patrones epileptiformes ocasionalmente.

Los estudios de neuroconducción son de gran utilidad para la confirmación y clasificación de los tipos de neuropatías, sobre todo la mononeuritis múltiple que en

el contexto de LES suele ser una manifestación de vasculitis y amerita un manejo inmunosupresor agresivo.<sup>22</sup>

El Doppler transcraneal (DTC) es un método poco utilizado pero probablemente con gran utilidad para el diagnóstico de LES-NP por AE. En un estudio realizado en México se observó que los pacientes con un episodio agudo de LES-NP principalmente en los casos de convulsiones se encuentran velocidades de flujo sanguíneo elevadas en las arterias cerebrales medias comparado con los controles. Las señales microembólicas también son más prevalente entre los pacientes con historia de LES-NP pero al parecer este hallazgo no predice la aparición de nuevos eventos.<sup>23,24</sup>

## TRATAMIENTO

Para este punto es de vital importancia tratar de establecer una etiología del síndrome neurológico ya que las terapias pueden ser radicalmente diferentes.

Por ejemplo la aparición de lesiones en sustancia blanca encefálica de predominio en regiones posteriores tiene un amplio diagnóstico diferencial desde leucoencefalopatía tóxica, infecciosa hasta vasculitis. Sin embargo en el contexto de un enfermo con historia de inmunosupresión, enfermedad renal crónica, descontrol hipertensivo y una clínica de cefalea, amaurosis y crisis convulsivas es altamente sugestiva de PRES; el realizar esta distinción es primordial ya que ésta entidad recibe solamente manejo de soporte y tiene un excelente pronóstico, no así por ejemplo la vasculitis de SNC que puede mostrar una imagen similar y que en cambio amerita un manejo inmunosupresor agresivo y el pronóstico es delicado si no recibe tratamiento en tiempo adecuado.

Para el caso de las manifestaciones AE habitualmente se usan el estándar para la afección visceral que se basa en dosis altas de corticoesteroide seguido de dosis altas de ciclofosfamida, azatioprina o mofetil micofenolato. Existe pobre evidencia de la eficacia de estas terapias sin embargo está bien fundamentado que la adición de inmunosupresores a los corticoesteroides lleva a un mejor desenlace y una tasa menor de recaídas.<sup>25,26</sup>

Durante el episodio agudo se inicia corticoesteroide en dosis altas, dependiendo de la severidad de la manifestación y de la necesidad de hospitalizar al paciente se decide si debe ser en forma intravenoso con pulsos de metilprednisolona o de forma ambulatoria con esteroide oral.

Se ha reportado que la tasa de recurrencia de LES-NP en un paciente con un episodio previo es en promedio del 70% por lo que la recomendación es de tratar a todos los pacientes con un inmunosupresor a largo plazo. El único tratamiento con eficacia probada por medio de ensayos clínicos es la ciclofosfamida que fue comparada contra metilprednisolona mostrando una disminución en recurrencia de 70 vs 30% y con un perfil de seguridad muy similar a largo plazo.<sup>25,26</sup>

Algunas terapias de rescate no han sido aprobadas para su uso en Neurolupus, pero se han considerado en casos refractarios con clínica progresiva o con falta de mejoría en

manifestaciones graves como en una mielitis con paraplejía y afección de esfínteres. Algunos ejemplos son la plasmaféresis y el rituximab que aunque existe muy poca evidencia de ensayos clínicos se ha reportado una tasa de éxito muy alta con un perfil aceptable de seguridad.<sup>25,26</sup>

#### PRONOSTICO.

Se ha estudiado poco sobre este aspecto y de los ensayos o estudios observacionales se obtiene información inconsistente. Para algunos autores el LES-NP contribuye a un importante incremento en la mortalidad y para otros no. En la mayoría de los trabajos se les ha dado un seguimiento menor a 7 años y en términos generales se reporta un buen pronóstico a corto plazo.

En nuestro país se cuenta con muy poca información al respecto aunque se sabe que en nuestra población las afección visceral es más agresiva y recurrente que en otros grupos poblacionales.<sup>27</sup>

### **OBJETIVO GENERAL**

Por medio de un análisis en un estudio retrospectivo en pacientes con LES del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” se pretende conocer la diversas características de las manifestaciones neuropsiquiátricas, los subtipos, factores asociados al desarrollo del evento, herramientas diagnósticas usadas, tratamientos y pronóstico de este grupo de pacientes.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES.
- Factores asociados al desarrollo del evento de LES-NP.
- Distinguir los casos de LES-NP que son atribuibles a la enfermedad de aquellos que son comorbilidades no directamente relacionadas.
- Describir los hallazgos de estudios de laboratorio y gabinete útiles en el abordaje diagnóstico y para toma de decisiones en casos de LES-NP.
- Describir los tratamientos usados en el manejo de LES-NP y sus respectivos desenlaces.
- Determinar la prevalencia de recurrencia de los episodios neurológicos.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se solicitó al departamento de archivo y estadística del Instituto los expedientes de pacientes con el diagnóstico de LES comprendidos desde enero del 2000 hasta enero del 2015 obteniendo así 3067 registros. Se seleccionaron de forma aleatoria 250 expedientes para su revisión y se excluyeron 79 casos debido a:

- 1) Se descartó el diagnóstico de LES durante el seguimiento por no cumplir con los criterios de la ACR.
- 2) Se diagnosticó una forma limitada de lupus y no LES.
- 3) El diagnóstico de LES era equivoco por parte del servicio de reumatología.

Después de la depuración quedaron 171 casos de pacientes con el diagnóstico confirmado de LES de los cuales se extrajeron los siguientes datos:

- 1) Fecha de diagnóstico de LES
- 2) Edad al momento del diagnóstico del evento neurológico o bien durante una hospitalización en el caso de pacientes sin síntomas neurológicos.
- 3) Fecha de diagnóstico del evento neurológico.
- 4) Tiempo de seguimiento en total.
- 5) Manifestaciones neurológicas.
- 6) Actividad no neurológica.
- 7) Índice de actividad de la enfermedad SLEDAI.
- 8) Diagnóstico concomitante de síndrome antifosfolípido (SAF)
- 9) Diagnóstico concomitante de síndrome de sjögren (SS)
- 10) Presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anti extraíbles del núcleo.
- 11) Niveles de DNA doble cadena
- 12) Conteo de linfocitos.
- 13) Fármacos inmunosupresores usados al momento del evento neurológico.
- 14) Análisis de líquido cefalorraquídeo.
- 15) Hallazgos de tomografía de cráneo.
- 16) Hallazgos de resonancia magnética de cráneo o médula.
- 17) Hallazgos de estudios de neurofisiología.
- 18) Hallazgos de neurosonología.
- 19) Tratamiento del episodio agudo.
- 20) Pronóstico.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Toda la información se analizó mediante el paquete estadístico SPSS (versión 20). Primero se realizó análisis descriptivo de las diferentes variables, expresadas en proporciones, medianas y rango intercuartilar.



Posteriormente se compararon los datos demográficos, y evolución clínica entre los diferentes tipo de manifestaciones neurológicas. Para el análisis de las diferencias se utilizó la prueba de  $X^2$  corregida de Yates para las variables categóricas. Se asumió significancia estadística con un nivel de  $P < 0.05$ .

Los niveles de significancia se refieren a las diferencias entre los grupos con y sin LES-NP y en los grupos de atribuible a actividad de la enfermedad y no atribuible.

## RESULTADOS

Se analizaron 171 casos de pacientes con LES. Se encontraron 115 casos de LES-NP lo que corresponde a una prevalencia de 65.7%. Ciento cincuenta y seis casos fueron mujeres lo que corresponde al 91% y como ya es conocido se encontró una relación 9:1 con predominio del sexo femenino.

La media de edad fue de 34 años con un rango intercuartilar (RIC) de 27 a 44. La media del tiempo de seguimiento fue de 144 meses con un RIC de 70 a 156. La prevalencia de SAF fue de 17.5%. El 45% de los pacientes tenían anticuerpos antifosfolípidos positivos independientemente del diagnóstico de SAF. Y 7% tenían diagnóstico concomitante de síndrome de Sjögren.

### MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

El 65.7% presentaron al menos una manifestación neurológica. La mayoría de los pacientes tenía mas de 1 manifestación neurológica y en este trabajo se documentaron hasta 3 si eran concomitantes.

El 75% presentaron manifestaciones de SNC, 12.2% de SNP y 12.2% tenían manifestaciones de ambos sitios. (Figura 1.)

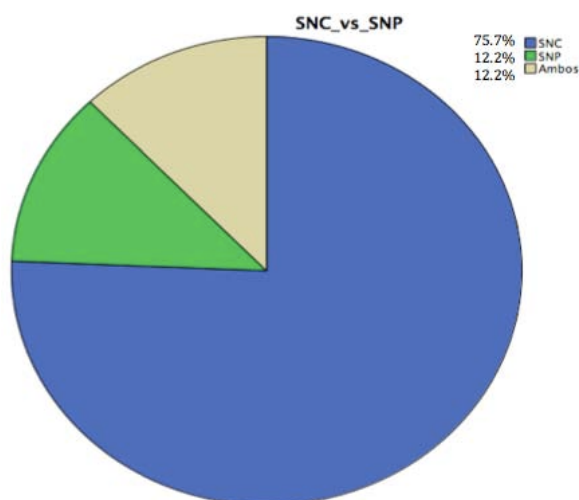
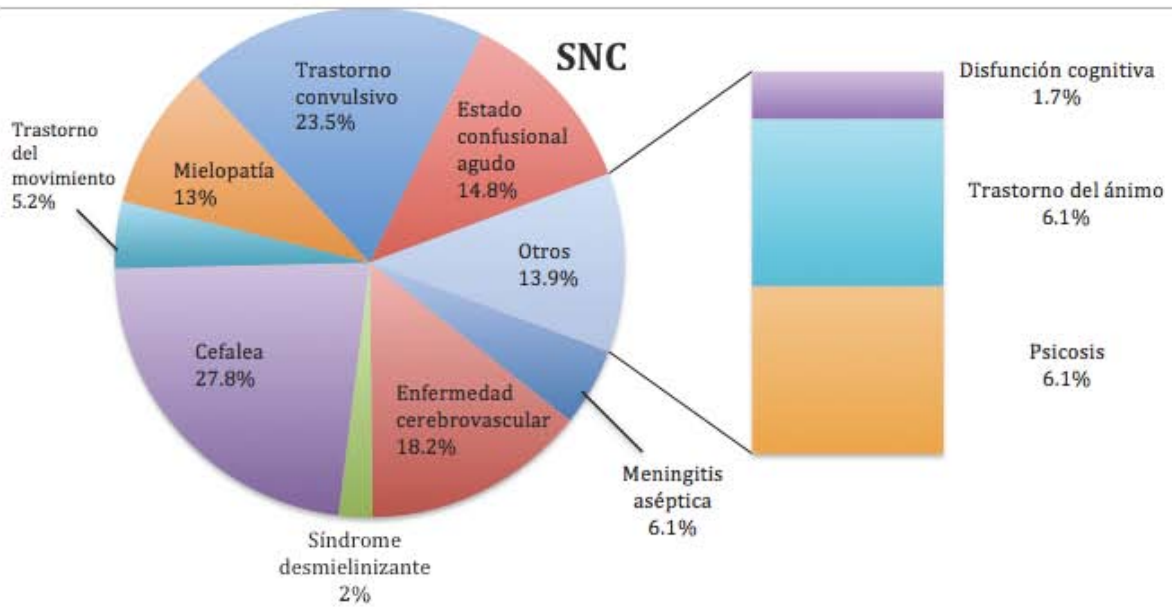


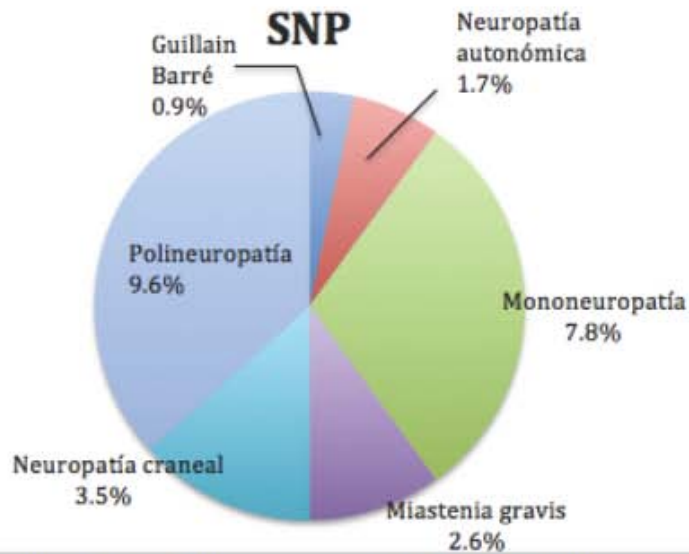
Figura 1. Manifestaciones SNC vs SNP en LES-NP

La manifestación neurológica más común fue cefalea en el 27.8% de los pacientes, la siguiente manifestación más común fue el trastorno convulsivo (23%), seguido de la EVC con 18.2%. En la figuras 2 y 3 se muestran las prevalencias de cada una de las manifestaciones neurológicas. La manifestación con menor frecuencia fue el Guillain Barré con el 0.9% y la plexopatía no fue reportada en ningún caso.

La disfunción cognitiva se encontró en sólo el 1.7% de los pacientes, representando el 2% de las manifestaciones neurológicas de SNC.



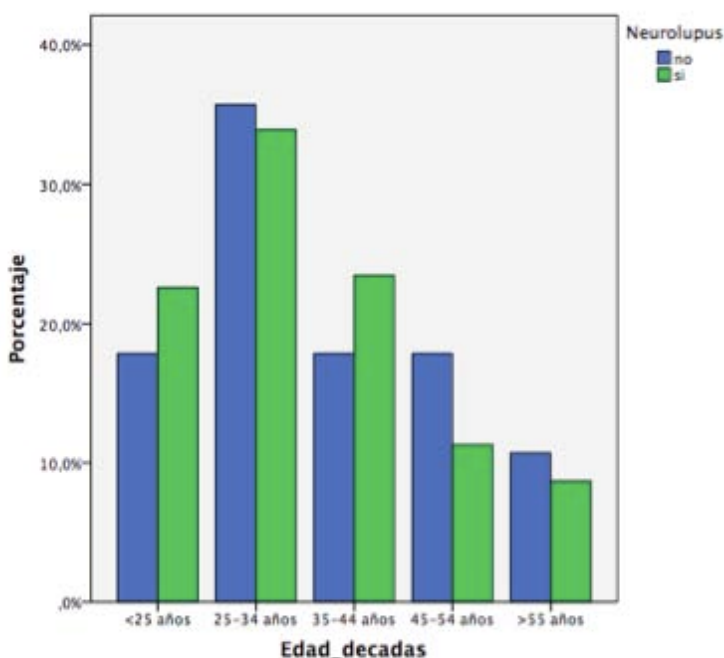
**Figura 2. Manifestaciones de SNC en LES-NP**



**Figura 3. Manifestaciones de SNP en LES-NP**

## FACTORES ASOCIADOS.

La edad es un factor que está inversamente relacionado con el desarrollo de manifestaciones neurológicas. Se observó que los pacientes menores de 45 años tienen LES-NP con mayor frecuencia que los pacientes de mayor edad y el pico de incidencia se encuentra entre los 25 y 34 años. En la figura 4 se muestra esta distribución por edad y su relación con la incidencia de eventos neurológicos (EN).



**Figura 4. Relación de la edad con presencia de LES-NP**

En la tabla 2 se comparan las características de los pacientes con y sin LES-NP y se muestran en negritas las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Se encontró que el 19% de los pacientes con LES-NP tenían SAF vs 17% de los pacientes sin LES-NP ( $p=0.78$ ) por lo que no se considera estadísticamente significativo y parece ser poco probable que por el hecho de tener este diagnóstico concomitante aumente el riesgo de presentar EN.

En términos generales la prevalencia de actividad extraneurológica es alrededor

del 80% y se encontró una diferencia de 80 vs 85% favoreciendo a los casos sin LES-NP ( $p=0.36$ ).

Si se busca de forma específica si la afección de algún sistema en particular se relaciona con la aparición de EN se encuentra que la actividad hematológica, renal y en serosas está fuertemente relacionada en promedio 33 vs 14% favoreciendo a los casos con LES-NP, todos con una  $p \leq 0.05$ .

Los niveles de antiDNAdc se encuentran elevados en caso de enfermedad activa sin importar a que nivel. Se encontró que los pacientes con EN tenían niveles más altos con una media de 32 (corte <10) con una  $p=0.02$ .

Se analizó la terapia inmunosupresora usada al momento previo del EN. Se observó que los pacientes con dosis altas (>1mg/kg) de prednisona tenían una mayor incidencia de LES-NP ( $p < 0.001$ ).

Tabla 2. Características de los pacientes con y sin LES-NP

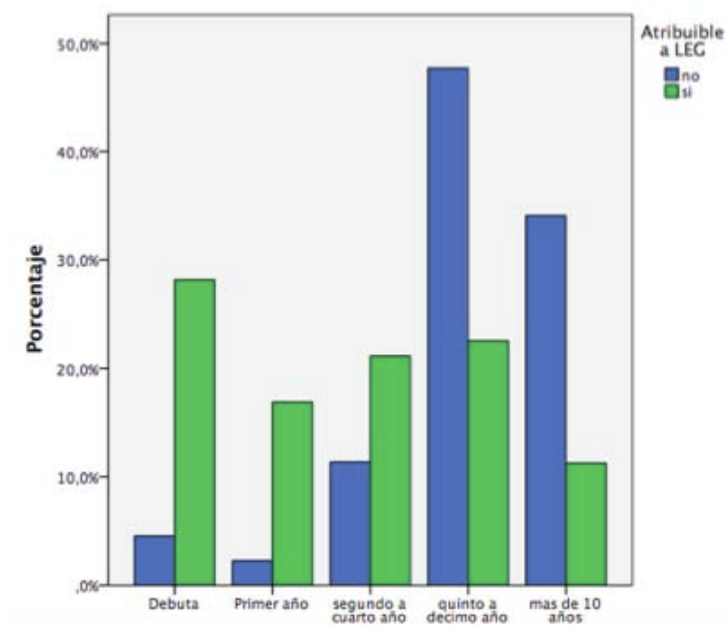
|                                      | <b>Neurolupus</b> | <b>Sin Neurolupus</b> | <b>p</b>         |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Edad (RIC)                           | 34 (26-40)        | 34 (29-46)            | 0.55             |
| Mujeres (%)                          | 93                | 87.5                  | 0.25             |
| Tiempo de seguimiento en meses (RIC) | 132 (72-168)      | 145 (51-146)          | 0.93             |
| Síndrome antifosfolípido (%)         | 22 (19)           | 8 (14.3)              | 0.43             |
| Anticuerpos antifosfolípidos (%)     | 42 (36.5)         | 20 (35.7)             | 0.78             |
| Anticoagulante lúpico (%)            | 11 (9.6%)         | 4 (7.1)               | 0.77             |
| Síndrome sjögren (%)                 | 10 (8.7)          | 2 (3.6%)              | 0.34             |
| Anticuerpos SSA/SSB(%)               | 15 (13.1)         | 10 (17.8)             | 0.83             |
| Actividad no neurológica (%)         | 92 (80)           | 48 (85.7)             | 0.36             |
| Actividad articular(%)               | 24 (20.9)         | 14 (25)               | 0.54             |
| Vasculitis cutánea(%)                | 5 (4.3)           | 1 (1.8)               | 0.39             |
| Actividad hematológica(%)            | 39 (33.9)         | 8 (14.3)              | <b>0.007</b>     |
| Actividad renal(%)                   | 42 (36.5)         | 19 (51.8)             | <b>0.05</b>      |
| Actividad en serosas o miocardio(%)  | 7 (6.1)           | 0 (0)                 | <b>0.05</b>      |
| Actividad otro nivel(%)              | 4 (3.5)           | 5 (8.9)               | 0.13             |
| Prednisona dosis bajas(%)            | 59 (51.3)         | 37 (66.1)             | <b>0.05</b>      |
| Prednisona dosis altas(%)            | 26 (22.6)         | 1 (1.8)               | <b>&lt;0.001</b> |
| No inmunosupresor(%)                 | 40 (34.8)         | 23 (41.1)             | 0.42             |
| 1 inmunosupresor(%)                  | 52 (45.2)         | 20 (35.7)             | 0.23             |
| 2 inmunosupresores(%)                | 23 (20)           | 13 (23.2)             | 0.62             |
| SLEDAI (RIC)                         | 4 (0-8)           | 2 (0-5)               | <b>0.03</b>      |
| Complemento bajo(%)                  | 49 (42)           | 20 (35.7)             | 0.38             |
| DNA dc elevado(%)                    | 76 (66.1)         | 27 (48.2)             | <b>0.02</b>      |
| Nivel de DNAdc (RIC)                 | 32 (8.5-235)      | 0 (0-1)               | 0.08             |
| Linfocitos                           | 700(560-1295)     | 889(478-1632)         | 0.4              |

#### ENFERMEDAD ASOCIADA A ACTIVIDAD DE LES.

Las manifestaciones neurológicas pueden ser producto de la actividad de la enfermedad (AE) o provocada por un factor independiente como comorbilidad. En el presente trabajo consideramos que el EN era secundario a actividad de la enfermedad si tanto el servicio de neurología y reumatología estaban de acuerdo con ello o bien

que razonablemente se había descartado todas las otras posibilidades y no existía una mejor explicación, encontrando así que el 61% de los casos fueron atribuidos a la enfermedad. En la tabla 3 se comparan las características de los pacientes con LES-NP atribuido a la enfermedad vs aquel que se considera secundario a un factor externo.

La edad no juega un papel importante, ya que aunque en general los pacientes con LES-NP por actividad de la enfermedad (LES-NPAE) suelen ser un poco más jóvenes, la diferencia no es estadísticamente significativa.



**Figura 5. Tiempo entre el diagnóstico de LES y la aparición de evento neurológico.**

La mayoría de los pacientes presentan el EN al momento del diagnóstico de LES, unos meses antes o bien durante el primer año. Se encontró que la media de tiempo en meses entre el diagnóstico de LES y el EN era de 24 con RIC 0-72 para los casos AE contra una media de 90 (RIC 54-140) con una  $p < 0.001$ . Como se muestra en la figura 5 los EN durante el primer mes de diagnóstico tienen una alta probabilidad de ser secundarios a AE y disminuye un poco pero se mantiene constante durante los primeros 10 años, sin embargo a partir de los 10

años de evolución los EN que ocurren en este periodo tienen una alta probabilidad (casi 50%) de ser secundarios a otro factor no relacionado con AE.

Se encontró que las manifestaciones focales tales como (EVC y crisis convulsivas) son altamente sugestivas de LES-NPAE comparadas con las manifestaciones difusas (cefalea, síndrome confusional, etc). ( $p = 0.002$ ).

Para realizar la diferencia entre LES-NPAE y no atribuido, la actividad sistémica cobra mayor relevancia, se encuentra que el 87% de pacientes con LES-NPAE lo tienen vs 67% con una  $p = 0.01$ . El SLEDAI con una media de 6 (RIC 2-12) tuvo significancia estadística con una  $p < 0.001$ .

El complemento bajo y niveles de antiDNAdc elevados son un hallazgo consistente en pacientes con LES-NPAE con una  $p \leq 0.004$ . Los niveles de DNAdc con una media de 74 (RIC 17-249) mostró una  $p = 0.001$ .

El LCR anormal 60 vs 13.6% es un hallazgo consistente y que apoya fuertemente que la actividad es por la enfermedad;  $p = 0.004$ .

En el análisis citoquímico del LCR destaca que para los pacientes con LES-NPAE la celularidad suele ser negativa con una media de 0 (RIC 0-4) y las proteínas se encontraron discretamente elevadas media 53 (43-73); en contraste con los pacientes con LES-NP no atribuible a LES en cuyo caso se encontró pleocitosis y proteinorraquia importante ( $p \leq 0.007$ )

Destaca que los estudios de neuroimagen tomografía y resonancia magnética(RM) no son útiles en el diagnostico diferencial. Muestran anormalidades en el 15 y 33% respectivamente. En el caso de los pacientes con LES-NPAE la RM es anormal en el 62% vs 54% ( $p=0.44$ ) pero los hallazgos son muy inespecíficos siendo la leucopatía inespecífica la alteración más frecuentemente reportada.

Tabla 3. Factores relacionados con la diferenciación entre enfermedad atribuida actividad de la enfermedad y comorbilidad.

|                                       | <b>Todos<br/>n=115</b> | <b>Atribuible a<br/>LES n=71</b> | <b>No atribuible a<br/>LES n=44</b> | <b>p</b>         |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Edad (RIC)                            | 34 (26-40)             | 33 (26-39)                       | 34 (25-46)                          | 0.28             |
| Sexo femenino (%)                     | 93                     | 93                               | 93.2                                | 0.96             |
| Tiempo de dx al evento en meses (RIC) | 54 (7-100)             | 24 (0-72)                        | 90(54-140)                          | <b>&lt;0.001</b> |
| SNC (%)                               | 101 (87.8)             | 60 (84.5)                        | 41 (93.2)                           | 0.16             |
| Difuso(%)                             | 67(58.3)               | 36 (50.7)                        | 31 (70.5)                           | <b>0.03</b>      |
| Focal(%)                              | 52(45.2)               | 40 (56.3)                        | 12 (27.3)                           | <b>0.002</b>     |
| SNP(%)                                | 29(25.2)               | 24 (33.3)                        | 5 (11.4)                            | <b>0.007</b>     |
| SAF(%)                                | 22(19.1)               | 17 (23.9)                        | 5 (11.4)                            | <b>0.09</b>      |
| Antifosfolipidos(%)                   | 42(36.5)               | 28 (39.5)                        | 14 (31.8)                           | 0.25             |
| ACL(%)                                | 11(9.6)                | 9 (12.7)                         | 2 (4.5)                             | 0.15             |
| SS(%)                                 | 10(8.7)                | 6 (8.5)                          | 4 (9.1)                             | 0.9              |
| Anti SSA/SSB(%)                       | 15(13.1)               | 8 (11.2)                         | 7 (15.9)                            | 0.6              |
| SLEDAI (RIC)                          | 4(0-8)                 | 6 (2-12)                         | 2 (0-4)                             | <b>&lt;.001</b>  |
| Actividad no-neurologica(%)           | 92(80)                 | 62 (87.3)                        | 30 (68.2)                           | <b>0.01</b>      |
| Complemento bajo (%)                  | 49(42)                 | 38 (56.3)                        | 11 (25)                             | <b>0.003</b>     |
| DNAdc elevado (%)                     | 76(66.1)               | 54 (76.1)                        | 22 (50)                             | <b>0.004</b>     |
| DNAdc (RIC)                           | 32(8-225.7)            | 78 (17-249)                      | 0.5 (0-1)                           | <b>0.001</b>     |
| Linfocitos (RIC)                      | 700(560-1295)          | 611 (441-862)                    | 924 (600-1793)                      | <b>0.01</b>      |
| LCR anormal(%) n=33                   | 20(17.4)               | 20 (60%)                         | 6 (13.6)                            | <b>0.004</b>     |
| Leucocitos en LCR(RIC)                | 1(0-47)                | 0 (0-4)                          | 144 (32-650)                        | <b>0.002</b>     |
| Proteínas en LCR(RIC)                 | 64(46-219)             | 56 (43-73)                       | 251 (179-360)                       | <b>0.007</b>     |
| Tomografía anormal(%) n=45            | 18(15.7)               | 14 (51)                          | 4 (22)                              | 0.12             |
| Resonancia anormal(%) n= 65           | 39(33.9)               | 27 (62)                          | 12 (54)                             | 0.44             |
| Recaída (%)                           | 20 (17.4)              | 18 (25.4)                        | 2(4.5)                              | <b>0.004</b>     |

## EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO.

El 7.8% de los pacientes no recibió ningún ajuste de tratamiento. El tratamiento específico más usado fue la prednisona en dosis altas (>1mg/kg), en 31.3% de los casos. En segundo lugar los bolos de metilprednisolona (20.9%), el tratamiento menos usado fue la plasmaféresis en 0.9% de los pacientes. (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamientos usados para el manejo de LES-NP

| Terapia                   | Numero de casos (%) |
|---------------------------|---------------------|
| Sin cambio en tratamiento | 9 (7.8)             |
| Prednisona dosis altas    | 36 (31.3)           |
| Bolos de esteroide IV     | 24 (20.9)           |
| Dexametasona              | 5 (4.3)             |
| Ciclofosfamida            | 19 (16.5)           |
| Azatioprina               | 17 (14.8)           |
| Plasmaféresis             | 1 (0.9)             |
| Micofenolato              | 2 (1.7)             |
| Sintomático               | 38 (33)             |

## EVOLUCIÓN.

Se registró el tiempo en meses de seguimiento posterior al EN y el desenlace clínico medido por medio de la escala Rankin modificado (msR) por sus siglas en inglés. El tiempo de seguimiento en promedio fue de 132 meses (11 años) y se observó que el 85.2% de los pacientes tuvo un desenlace muy bueno msR entre 0 y 1, lo que equivale a sin síntomas neurológicos o con síntomas pero sin discapacidad. (Anexo 3). El 3,5% tuvo msR 3-4 y sólo el 1.7% msR 6 que equivale a muerte. En la figura 6 se representa el pronóstico comparando los casos atribuibles a la enfermedad vs aquellos secundarios a otros factores y se observa que no existe una diferencia significativa. Con respecto a las recurrencias se documentaron 20 casos (17.4%).

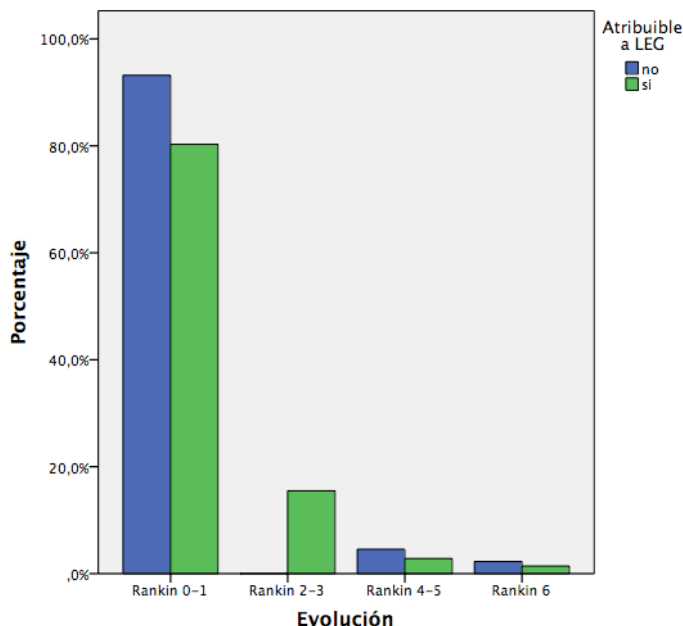


Figura 6. Evolución de los pacientes con LES-NP. Comparando

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

### DISCUSION

La afección orgánica produce una alta morbi-mortalidad en pacientes con LES y los más importante son las alteraciones renales, pulmonares y a sistema nervioso.

La prevalencia reportada de manifestaciones neurológicas se encuentra alrededor del 70% en el presente trabajo se encontró del 65.7%. Independientemente de si el síntoma neurológico es asociado a LES o se considera comorbilidad se cree que los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de presentar estas manifestaciones, por diversos factores, uno de ellos puede ser la aterosclerosis acelerada secundaria a factores inflamatorios o bien por complicaciones del daño a otros órganos como la nefropatía; en segundo término el uso de fármacos con neurotoxicidad como el tacrolimus, rituximab, entre otros.<sup>1,2,3,4</sup>

Se reporta en la literatura que las manifestaciones neurológicas son más prevalentes al inicio de la enfermedad e incluso unos meses antes del diagnóstico. En este trabajo se encontró que en promedio antes de los 8 años aparecen la mayoría de los EN. Y cuando se compara los EN atribuido a LES vs los secundarios a otros factores se observa que en el caso de los primeros aparecen en promedio durante los primeros 2 años, para los casos secundarios a otro factor ocurren en el 50% después de los 120 meses. Por consiguiente cuando un EN aparece de forma temprana sugiere fuertemente que se debe a actividad de LES y se debe evaluar la terapia inmunosupresora como parte de su manejo, en contraparte si el EN ocurre después de 10 años de evolución existe un 50% de probabilidad que sea secundario a otro factor.<sup>1</sup>

Existe una importante inconsistencia en cuanto a la estadística de las manifestaciones más comunes. En algunas series se reporta que las manifestaciones neuropsiquiátricas como trastorno del ánimo ansiedad son las más frecuentes, en otros más se reporta la cefalea. Esta discrepancia está en relación con el sesgo de selección debido a que algunas manifestaciones son muy prevalentes en la población sin LES, como por ejemplo la cefalea y los trastornos del ánimo por lo que algunos autores deciden excluirlas de las series de casos. Nosotros reportamos como la manifestación más común la cefalea en el 27.8% de los pacientes. Por lo que se explicó anteriormente esta manifestación es difícil de atribuir a AE y en la mayoría de los casos se le da manejo sintomático como cualquier cefalea en un paciente sin LES.<sup>5</sup>

La disfunción cognitiva se encontró en sólo el 1.7% de los pacientes, representando el 2% de las manifestaciones neurológicas de SNC, este hallazgo llama mucho la atención ya que se reporta como una manifestación muy prevalente, incluso para algunos la más frecuente. Probablemente se observó este hecho debido a que se excluyeron todos los casos secundarios a trastorno de ánimo y por uso de fármacos psicotrópicos.<sup>12</sup>



Se considera que el SAF es un factor muy importante para el desarrollo de LES-NP. Se reporta una prevalencia de SAF en términos generales del 50%. En este trabajo la prevalencia de SAF fue de 17.5%. Y se encuentra una diferencia significativa entre los casos atribuidos a LES y los secundarios, por lo que el diagnóstico concomitante de esta entidad sugiere que el cuadro es por AE. Por otro lado se les ha otorgado un valor patogénico a los AAF por ser esto independiente del diagnóstico de SAF, por lo que algunos pacientes sin eventos trombóticos evidentes parecen tener un mayor riesgo para el desarrollo de EN. Es posible que estos pacientes experimenten eventos trombóticos subclínicos o bien los AAF contribuyan a la aparición de fenómenos inmunológicos que lleven a daño neuronal.<sup>17</sup>

Existe una relación estrecha entre la actividad neurológica y sistémica, por lo que se cree que los pacientes con LES-NP tienen afección a otro nivel de forma concomitante. En general la prevalencia de actividad extra-neurológica es alrededor del 80% y se encontró una diferencia de 80 vs 85% favoreciendo a los casos sin LES-NP. En algunos trabajos se sugiere que existe la tendencia pero que éste no es un factor determinante. Es decir es más factible que el EN sea secundario a AE en el contexto de un paciente con nefropatía o anemia hemolítica activa que en el caso de un paciente que solo tiene manifestaciones neurológicas pero este hecho no excluye esa posibilidad.

Se encontró además que los pacientes con LES-NPAE tienen SLEDAI más alto y niveles anti-DNAc más elevados con una diferencia estadísticamente significativa. La media de DNAc en pacientes con LES-NPAE fue de 74 y este parece ser uno de los factores más importantes en el diagnóstico de LES-NPAE contra el secundario a otro factor, independientemente de si existía actividad clínica en otro nivel.<sup>18</sup>

Para el abordaje diagnóstico se describe que los estudios de laboratorio y gabinete en general contribuyen poco, son mucho más útiles para descartar causas secundarias como neuroinfección. Encontramos que el LCR con pocas células y discreta elevación de proteínas, similar al patrón descrito en las meningitis virales es el más asociado a LES-NPAE. Los estudios de neuroimagen muestran hallazgos muy inespecíficos y solo para el caso de vasculitis es sugestivo del diagnóstico.<sup>20</sup>

El DTC es una herramienta poco utilizada y que aporta información relevante. Se observa que los pacientes con LES-NP tienen elevación de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral especialmente durante el evento agudo y sobre todo en el caso de crisis convulsivas.<sup>23,24</sup>

En cuanto al pronóstico también existe inconsistencia ya que algunos reportan buen pronóstico y otros uno muy desfavorable con alta morbi-mortalidad. En este trabajo se encuentra que el 85% de los pacientes tienen un pronóstico muy bueno, sin discapacidad a largo plazo. Con una mortalidad del 1.7%. Las recaídas se documentaron en 17.4%. Por lo que se deduce que el pronóstico de LES-NP con tratamiento es excelente.<sup>4,5</sup>

## CONCLUSIONES.

EL LES-NP es una entidad muy prevalente, sin embargo su diagnóstico y abordaje terapéutico es complicado y con frecuencia representa un reto para el clínico.

No todas las manifestaciones neurológicas son secundarias a actividad de la enfermedad, esta distinción puede ser muy difícil de establecer y sin embargo si es vital para determinar la terapia a instituir.

Existen pocas herramientas útiles para realizar esta distinción y dentro de las mejores se encuentran el tiempo de aparición de las manifestaciones neurológicas desde el diagnóstico, ya que estas suceden tempranamente por lo general en los primeros 2 años, en segundo lugar la coexistencia con SAF y actividad clínica a otro nivel. Los estudios de laboratorio y gabinete como anticuerpos y neuroimagen aportan poca información y tienen mayor rendimiento como métodos para descartar otros procesos como neuroinfección.

Aun se conoce poco sobre la etiopatogenia del LES-NP y algunas herramientas están subutilizadas como el Doppler transcraneal por lo que es necesaria más investigación en esta área.

A pesar de que están disponibles guías de tratamiento, no existe evidencia sólida de cual es la mejor estrategia de tratamiento por lo que su manejo es heterogéneo entre los distintos centros que tratan con estos enfermos. El pronóstico es bueno en términos generales y las recaídas en este trabajo no fueron tan frecuentes como lo descrito en la literatura

## REFERENCIAS.

1.- Moares-Fontes MF, Lucio Isabel, Ceu Santos, Campos MM, Nuno Riso, Vaz Riscado M. Neuropsychiatric features of a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:989218.

2.- Borowoy Alan, Pope J, Silverman E, Fortin P, Pineau C, Smith D et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct;42(2):179-85.

3.- Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the Rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol* 2011; Suppl 86:3-6.

4.- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jun;10(6):338-47.

- 5.- Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Apr;16(2):229-44. Review.
- 6.-Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Jun;6(6):358-67
- 7.-Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol.* 2014 Oct;10(10):579-96.
- 8.- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):599-608.
- 9.-Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation *Rheumatology (Oxford).* 2002 Jun;41(6):605-18. Review.
- 10.-Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation *Rheumatology (Oxford).* 2002 Jun;41(6):619-30. Review.
- 11.- Khoury NT1, Hossain MM, Wootton SH, Salazar L, Hasbun R. Meningitis with a negative cerebrospinal fluid Gram stain in adults: risk classification for an adverse clinical outcome. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1181-8.
- 12.- Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, Cottini E, Tincani A, Balestrieri G, Cattaneo R et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci.* 2001 Feb 15;184(1):33-9
- 13.- Alasdair Coles. Looks like multiple sclerosis , but the ANA is positive: does my patient have lupus?*Pract Neurol.*2004,4,212-21.
- 14.- Magro Checa C1, Cohen D, Bollen EL, van Buchem MA, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Demyelinating disease in SLE: is it multiple sclerosis or lupus? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Jun;27(3):405-24.
- 15.-Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One.* 2008 Oct 6;3(10)
- 16.-West S, Woodruff E, Wener M, Kotzin B. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med.* 1995;99:153-163.

- 17.-Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Apr;36(5):297-315
- 18.-Morrison E1, Carpentier S, Shaw E, Doucette S, Hanly JG. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: association with global disease activity. *Lupus.* 2014 Apr;23(4):370-7.
- 19.-Kampylafka EI1, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One.* 2013;8(2)
- 20.-Zardi EM1, Taccone A2, Marigliano B2, Margiotta DP2, Afeltra A2. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: 20 for the diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):831-9
- 21.-Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargalló N, Cervera R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmun Rev.* 2013 Oct;12(12):1166-70
- 22.- Fady Joseph, Neil J Scolding. *Neurolupus.* *Pract Neurol.* 2010;10:4-15.
- 23.- Cantú-Brito C, Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juárez M, García-Ramos G. The clinical significance of microembolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurol Res.* 2010 Mar;32(2):134-8
- 24.- Baizabal-Carvallo JF, Cantú-Brito C, García-Ramos G. Acute neurolupus manifested by seizures is associated with high frequency of abnormal cerebral blood flow velocities. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(4):348-54
- 25.- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2074-82
- 26.- Barile-Fabris. Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2005;1 Supl 2: S42-5
- 27.- González-Duarte A, Cantú-Brito CG, Ruano-Calderón L, García-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol.* 2008;59(6):320-3

## ANEXOS

### Anexo 1. Escala Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

| <b>SLEDAI</b>     |                               |   |
|-------------------|-------------------------------|---|
| <b>Puntuación</b> | <b>Descriptor</b>             | <b>Definición</b>   |
| 8                 | Convulsiones                  | Reciente inicio. Excluye causas metabólicas, infecciosas o fármacos.  |
| 8                 | Psicosis                      | Alteración de la función en la actividad normal percepción alterada de la realidad. Incluye la presencia de alucinaciones, incoherencia, disociación, personamiento ilógico, bizarro, desorganizado o catatónico. Excluye uremia o fx ofensivos.  |
| 8                 | Síndrome orgánico cerebral    | Alteración en las funciones mentales con alteración en la orientación, la memoria u otras funciones intelectuales con inicio rápido, hallazgos clínicos fluctuantes: Como los siguientes a) nublamiento de consciencia con disminución en la atención, más por lo menos 2 de: b) distorsión perceptual; habla incoherente; insomnio o somnolencia diurna. Excluir: causas metabólicas, tóxicas o infecciosas. |
| 8                 | Alteraciones visuales         | Retinopatía lúpica. Cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos. Neuritis óptica. Excluir HAS, infección o fármacos.   |
| 8                 | Alteración en pares craneales | De reciente comienzo, motor o sensitivo   |
| 8                 | Cefalea lúpica                | Grave persistente, puede ser migrañosa ero no responde a narcóticos.  |
| 8                 | Enfermedad vascular cerebral  | Síndrome nuevo. Excluye aterosclerosis  |
| 8                 | Vasculitis                    | Ulceración, gangrena, nódulos blandos, dedos, infarto periungueal, hemorragias en llamas. Biopsia o angiografía compatibles.  |
| 4                 | Miositis                      | Debilidad muscular proximal y dolor. Asociados con CPK elevada  |
| 4                 | Artritis                      | Más de 2 articulaciones con derrame o inflamación   |
| 4                 | Cilindros urinarios           | Cilindros hemáticos o granulosos  |
| 4                 | Hematuria                     | > 5 hematíes, excluir litiasis, infección   |
| 4                 | Proteinuria                   | >5gr/24hrs. De reciente comienzo.   |
| 4                 | Piuria                        | >5 leucos, excluir infeccion  |

|   |                          |   |
|---|--------------------------|---|
| 2 | Exantema nuevo           | Comienzo reciente o recurrente.   |
| 2 | Alopecia                 | Comienzo reciente, difusa o en placas   |
| 2 | Ulceras bucales          | Comienzo reciente o recurrente  |
| 2 | Pleuritis                | Dolor pleurítico, derrame o egrosamiento pleural  |
| 2 | Pericarditis             | Dolor pericárdico, roce, derrame, cambios en electrocardiograma o ecocardiograma                      |
| 2 | Complemento              | Descenso CH50, C3,C4  |
| 2 | Anti DNA                 | > 25 Farr o encima del valor de laboratorio.  |
| 1 | Fiebre                   | > 38 C después de excluir infección   |
| 1 | Leucopenia<br>Linfopenia | < 4000/mm <sup>3</sup> que no se deba a fármacos.<br>< 1200/mm <sup>3</sup> que no se deba a fármacos |

Anexo 2. Definiciones la American College of Rheumatology para Lupus Neuropsiquiátrico.

**1.- Estado confusional agudo.**

Trastorno de la conciencia o nivel de alerta caracterizado por reducción de la habilidad para concentrarse, mantener o cambiar la atención y se acompaña de trastornos en la cognición, ánimo, afecto y/o conducta. Los trastornos típicamente se desarrollan en horas a días con tendencia a la fluctuación en el transcurso del día. Se incluyen estados de hipo e hiper alerta y engloban el espectro de delirium hasta coma.

Estado confusional agudo es equivalente a delirium definido por los criterios de DSM-IV y la ICD-9 como un estado observable de alteración de la conciencia, cognición (incluyendo percepción), ánimo, afecto y conducta.

Los neurologos usan el término encefalopatía mientras los psiquiatras usan delirium para describir la misma entidad.

Estado confusional agudo generalmente se acompaña de trastornos cognitivos. Si los déficits cognitivos son la única manifestación de SNC, la enfermedad debe registrarse como disfunción cognitiva.

Criterios diagnósticos:

Trastorno de la conciencia o nivel de alerta caracterizado por reducción de la habilidad para concentrarse, mantener o cambiar la atención y se acompaña de trastornos en la cognición, ánimo, afecto y/o conducta. Los trastornos típicamente se desarrollan en horas a días con tendencia a la fluctuación en el transcurso del día:

- A. Cambio agudo o subagudo en la cognición que puede incluir trastorno de memoria y desorientación.
- B. Cambio en conducta, ánimo, afecto (hiperactividad, inversión de ciclo sueño/vigilia, irritabilidad, apatía, ansiedad, labilidad emocional, etc)

Exclusión:

Trastorno primario mental/neurológico no relacionado a LES.

Desorden metabólico (glucosa, electrolitos, líquidos, osmolaridad)

Delirium inducido por drogas o sustancias (se incluye abstinencia).

## **2.- Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (Síndrome Guillain Barré)**

Síndrome desmielinizante, inflamatorio, agudo de las raíces espinales y ocasionalmente de nervios craneales.

Criterios diagnósticos:

### *A. Características clínicas:*

Poliradiculoneuropatía progresiva, usualmente ascendente y predominantemente motor, el cual hace pico usualmente dentro de 21 días o menos.

Pérdida de reflejos.

Cuadro simétrico, puede involucrar tronco y puede causar falla respiratoria.

### *A. LCR:*

Aumento de proteínas sin pleocitosis.

### *B. Evidencia por estudio de neuroconducción, incluyendo onda F.*

- 1 Bloqueo de conducción
- 2 Ondas F pueden estar ausentes o prolongadas.
- 3 Enlentecimiento de velocidades de conducción.
- 4 Prolongación de latencias distales.

### **Exclusiones:**

- Mielopatía aguda
- Botulismo
- Poliomiелitis
- Miastenia gravis

### **3.- Trastorno de ansiedad.**

Anticipación de daño o infortunio acompañada de aprehensión, disforia o tensión. Incluye trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, ataques de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo.

En la mayoría de los pacientes, la ansiedad es una reacción secundaria a estrés y no una manifestación directa de la enfermedad

#### ***Criterios diagnósticos:***

##### **Deben estar ambos presentes:**

A. Trastorno de ansiedad generalizada prominente, trastorno de pánico, ataques de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo.

B La alteración causa incomodidad clínicamente significativa o disfunción social, ocupacional o en otro nivel.

#### ***Exclusiones:***

- Trastorno por reacción de ajuste.
- Inducida por drogas.
- Ansiedad que ocurre exclusivamente durante el curso de un estado confusional agudo, trastorno del animo o psicosis.

### **4.- Meningitis aséptica.**

Síndrome de fiebre, cefalea e irritación meníngea con pleocitosis y cultivos negativos de LCR.

#### ***Criterios diagnósticos:***

Todos los siguientes:

- Inicio agudo o subagudo de cefalea con fotofobia, rigidez de nuca y fiebre.
- Signos de irritación meníngea.
- LCR anormal.

#### ***Exclusiones:***

Inflamación meníngea o de SNC:

- A. Infección por bacteria, micobacterias, virus, hongo y parásitos.
  - B. Hemorragia subaracnoidea.
  - C. Malignidad (leucemia, linfoma o carcinoma), enfermedad granulomatosa.
- Medicamentos: AINE, inmunoglobulina intravenosa, azatioprina, etc.

### **5.-Trastorno autonómico.**

Trastorno del sistema nervioso autónomo con hipotensión ortostática, disfunción eréctil, anhidrosis, intolerancia al calor y constipación.

#### ***Criterios diagnósticos:***

##### **Síntomas y respuesta anormal a pruebas provocativas:**

Probar límites normales.

- Respuesta de presión arterial a prueba de inclinación, caída de PA 30/15
- O mesa inclinada
- Respuesta de frecuencia cardiaca al ortostatismo con incremento 11-29/por minuto.
- Variación de frecuencia cardiaca con respiración Max,-min.
- 15 latidos/min; radio E:I 1.2



- Radio Valsalva 1.4
  - Prueba de sudoración.
  - E:I radio = radio de frecuencia cardiaca durante expiración e inspiración.
  - **Exclusiones:**
  - Asociado a síndrome de Eaton-Lambert.
  - Medicamentos: antidepresivos tricíclicos
  - Organosfosforados
- Síndrome de Shy Drager

## 6.- Enfermedad cerebrovascular.

Déficits neurológicos debido a insuficiencia u oclusión arterial, enfermedad venosa oclusiva o hemorragia. Estos son déficits focales principalmente pero pueden ser multifocales en enfermedad recurrente.

### **Crterios diagnósticos:**

Uno de los siguientes y un estudio de imagen de comprobación:

Síndrome de infarto: déficits focales agudos persistentes por más de 24 horas (o que duran menos de 24 horas con TC o RM con anomalía consistente con hallazgos clínicos)

Ataque isquémico transitorio; déficit agudo, focal con resolución clínica en 24 horas (sin lesión correspondiente en TC o RM)

Enfermedad crónica multifocal: recurrente o progresiva

- Hemorragia intracraneal o subaracnoidea, hallazgos documentados por LCR, TC o RM.
- Trombosis de seno venoso: déficit neurológico agudo, focal en presencia de aumento de presión intracraneal.

### **Exclusiones:**

- Infección con lesión ocupante de espacio en cerebro.
- Tumor intracraneal
- Trauma
- Malformación vascular

Hipoglucemia

## 7.- Disfunción cognitiva.

Déficits significativos en uno o todos de los siguientes dominios cognitivos: atención, razonamiento, memoria, procesamiento visuo-espacial, lenguaje y velocidad psicomotora. La disfunción cognitiva implica un declinamiento de las funciones superiores y abarca desde deterioro leve hasta demencia severa.

Quejas subjetivas de disfunción cognitiva son comunes.

Pruebas neuropsicológicas son necesarias cuando existe la sospecha y la interpretación debe hacerse con neuropsicólogos.

### **Crterios diagnósticos:**

- **Alteración en uno o más dominios cognitivos:**
- atención
- razonamiento
- memoria

- tareas ejecutivas
- memoria
- procesamiento visuo-espacial
- lenguaje
- velocidad psicomotor

Los déficits cognitivos representan un deterioro de un estado previamente normal.

## **8.- Síndrome desmielinizante**

Encefalomiелitis aguda o recidivante desmielinizante con evidencia de lesiones neurológicas discretas distribuidas en tiempo y espacio.

### ***Criterios diagnósticos:***

Dos o más de los siguientes, en diferente tiempo o uno o más de los siguientes que ocurren en al menos dos ocasiones.

Áreas múltiples discretas de daño a sustancia blanca en SNC causando 1 o más extremidades débiles con pérdida sensitiva.

Mielopatía trasversa

Neuropatía óptica

Diplopia debido a parálisis aisladas de nervios u oftalmoplejia internuclear

Enfermedad de tallo con vértigo, vómito, ataxia, disartria o disfagia.

Otras parálisis de nervios craneales.

### ***Exclusiones:***

- Infecciones: TB, HTLV, VIH, CMV, Borrelia, whipple, LMP, sífilis.
- Deficiencia de Vitamina B<sub>12</sub>

## **9.- Cefalea**

Dolor en región de cavidad craneal.

### **I. Migraña**

**Migraña sin aura:** Idiopática, recurrente, manifestada por ataques que duran 4-72 horas. Características típicas son: localización unilateral, pulsátil, intensidad moderada a severa, agravada por actividad física rutinaria, asociada a náusea y vómito, foto y fonofobia. Al menos 5 ataques con los criterios descritos.

**Migraña con aura:** Idiopática, recurrente, manifestada por ataques de síntomas neurológicos localizados a corteza cerebral, tallo encefálico, usualmente se desarrolla gradualmente en 5-20 minutos y con duración de menos de 60 minutos. Cefalea, náuseas y vómito siguen a los síntomas de aura o dentro de la siguiente hora. Cefalea dura por lo general 4-72 horas pero puede estar ausente.

### **II. Cefalea tensional (cefalea tensional episódica)**

Episodios recurrentes de cefalea que duran minutos a días. El dolor típicamente es opresivo en calidad, intensidad leve a moderada, localización bilateral y no empeora con la actividad física. Náusea es rara pero foto y fonofobia pueden estar presentes. Al menos 10 episodios que cumplan con los criterios descritos.

### **III. Cefalea en racimos.**

Ataques de dolor severo, estrictamente unilateral, orbitario, supraorbitario y/o temporal, usualmente duran 15-180 minutos y ocurren al menos cada tercer día hasta 8 veces al día. Se asocia a uno o más de los siguientes: inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración facial, miosis, ptosis,

edema palpebral. Los ataques ocurren en series de semanas a meses. (periodos en racimos) separados por remisiones de usualmente meses a años.

#### **IV. Cefalea por hipertensión intracraneal (Pseudotumor cerebro, hipertensión intracraneal benigna)**

Todos los siguientes:

- Aumento de presión intracraneal (200 mm H<sub>2</sub>O) medido por punción lumbar.
- Examen neurológico normal excepto por papiledema y probable paresia del VI nervio.
- Sin lesión tumoral ni ventriculomegalia en neuroimagen.
- Proteínas y conteo celular normal en LCR.
- Sin evidencia de trombosis venosa.

#### **V. Cefalea intratable, no específica.**

##### **Exclusiones:**

- Meningitis aséptica.
- Pseudotumor cerebro inducido por fármacos.
- Infección del SNC.
- Tumores y otras lesiones estructurales
- Hipotensión intracraneal

#### **10.- Mononeuropatía (simple/multiplex)**

Función anormal de uno o más nervios periféricos resultando en debilidad/parálisis o pérdida sensorial debido a bloqueo de la conducción en nervios motores o pérdida axonal.

Bloqueo de la conducción se relaciona con desmielinización con preservación de la continuidad del axón. La remielinización puede ser rápida y completa. Si existe interrupción axonal, ocurre degeneración axonal por debajo del sitio de la interrupción y la recuperación es con frecuencia lenta e incompleta. Los síntomas sensoriales y pérdida sensorial puede afectar todas las modalidades o estar restringido a ciertas formas de sensibilidad.

##### **Criterios diagnósticos:**

- Evidencia clínica de trastorno sensitivo/motor en distribución de nervio periférico y/o
- Anormalidades en los estudios de conducción VCM o EMG.

#### **11.- Trastornos del ánimo.**

Trastorno persistente y prominente del ánimo caracterizado por:

- Ánimo deprimido o marcada disminución en el interés o placer en la mayoría de las actividades o
- Ánimo elevado, irritable

##### **Criterios diagnósticos:**

##### **I. Episodio depresivo mayor**

Uno o mas episodios depresivos con: **con 5 o más de los siguientes A o B o ambos**, durante un periodo de 2 semanas y todos los días: ánimo deprimido la mayor parte del día.

Marcada disminución del interés o placer.

Pérdida de peso significativa o aumento de peso (>5% del peso en un

mes)

Insomnio o hipersomnias. Agitación psicomotora o retraso (observable por otros, y no solamente la sensación subjetiva)

Fatiga o pérdida de energía.

Sentimientos de minusvalía o con culpa inapropiada o excesiva.

Disminución de la capacidad de concentración y para pensar o indecisión.

Pensamientos recurrentes de muerte (no solo miedo de morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento suicida o un plan específico para suicidio.

**II. Trastorno del ánimo con rasgos depresivos.** Todos los siguientes:

- Trastorno del ánimo prominente y persistente caracterizado por marcada disminución del interés.
- Sin cumplir todos los criterios para depresión mayor.

**III. Trastorno del ánimo con rasgos de manía.**

Trastorno del ánimo caracterizado por ánimo irritable, aumentado o expansivo.

**IV. Trastorno del ánimo con rasgos mixtos.**

Trastorno del ánimo caracterizado por depresión y manía: ninguno predomina.

**Para todos los trastornos de ánimo:**

Los síntomas deben de causar importante discapacidad o estrés social, ocupacional o de otras áreas funcionales.

**Exclusiones:**

- Trastorno mental primario.
- Inducido por sustancias.

Reacción de ajuste.

## 12.- Trastorno de movimiento (Corea)

**Corea:** movimientos involuntarios, súbitos que pueden involucrar una porción del cuerpo en una secuencia aleatoria. Cada movimiento es breve e impredecible.

**Criterios diagnósticos:**

Ambos de los siguientes:

- Movimientos anormales objetivables
- Secuencia de movimientos rápidos e impredecibles.

**Exclusiones:**

- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Huntington
- Medicamentos

## 13.- Miasthenia Gravis

Trastorno de la transmisión neuromuscular caracterizado por debilidad fluctuante y fatigabilidad bulbar y de otros músculos voluntarios sin pérdida de reflejos o alteración de la sensibilidad o de otras función neurológica.

La Miasthenia gravis es un trastorno autoinmune mediado por anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. Puede ocurrir con otras enfermedades de origen inmunológico.

**Criterios diagnósticos:**

- Uno o mas de los siguientes:

Diplopia, ptosis, disartria, claudicación mandibular, disfagia, debilidad

muscular con preservación de los reflejos de estiramiento muscular y menos frecuente con debilidad para la flexión y extensión de cuello o músculos del tronco.

Aumento de debilidad durante el ejercicio y uso repetitivo y al recuperación al menos parcial después de periodos de reposo.

Mejoría dramática con la administración del anticolinesterásico (edrofonio o neostigmina)

- **Y uno o más de los siguientes:**
- EMG y estimulación repetitiva de un nervio periférico: la estimulación repetitiva a una velocidad de 2 por segundo muestra un característico decremento de la respuesta que es reversible con la administración de edrofonio o neostigmina. Los estudios de fibra única muestran aumento del jitter.
- Anticuerpos contra el receptor de acetil colina.

**Exclusiones:**

- Síndrome de miastenia congénita, miopatías progresivas, miopatía por esteroides o inflamatorias, enfermedad de motoneurona
- Esclerosis múltiple, variantes de Guillain-Barré
- Toxicidad por organofosforados, botulismo, veneno de araña viuda negra.
- Síndrome de Eaton-Lambert
- Enfermedad vascular cerebral
- Medicamentos: bloqueadores neuromusculares, aminoglicosidos, penicilamina, antimalaricos, colistina, estreptomina
- Hipokalemia; hipofosfatemia

#### **14.- Mielopatía**

Trastorno del cordón espinal caracterizado por una rápida evolución a paraparesia y/o pérdida sensitiva, con un nivel sensitivo y motor demostrable (puede ser transversal) y/o con afectación de esfínteres.

**Criterios diagnósticos:**

Usualmente inicio rápido (horas a días) de uno o más de los siguientes:

- Debilidad bilateral de piernas con o sin afectación de brazos (paraplejía/quadruplejía); puede ser asimétrica.
- Afectación sensitiva con un nivel similar al motor;
- Con o sin disfunción de esfínteres vesical e intestinal.

**Exclusiones:**

- Lesión tipo masa con efecto de compresión en o dentro de cordón espinal.  
Cauda equina

#### **15.- Neuropatía Craneal.**

Trastorno con alteración de la función sensitiva y/o motora específica de uno o más nervios craneales.

**Criterios diagnósticos:**

**Síndrome correspondiente a una función específica de un nervio:**

Olfatorio: pérdida de discriminación de olores.

- Óptico: disminución de agudeza visual, alteración en percepción de colores,

defecto pupilar aferente y en campos visuales.

- Oculomotor: Ptosis del párpado superior o incapacidad para rotar el ojo hacia arriba, abajo o adentro, y/o pupila no reactiva dilatada con parálisis de la acomodación (interrupción de las fibras parasimpáticas únicamente).
- Troclear: Debilidad para la extorsión e infraversión
- Abducens: debilidad para la abducción.
- Trigeminal: dolor paroxístico en labios, encías, mejillas o mandíbula iniciado por estímulos en una zona gatillo (neuralgia del trigémino) y pérdida sensorial de la cara o debilidad de músculos de masticación.
- Facial : parálisis unilateral o bilateral de los músculos de expresión facial, alteración del gusto, e hiperacusia.
- Vestibulo-coclear: sordera, tinnitus ,mareo y/o vértigo.
- Glossofaríngeo: dificultad para deglución, desviación de paladar blando, anestesia de faringe posterior y/o neuralgia de glossofaríngeo
- Vago: caída de paladar blando, pérdida de reflejo nauseoso, ronquera, voz nasal y/o pérdida de sensibilidad en el meato auditivo externo.
- Accesorio: debilidad y atrofia de esternocleidomastoideo y porción superior de trapecio.
- Hipogloso: Parálisis de un lado de la lengua con desviación al lado afectado.

**Exclusiones:**

- Fractura de cráneo
- Tumor: meningioma, carcinomatosis meníngea, aneurisma
- Infección: herpes zoster, neuroborreliosis, sífilis, mucormicosis
- Miller Fisher síndrome

## 16.-Plexopatía

Trastorno del plexo braquial o lumbar que produce debilidad, déficit sensitivo y/o cambio en los reflejos que no corresponde al territorio de una sola raíz nerviosa.

**Criterios diagnósticos:**

**Todos los siguientes:**

- Signos y síntomas característicos:
  - **Plexo braquial:** dolor profundo en hombro, debilidad muscular, deficit sensitivo y perdida de reflejos en brazo
  - **Plexo lumbosacro:** dolor profundo en muslo, debilidad muscular y déficit sensitivo en pierna.
- Hallazgos positivos en EMG **y/o** estudios de neuroconducción: >1 raíz o nervio afectados con preservación de músculos paraespinales. Ausencia o disminución de amplitud en conducción de nervios sensitivos o motores.
- TC y RM normales.

**Exclusiones:**

5 Daño por compresión, tumor, aneurisma o radiación.

6 Síndrome de salida torácica.

7 Neuritis de plexo

8 Toxicos: heroína

Infecciones: Lyme, lepra, herpes zoster

## **17.- Polineuropatía**

Trastorno agudo o crónico de los nervios periféricos caracterizado por síntomas y hallazgos físicos en distribución distal.

Criterios diagnósticos.

Uno de los siguientes:

Manifestaciones clínicas

Evidencia clínica de un déficit motor y/o sensitivo

Sí y síntomas simétricos y o

Confirmación por electromiografía.

Estudio de neuro conducción que demuestre denervación del músculo

Estudios de neuro conducción que demuestre neuropatía axonal o desmielinizante.

Exclusiones:

Deficiencia de vitamina B 12, niacina, tiamina, hipotiroidismo

## **18. Psicosis.**

Definición:

Trastorno severo en la percepción de la realidad caracterizado por alucinaciones e ilusiones.

Criterios diagnósticos:

Todos los siguientes:

A. Al menos uno de los siguientes:

Ilusiones

Alucinaciones sin introspección

B. el trastorno debe de provocar estrés clínico o disfunción social, ocupacional o en otras áreas relevantes.

C. El trastorno no debe ocurrir exclusivamente durante el curso de delirium.

D. El trastorno no se puede explicar por ningún otro desorden mental.

Exclusiones:

Trastorno psicótico primario no relacionado a lupus.

Reacción psicológica mediada por lupus.

## **19. Convulsiones y trastornos convulsivos.**

Descarga paroxística y anormal de las neuronas en el cerebro que causan disfunción.

Las crisis seis lada se distinguen del diagnóstico de epilepsia. Depiles es un trastorno crónico caracterizado por la tendencia anormal Y recurrente de crisis que no provocadas usualmente estereotipadas. Aproximadamente 3% de la población tiene precio. Típicamente las crisis provocadas resultando una condición tratable como privación de sueño, Exposición a tóxicos como estimulantes, abstinencia narcóticos, barbitúricos, alcohol, fiebre, infecciones, trastornos metabólicos o lupus.

El abordaje de la oración de los pacientes con una crisis de nuevo inicio que puede ser convulsión Y La clasificación de las crisis independientemente de si son aisladas o parte de un trastorno convulsivo como epilepsia es el mismo. El abordaje del tratamiento sin embargo es usualmente diferente. Aunque los anti convulsivos son efectivos para controlar las crisis de forma aguda ya sean

provocadas o no la profilaxis continua se reserva principalmente para los pacientes con epilepsia. Las crisis pueden ocurrir con o sin pérdida de la conciencia. Las crisis se dividen en parciales generalizadas. Las crisis parciales tienen evidencia clínica y electroencefalográfica de un inicio focal, La descarga anormal usualmente inician una porción de un hemisferio y se puede diseminar el resto del cerebro durante la crisis. Las crisis primariamente generalizadas no tienen evidencia interictal en el electroencefalograma de un inicio focal. Una crisis generalizada puede ser primaria o secundaria.

Uno. Crisis primariamente generalizadas (simétricas bilaterales y sin inicio local)  
Tónico-clónicas o tónicas o clónicas.

Atónicas o crisis astáticas.

Las ausencias típicas consisten en un inicio abrupto y con cese de la conciencia, con o sin automatismos, sacudidas mioclónicas, componentes autonómicos o tónicos. Una descarga de espiga y onda a 3 Hz es la normalidad electroencefalografía. Las ausencias atípicas tienen un inicio menos abrupto y o el cese de la alteración de la conciencia es más prolongado en tono con las anomalías electroencefalográficos fuera de la descarga de onda y punta de 3Hz.

Crisis mioclónicas.

**Crisis parciales focales también referidas como jacksonianas, del lóbulo temporal, crisis psicomotora.**

Simple, sin alteración de la conciencia. Depende del sitio anatómico de origen de la descarga de la crisis, el síntoma inicial puede ser motor, sensitivo, afasia, cognitivo, afectivo, ilusiones, olfatoria o psicológico.

Compleja como con alteración parcial de la conciencia, que puede ser simple al inicio, seguido de alteración de la conciencia.

Las crisis simples o complejas pueden evolucionar a secundariamente generalizadas tónicas o clónicas. En ocasiones la generalización secundaria es tan rápida que no hay evidencia clínica de un inicio parcial solamente electroencefalográfico.

**Criterios diagnósticos:**

A. Descripción independiente por un testigo confiable

B. anomalías por electroencefalograma.

Exclusiones:

Síncope vasovagal.

Síncope cardiaco

Histeria

Tics

Narcolepsia

Laberintitis

Alcohol y de sustancias

Medicamentos

Hemorragia subaracnoidea

A trauma

Hipoglucemia

Trastorno conversivo.



### Anexo 3. Escala modificada de Rankin.

|   |  |
|---|--|
| 0 | Asintomático   |
| 1 | Incapacidad no significativa pese síntomas. Capaz de realizar actividades habituales y su trabajo  |
| 2 | Incapacidad leve: no realiza todas sus actividades previas, pero no precisa ayuda para las actividades diarias. Puede quedarse solo en casa durante periodos moderados sin problema (1 semana o mas).  |
| 3 | Incapacidad moderada: alguna ayuda pero capaz de caminar<br>movilidad independiente: pueden bastón<br>controla actividades diarias: vestirse, asearse o alimentarse<br>necesita ayuda para complejas: ir de compras, cocinar o limpieza<br>incluye ayuda externa asesoría (supervisión para asuntos financieros) |
| 4 | Incapacidad moderada-severa: ayuda para caminar y para sus necesidades. No puede quedarse solo regularmente en periodos moderados durante el día   |
| 5 | Incapacidad severa: cama. Alguien tiene que estar disponible durante el día y a veces durante la noche (aunque no necesariamente una enfermera entrenada)  |
| 6 | Muerte   |