



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
ELECTROENCEFALOGRÁFICAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON CRISIS EPILÉPTICAS Y LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ALMA MARITZA HUERTA HURTADO

TUTORES:

**DR. RUBÉN ESPINOZA MONTERO
DR. ROBERTO SUÁSTEGUI ROMÁN**
MÉDICOS ADSCRITOS AL DEPARTAMENTO DE
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D.F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**
Instituto Nacional de Salud

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ELECTROENCEFALOGRÁFICAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRISIS EPILÉPTICAS Y LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ALMA MARITZA HUERTA HURTADO

Dirigida por:

Dr. Rubén Espinoza Montero

Dr. Roberto Suástegui Román

Médicos Adscritos al departamento de Neurología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Yolanda Rocío Peña Alonso
Subdirectora de Enseñanza del HIMFG

MÉXICO, D. F. JULIO 2007

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la oportunidad de vivir.

A mi esposo por darme las fuerzas para seguir adelante, por tu amor, tu apoyo, y comprensión. Pero sobre todo por tus sacrificios para que yo lograra esta meta.

A Alejandra, mi hija, por ser mi fuente de inspiración, mi motivo para esforzarme y ser cada día a ser mejor. Gracias por perdonar mi ausencia.

A mis padres por su ejemplo y amor incondicional.

A mis maestros por todo el apoyo y tiempo brindado, por sus enseñanzas y experiencias compartidas

A los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez por contribuir a mi formación, porque al ver su sonrisa me hacen sentir que todo valió la pena.

A todas las personas que de alguna u otra forma han influido en mí y que contribuyeron a que llegara a esta etapa de mi vida.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Marco Teórico.....	6
Introducción.....	6
Antecedentes.....	8
Planteamiento Del Problema.....	20
Justificación.....	20
Objetivos.....	21
Material Y Métodos.....	.21
Resultados.....	.25
Discusión.....	.33
Conclusiones.....	.37
Anexos.....	38
Bibliografía.....	.39

**Características clínicas y electroencefalográficas en pacientes pediátricos con crisis epilépticas y lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México
Federico Gómez.**

Huerta Hurtado AM., Espinosa Montero R., Suástegui Román R.

RESUMEN

Antecedentes: Las crisis convulsivas en el Lupus eritematoso sistémico (LES) pueden ser la manifestación inicial o presentarse en cualquier estadio de la evolución de la enfermedad, se han observado en un 10-20% como crisis únicas y epilepsia en 11%.

Objetivo: Describir la frecuencia, características clínicas y electroencefalográficas de las crisis epilépticas en los pacientes pediátricos con LES.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de LES en base a los criterios revisados de 1982 del Colegio Americano de Reumatología, tratados en la Clínica de Enfermedades por daño inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2000-2005; que presentaron crisis epilépticas como manifestación inicial o durante la evolución del LES.

Resultados: Se revisaron 93 expedientes, 42 (45.1%) presentaron una manifestación neuropsiquiátrica siendo la más frecuente las crisis epilépticas en 27 pacientes (29%). De estos pacientes 15 (16.1%) presentaron epilepsia y 12 (12.9%) crisis únicas. Predominaron las crisis parciales secundariamente generalizadas en el 33% seguidas de las tónico-clónicas generalizadas en el 29%. El EEG interictal en los pacientes con crisis únicas presentó disfunción sólo en el 33%, mientras que en el grupo de epilepsia se observó actividad epiléptica en el 20% y disfunción en 66%. En las crisis únicas la TAC fue normal en 58% y la IRM mostró sólo en un paciente vasculitis. En los pacientes epilépticos se observó vasculitis en el 46% y en 40% enfermedad vascular cerebral. El antiepiléptico más utilizado fue la difenilhidantoina, el 73% de los pacientes epilépticos requirió de politerapia y un 46% presentó epilepsia de difícil control. 18.5% de pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas y pulmonares, un caso por hemorragia intracraneal.

Conclusión: La frecuencia de las crisis convulsivas y de epilepsia fue mayor que otras series; las crisis parciales secundariamente generalizadas las más comunes difiriendo también de otros estudios. La vasculitis se observó en un 46% y en otro 40% la enfermedad vascular cerebral. Las crisis convulsivas se presentaron como debut del LES en 7.5%, uno de ellos con estado epiléptico. **Palabras claves:** Lupus eritematoso sistémico, síndrome neuropsiquiátrico, crisis epilépticas, electroencefalograma.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida caracterizada por un compromiso multisistémico y la presencia de autoanticuerpos ^(1, 2). Sus síntomas son variables y se deben a inflamación generalizada de los vasos y el tejido conectivo ⁽³⁾.

La afección del sistema nervioso constituye un aspecto complejo debido a sus múltiples formas de presentación clínica siendo una de las principales causas de morbimortalidad; la frecuencia varía entre el 25-90% dependiendo de la población estudiada, los criterios de inclusión, los métodos diagnósticos utilizados y el periodo de observación ^(4,5,6,7). Aproximadamente la mitad de los pacientes con LES presentan manifestaciones neuropsiquiátricas en algún momento del curso de la enfermedad y sólo un 3% debuta con afección al Sistema Nervioso Central (SNC) ⁽¹⁾, sin embargo otros estudios reportan que cerca del 40% de las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentan antes o en el momento del diagnóstico y el 63% durante el primer año después de realizado el mismo; pueden ocurrir como un evento único o múltiple incluso en periodos durante los cuales no se detecta actividad lúpica ⁽⁴⁾. En algunas series la afección del SNC fue la segunda causa de muerte ^(7,8)

El compromiso del SNC en el paciente con LES, abarca un gran espectro de trastornos neurológicos y psiquiátricos; no obstante, los criterios diagnósticos para LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982 incluye sólo dos manifestaciones neuropsiquiátricas: psicosis y crisis convulsivas. En 1999, el ACR conformó un comité para determinar la nomenclatura y definiciones de los síndromes neuropsiquiátricos en el LES (NPSLE). El grupo de especialistas se formó debido a la falta de un criterio universalmente aceptado para identificar y describir la multitud de manifestaciones neuropsiquiátricas en LES. De hecho, términos tales como “Cerebritis Lúpica” y “Neurolupus” fueron términos comunes que agrupaban diversos síndromes. La nomenclatura de la ACR proveyó de la estructura para identificar y evaluar 19 síndromes neuropsiquiátricos en el LES (NPSLE) e incluyó los criterios diagnósticos, recomendaciones específicas para evaluar estas condiciones así como los criterios de exclusión. Estos 19 NPSLE incluyen: meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, cefalea, síndrome desmielinizante, trastornos de movimiento, mielopatía, **crisis convulsivas**, estado confusional agudo, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, trastornos del estado de ánimo, psicosis, trastorno autonómico, síndrome de Guillain Barré, mononeuropatía, neuropatía periférica, plexopatía,

miastenia gravis y neuropatía craneal (Tabla 1) ^(9,10,11,12,13). Los trastornos psiquiátricos y las crisis epilépticas son los síntomas neurológicos más habituales ⁽³⁾.

Las crisis epilépticas pueden ser la manifestación inicial del LES aunque también pueden aparecer en cualquier estadio de la evolución. Se han observado como crisis únicas hasta en un 10-20% y epilepsia en 11 % que pueden ser el evento primario resultado del efecto directo de la enfermedad sobre el SNC, a través de anticuerpos antineuronales, isquemia focal, anticuerpos antifosfolípidos, citocinas, efectos neuroendocrinos sobre el umbral convulsivo o bien pueden ocurrir independientemente de la actividad lúpica asociándose a uremia, alteraciones electrolíticas, hipertensión ó infección en el SNC ⁽¹⁴⁾.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La palabra *lupus* proviene del latín y significa lobo; desde el año 1230 se ha utilizado como término médico para describir procesos cutáneos que se parecen al eritema malar de un lobo; la expresión de lupus eritematoso se utilizó por primera vez en 1850 ^(15,16). Su prevalencia en la población general de EUA varía entre 14.6 y 50.8 casos por cada 100,000 habitantes dependiendo de la metodología utilizada y de la composición étnica y grupo de edad de la población estudiada ^(2,5). Inicia en la infancia en el 20% de los casos; aunque puede manifestarse en cualquier edad. Cuando inicia antes de los 19 años la prevalencia es de 6 a 18.9 casos por 100,000 en blancos y de 20 a 30 por 100,000 en la raza negra ⁽³⁾. Predomina en el sexo femenino, con una relación mujer/hombre 3:1 en los pacientes prepúberes y 8:1 después de la adolescencia ^(3, 4). Además de las diferencias en cuanto al género y edad, el LES se presenta con mayor frecuencia y comorbilidad en los grupos étnicos de negros e hispanos ^(5,12). La frecuencia de LES en gemelos monocigotos es de 25% comparada con 2% de gemelos dicigotos; aunque esto sugiere un papel importante de la herencia en el desarrollo de LES, el factor genético por si solo no explica la etiología de la enfermedad. Otros factores de riesgo incluyendo endócrinos, ambientales, infecciosos y fármacos pueden actuar en el desarrollo de LES en un huésped genéticamente susceptible ⁽¹⁷⁾

FISIOPATOLOGIA

La patogenia de esta enfermedad consiste en la formación de autoanticuerpos; sus manifestaciones se producen por depósitos de complejos autoinmunes en varios órganos. Actualmente, su origen se considera multifactorial y poligénico ⁽³⁾.

Se ha descrito un número extenso de anticuerpos en el LES tanto específicos para ciertos tejidos como inespecíficos. La formación de complejos inmunes, la activación y el depósito de complemento inician un proceso complicado que media en la lesión tanto vascular como específica de órgano⁽¹⁾. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se consideran parte del diagnóstico, aunque éstos también pueden encontrarse en la artritis idiopática juvenil, en la dermatomiositis y en hepatitis crónicas activas. En el 86% de los pacientes los anticuerpos antiDNA son positivos. Las determinaciones del complemento pueden ser útiles para evaluar la gravedad y la progresión de la enfermedad ^(3,4,5)

En pacientes con síntomas de afectación del SNC, los niveles bajos en LCR del complemento C4 manifiestan depósito de inmunocomplejos. Por otro lado, no se evidencia un aumento en la producción de inmunoglobulinas en el LCR, y éste puede revelar discreta pleocitosis e hiperproteíorraquia ⁽³⁾. Los niveles de citocinas proinflamatorias como interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8) están significativamente elevados y tienden a reflejar actividad de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

El LES puede asociarse con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipina, aunque éstos también se han detectado en personas sanas o con otras enfermedades ^(2,3). Estos últimos (del tipo IgM) se presentan en 44% de los pacientes con LES e indican actividad de la enfermedad; se asocian a mayor daño renal y eventos trombóticos ⁽¹⁰⁾. Hasta el 50% de los pacientes con LES tienen anticuerpos antifosfolípidos ⁽¹⁹⁾. Estos participan con el anticoagulante lúpico, que causa prolongación del tiempo parcial de tromboplastina; sin embargo la hemorragia espontánea es rara y existe una asociación más típica con fenómenos tromboembólicos, pérdida fetal, trombocitopenia. Este hallazgo puede ser el resultado de la inhibición de la producción de proteína C, que en condiciones normales participa en el catabolismo de factores de la coagulación específicos. Entre las complicaciones del SNC asociadas a un aumento de estos anticuerpos se observan crisis convulsivas, corea, lesiones cerebrovasculares, mielitis transversa y migraña ^(1,3)

Se han demostrado títulos altos de anticuerpos antineuronales en niños y adultos con convulsiones y manifestaciones neuropsiquiátricas; otros estudios han demostrado la presencia de estos anticuerpos sólo en un pequeño porcentaje de pacientes con síntomas neurológicos o en niños con una variedad de enfermedades neurológicas distintas de las colagenosis. Algunos informes han observado anticuerpos contra proteínas de los neurofilamentos sobre todo en pacientes con síntomas neurológicos y anticuerpos contra ribosomas en pacientes con psicosis; sin embargo no está clara la importancia de esos anticuerpos con respecto de la sintomatología específica del SNC ^(1,3,19).

El modelo de patología más comúnmente propuesto para explicar las alteraciones neuropsiquiátricas involucra daño microvascular de vasos cerebrales y/o autoanticuerpos que median el daño neuronal. La vasculopatía cuya presencia se ha demostrado en estudios de autopsias se señala como la responsable directa de las manifestaciones neuropsiquiátricas, al aumentar la permeabilidad de la barrera y permitir el acceso de autoanticuerpos dentro del LCR, sin embargo la verdadera vasculitis cerebral es extremadamente rara ^(5,13). La etiología actual es probablemente

multifactorial: microangiopatía, producción de autoanticuerpos y producción de citocinas proinflamatorias ⁽⁵⁾.

SINDROMES NEUROPSIQUIATRICOS EN EL LES

La artritis, la artralgia, la fiebre y el exantema son las manifestaciones iniciales más habituales, en tanto que la afección renal, cardíaca y neurológica es la responsable de la incapacidad crónica ⁽¹⁾. La frecuencia de afección de órganos específicos en niños con LES es diferente para cada órgano, reportándose 76-90% hematológicas, 64-80% renales, 31-50% cardiopulmonares, 50-89% cutáneas y 25-50% neurológicas ^(1,3), aunque frecuentemente la afección es multiorgánica y dependerá del grupo racial afectado estas manifestaciones; así los afroamericanos presentan más comúnmente lupus discoide, nefritis, anti-Sm, anti-RNP, la población blanca tiene más fotosensibilidad, rash, úlceras orales, anticuerpos antifosfolípidos y en Suecia la afectación del SNC es más frecuente ^(1,3).

Las manifestaciones del SNC no guardan relación muchas veces con la actividad de la enfermedad sistémica y en numerosas ocasiones la citología y las concentraciones de proteínas en el LCR son normales. Alrededor del 61% de las manifestaciones neurológicas pueden atribuirse a factores metabólicos, hematológicos o infecciosos y no al proceso patológico primario ^(3, 9, 19).

La patología del SNC es más frecuente que la del sistema nervioso periférico (SNP). Mientras que la prevalencia de manifestaciones neurológicas centrales se sitúa entre un 25-60%, la neuropatía periférica se describe con una frecuencia que varía de un 5-27%. Hasta antes de la clasificación del ACR en 1999, no existía un consenso para definir cada una de las manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden presentarse en el LES, lo que justifica la variabilidad de su prevalencia en los diferentes estudios ⁽⁶⁾.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 propuso criterios revisados para el diagnóstico del LES, 4 de los 11 criterios son el requisito mínimo para el diagnóstico y se incluyen sólo dos manifestaciones neuropsiquiátricas: psicosis y crisis convulsivas. ^(2,19); sin embargo si bien los trastornos psiquiátricos y las convulsiones se describen como los síntomas más habituales, existe un amplio espectro de presentación por lo que en Abril de 1999 el Colegio Americano de Reumatología (ARC) presentó la definición de casos y las recomendaciones para el

diagnóstico de 19 síndromes neuropsiquiátricos observados en LES (NPSLE) en el cual se incluyen a las crisis convulsivas (Tabla 1) ^(10,11).

TABLA 1. SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (NPSLE) ⁽¹⁰⁾	
<i>Sistema nervioso central</i>	<i>Sistema nervioso periférico</i>
Meningitis aséptica	Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria (síndrome de Guillian-Barré).
Enfermedad cerebrovascular	Trastornos autonómicos
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatías
Dolor de cabeza (migraña e hipertensión intracraneal benigna)	Miastenia Gravis
Trastorno del movimiento	Neuropatía craneal
Mielopatía	Plexopatía
Crisis convulsivas	Polineuropatía
Estado confusional	
Trastornos de la ansiedad	
Disfunción cognoscitiva	
Trastornos del estado de ánimo	
Psicosis	

The American College of Rheumatology Nomenclature And Case Definitions For Neuropsychiatric Lupus Syndromes, *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42(4):599-608

Con la creación de esta clasificación de la ACR se han realizado varios estudios con el objetivo de validarla (en Finlandia y Texas) encontrando que del 80 al 91% de pacientes con LES presentan al menos un síndrome neuropsiquiátrico y reportan además que el deterioro cognoscitivo es la manifestación neuropsiquiátrica más frecuente (80%) ^(5,20). Este incremento en la prevalencia pudiera deberse a que la actual nomenclatura incluye una gran variedad de diagnósticos neurológicos y psiquiátricos como por ejemplo cefalea y trastornos del afecto, sugiriendo que a la actual nomenclatura le falta especificidad ⁽⁵⁾. En nuestro hospital el estudio de la Dra. Mota Carriedo realizado retrospectivamente de 1998- 2000 encontró síndrome neuropsiquiátrico en el 24.7% de los pacientes llamando la atención que la manifestación clínica más frecuente fue la cefalea en un 59% seguido de las crisis convulsivas en 40%, sin embargo en este trabajo de tesis no se utilizaron las definiciones de la ACR para síndromes neuropsiquiátricos ⁽²¹⁾. El Dr. Vega Flores también en nuestro hospital revisó de manera retrospectiva a 5 años (1999-2004) los casos de LES y presencia de síndromes Neuropsiquiátricos con la clasificación actual de la ACR encontrando alteraciones neurológicas en el 14.8% de los pacientes; siendo la manifestación neurológica principal las crisis convulsivas en el 39% ⁽²²⁾. Mientras que el estudio del Dr. Faugier y cols. buscó identificar deterioro cognitivo en pacientes

con LES para lo cual se aplicaron pruebas neuropsicológicas a 55 pacientes con LES identificando deterioro cognitivo en el 100% de los mismos ⁽²³⁾. En ninguno de estos estudios se especifican las características clínicas ni electroencefalográficas de las crisis epilépticas, así como sus causas y si se trató de una crisis única o epilepsia.

CRISIS EPILÉPTICAS Y LES

Las crisis epilépticas pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad ó aparecer en cualquier estadio de la evolución ⁽²⁾; ó ser un evento primario resultado del efecto directo a la enfermedad ú ocurrir independientemente de la actividad lúpica asociándose a infecciones del SNC, uremia, hipertensión o trastorno electrolítico^(2, 14).

Las crisis tónico clónicas generalizadas son por mucho las más comunes, pero las crisis parciales simples y complejas también han sido descritas. Se reportan crisis epilépticas únicas en el 10-20% de los pacientes con LES ^(1,14). En el estudio de Appenzeller y cols se estudiaron 519 pacientes adultos con lupus encontrando crisis epilépticas en 17% (n=88), en 23 pacientes de éstos 88 pacientes (26%), se identificó como factor desencadenante de las crisis uremia, hipertensión, diabetes mellitus y anormalidades electrolíticas. Se dió seguimiento a estos pacientes por 25 meses y no se observó recurrencia de las crisis una vez corregido el factor desencadenante. Cinco pacientes eran epilépticos antes del diagnóstico de LES y en los 60 pacientes restantes de los 88 pacientes con crisis epilépticas (68 %) las crisis epilépticas fueron considerados una manifestación primaria del LES sobre el SNC. 53 pacientes de éstos (88.3%) tuvieron una crisis única y 7 epilepsia (11.7%). De este último grupo en el 100% se documentó síndrome antifosfolípido. Los antiepilépticos utilizados fueron Fenobarbital, carbamazepina y fenitoína. Las crisis más frecuentes fueron las tónico-clónicas generalizada. Del total de pacientes con crisis epilépticas 28 de ellos (31.6%) tuvieron crisis epilépticas al inicio de la enfermedad relacionándose con la presencia de infarto y anticuerpos IgG antifosfolípidos y el resto (68.3%) presentó las crisis en el transcurso de la enfermedad ⁽¹⁴⁾.

La patogénesis de las crisis epilépticas en el LES permanece desconocida, pero la presencia de anticuerpos antineuronales, enfermedad vascular isquémica por oclusiones vasculares secundarias a trombosis y émbolos o bien hemorragia y citocinas o efectos neuroendocrinos sobre el umbral convulsivo han sido consideradas las probables causas ^(14,24). Se ha demostrado asociación entre altos títulos de anticuerpos antifosfolípidos (aPLs) y crisis epilépticas, encontrando que pueden tener un efecto directo en la génesis de las crisis al incrementar la excitabilidad neuronal a

través de la inhibición del canal iónico del receptor del ácido gamaaminobutírico como una consecuencia de la unión de anticuerpos a las neuronas. Sin embargo otros estudios concluyen que las crisis epilépticas en los pacientes con aPLS podrían ser la expresión de eventos isquémicos (microinfartos) secundarios a hipercoagulabilidad (14,20,24). También se ha propuesto que los anticuerpos anti-β-glicoproteína podrían tener un rol patogénico directo en la trombosis y que están significativamente elevados en pacientes con epilepsia. Las causas secundarias de crisis incluyen infección, medicamentos, trastornos metabólicos, hipoxemia e hipertensión arterial (24).

La evolución de los pacientes con crisis epilépticas depende de la actividad y control del LES (1). En el estudio de Mikdashi y cols se identificaron predictores independientes para la presencia de crisis epilépticas que incluyen: Actividad de la enfermedad al diagnóstico en particular psicosis, títulos moderados a altos de anticuerpos anticardiolipina y anti-Smith. Mientras que los factores de riesgo para la recurrencia de crisis epilépticas fueron: Mayor actividad de la enfermedad al diagnóstico, presencia de síndrome neuropsiquiátrico previo o concurrente, infartos previos y el sexo masculino (24).

Los intentos para controlar las crisis se centran en el tratamiento del trastorno inflamatorio subyacente, en corregir las anomalías metabólicas o sistémicas y administrar antiepilépticos. El empleo de antiepilépticos no debe prolongarse innecesariamente (1) Los fármacos antiepilépticos como etosuccimida, carbamazepina y fenitoína, pueden producir un cuadro clínico similar al del LES, los síntomas desaparecen al retirar el fármaco, pero en algunas ocasiones es preciso utilizar corticoesteroides (3).

ELECTROENCEFALOGRAMA

60 % de los pacientes con LES y manifestaciones del SNC como infarto, crisis epilépticas, trastornos de la personalidad, psicosis, ataxia cerebelar y demencia demostraron hallazgos anormales en el electroencefalograma (EEG). Sin embargo un EEG normal no excluye la presencia de lesiones del SNC debidas a LES. Los estudios de SPECT e IRM son más sensibles para detectar anomalías cerebrales pero se aconseja el EEG para la investigación primaria de las manifestaciones neuropsiquiátricas. Los hallazgos en el EEG pueden ayudar a distinguir entre una psicosis producida por la actividad del LES de la psicosis esteroidea y pueden indicar

también si se realizan de manera seriada la respuesta terapéutica a los esteroides ⁽¹⁸⁾. En el estudio de Lampropoulos et al en donde se revisaron los EEG de pacientes con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, se encontró una mayor prevalencia de actividad temporal lenta, que en ausencia de trastornos tóxicos o metabólicos podría sugerir un grado de insuficiencia cerebrovascular; estos cambios se observaron con mayor frecuencia en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. Los pacientes con síndrome antifosfolípidos (Síndrome de Hughes) tuvieron hallazgos EEG anormales con mayor frecuencia que los pacientes con LES ⁽¹³⁾.

El EEG convencional puede demostrar anormalidades en pacientes con NPSLE activo en el 22-67% sin embargo estas anormalidades no son estadísticamente diferentes en frecuencia de aquellos con LES sin enfermedad activa ^(4,7). La electroencefalografía cuantitativa (QEEG) es más sensible y específica que la convencional, resulta anormal en 87% de los pacientes con NPSLE confirmado, 74% de los pacientes con NPSLE probable y 28% de los pacientes con LES sin síntomas neuropsiquiátricos. Sin embargo tanto el QEEG como el EEG convencional tienen el inconveniente de tener una tasa alta de falsos positivos, no ser específico para el NPSLE o contra otras formas de encefalopatía y la incapacidad para determinar enfermedad activa de la inactiva. Por lo que en el escenario del NPSLE el EEG convencional y el QEEG son útiles como una herramienta para el estudio de las crisis convulsivas ⁽⁷⁾.

En los pacientes con crisis epilépticas los cambios del electroencefalograma (EEG) interictal son inespecíficos y se manifiestan por enlentecimiento difuso, ondas agudas paroxísticas multifocales o actividad de ondas lentas así como alteraciones focales en raros casos ⁽¹⁾. En el trabajo de Appenzeller y cols los hallazgos en el EEG interictal fueron normales en los pacientes con crisis epiléptica única, mientras que el 100% de los pacientes con crisis epilépticas recurrentes tuvieron un EEG anormal predominando las anormalidades epileptiformes en regiones temporales ⁽¹⁴⁾.

La simple inspección visual del EEG se considera por algunos autores insuficiente para la evaluación de niños con LES ya que se encontró un 70% de anormalidades inespecíficas no logrando diferenciar por este método entre los pacientes con LES y los que presentan manifestaciones neuropsiquiátricas. Por lo que se han realizado estudios de EEG con medidas espectrales de banda ancha (MEBA) reportando que en pacientes con LES sin participación clínica del SNC se encuentran incrementos significativos en las frecuencias lentas (delta-theta), mientras que, a medida que progresa la enfermedad y aparecen las manifestaciones clínicas

neuropsiquiátricas se encuentra un incremento significativo de las frecuencias rápidas (alfa –beta). Las alteraciones se localizaron en las regiones frontales, con un predominio en el hemisferio derecho; sugiriendo, que las alteraciones en las MEBA constituyen una herramienta útil para una caracterización inicial del daño del SNC ⁽⁴⁾.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

La neuroimagen debe ser vista en el contexto de la patología cerebral del NPSLE. Sin embargo existen pocos estudios pareados imagen-autopsia. A pesar de las manifestaciones neurológicas en ocasiones dramáticas, los hallazgos histopatológicos son generalmente mínimos y no específicos (vasculopatía, edema perivascular con células inflamatorias); esta falta de correlación histopatológica específica complica la interpretación de los resultados encontrados con las modalidades de imagen ⁽⁷⁾

Tomografía Axial de Cráneo:

Alrededor del 29-59% de los pacientes con síndrome neuropsiquiátrico presentan hallazgos anormales en la tomografía axial computarizada de cráneo (TAC). Los más comunes son atrofia cerebral generalizada causada por la enfermedad o como una complicación del tratamiento con esteroides, pero también pueden verse infartos, calcificaciones, hemorragia, abscesos o meningitis. Otros autores reportan en 10-25% infarto o hemorragia cerebral ^(1,7). La TAC puede mostrar anomalías de la sustancia blanca extensas pero reversibles, sugestivas de edema cerebral, pero el diagnóstico de edema por TAC no es confiable. Tiene baja sensibilidad a las presentaciones focales del NPSLE (infartos pequeños, enfermedad crónica de la sustancia blanca, lesiones punctatas, edema cerebral focal, mielitis transversa, lesión cerebral difusa y leucoencefalopatía) que son obvias por IRM, por lo que se considera claramente un método inferior para la imagen anatómica del NPSLE y debe ser utilizado de manera primaria sólo cuando la IRM no este disponible o este contraindicada ^(1,7).

Angiografía

La vasculitis es un fenómeno patológico que produce depósitos de complejos autoinmunes anígeno-anticuerpo en la pared de los vasos, acompañado de un aumento de la permeabilidad vascular, liberación de enzimas lisosomales y lesiones sobre la pared vascular. Las manifestaciones clínicas variarán según los órganos

afectados. La angiografía y la biopsia del tejido afectado nos confirmará el diagnóstico⁽³⁾.

Existe en formato de angiografía convencional, digital, por sustracción en TAC o formato de IRM; sin embargo incluso en el escenario de un infarto cerebral en el NPSLE la angiografía resulta ser completamente normal, indicando una sensibilidad limitada. La angiografía por IRM es adecuada para investigar involucro de vasos de mediano a gran calibre, las técnicas Doppler son útiles para investigar las arterias carótidas u otros grandes vasos, por lo tanto la angiografía invasiva con contraste es raramente empleada en el NPSLE⁽⁷⁾.

Resonancia magnética de cráneo (IRM)

Es más sensible que la TAC y en la práctica contemporánea se prefiere como la técnica de elección para definir la anatomía en el NPSLE. Es altamente sensible para los infartos, hemorragias y mielitis transversa, así como meningitis, abscesos y aneurismas micóticos. Entre los pacientes con LES sin un NPSLE activo, las lesiones crónicas pueden observarse en 25-50% y la frecuencia de estas lesiones incrementa con la severidad de la enfermedad, la edad y una historia previa de NPSLE.

Las lesiones focales pequeñas punctatas en la sustancia blanca subcortical que se observan hiperintensas en T2 especialmente en regiones frontoparietales son las más comunes (15-60%), el análisis histopatológico sugiere que representan daño neuronal por un fenómeno vascular, representando pequeños infartos en la sustancia blanca, aunque la relevancia de estas lesiones a la función o a un episodio específico de NPSLE no está claro.

Seguidas en prevalencia se encuentran la atrofia cortical, cambios de la sustancia blanca periventricular, dilatación ventricular, cambios difusos en la sustancia blanca e infartos. En estadios avanzados de la enfermedad se ha observado atrofia cerebral y calcificaciones de los ganglios basales.^(1,3,7,16,25)

Las anormalidades en la IRM están presentes en más del 75% de los pacientes con LES y síndrome antifosfolípidos, la prevalencia y severidad de estos cambios son mayores que en los pacientes con LES sin este síndrome. Las lesiones más asociadas con los anticuerpos antifosfolípidos incluyen infartos cerebrales, lesiones focales pequeñas o lesiones similares a las vistas en esclerosis múltiple⁽⁷⁾.

Es extremadamente difícil diferenciar lesiones que indiquen un NPSLE activo de lesiones crónicas que representen NPSLE pasados o cambios no relacionados con NPSLE. Las lesiones agudas, reversibles en el T2 que sugieren un NPSLE activo incluyen nuevos infartos, edema cerebral e hiperintensidades difusas que se observan generalmente siguiendo la unión entre sustancia blanca y gris a lo largo de los surcos

y giros asumiendo una estructura semilunar, con falta de bordes discretos, de intensidad y tamaño intermedio con un patrón filamentoso. El reforzamiento con gadolinio o bien nuevas lesiones o lesiones que se resuelven en los siguientes estudios también sugieren enfermedad activa. También se pueden observar anomalías extensas de la sustancia blanca bilateral sugestivas de edema en los hemisferios cerebrales, el tallo cerebral o el cerebelo, el cual podría estar asociado con hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), inmunosupresión u otros signos de NPSLE activo. El PET y el SPECT no ayudan a hacer esta diferencia. Las crisis generalizadas en particular pueden acompañarse de lesiones hiperintensas focales, punctatas, reversibles tanto en la sustancia blanca como en la gris, las cuales generalmente resuelven rápidamente y debe ser estudiado rápidamente para documentarse ⁽⁷⁾.

Otras anomalías incluyen pérdida del volumen cerebral, hemorragia, engrosamiento meníngeo e hiperintensidades bilaterales en sustancia blanca en el lóbulo occipital en un 60% y en un 34% se han encontrado normales. La interpretación de una IRM como normal en un paciente con NPSLE confirmado, continúa siendo un problema y la combinación de estudios de imagen, suero y LCR son los más apropiados. En ocasiones los hallazgos de la IRM por si solos no permiten distinguir entre un evento tromboembólico ó inflamatorio, por lo que se sugiere otros métodos más sensibles y/o específicos como la espectroscopia o la imagen por perfusión ^(7,12).

La IRM debe realizarse dentro de las primeras 24 hrs. del inicio de los eventos neurológicos, dado que las lesiones reversibles asociadas a presentaciones difusas se revuelven rápidamente con la terapia con esteroides ⁽⁷⁾

Espectroscopia

Puede utilizarse como un extra a la IRM. Se han reportado anomalías metabólicas funcionales en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos ^(1,2). En el LES el N-acetilaspártato (NAA) está reducido tanto en sustancia blanca y gris de apariencia normal como en lesiones de la misma comparado con controles. Su disminución está asociada a la disfunción neurocognitiva, psicosis, estados confusionales y trombosis. Aunque no hay un hallazgo específico del LES, estos cambios indican que las lesiones focales en el LES representan tejido dañado o muerto e incluso la disminución del pico de NAA en tejido aparentemente normal se correlaciona con microinfartos que no son visibles por IRM. No se ha determinado la dinámica de reversibilidad de NAA a lo normal. El significado de la elevación de otros metabolitos como la colina (Cho) y picos 0.9-1,6 ppm no está claro. La espectroscopia no puede utilizarse como diagnóstico de NPSLE, pero puede revelar la presencia de

daño cerebral orgánico, metabolismo anaeróbico y probablemente actividad del mismo ⁽⁷⁾.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Los hallazgos en el PET en pacientes con NPSLE activo, demuestran múltiples defectos focales en la captación de oxígeno, glucosa y flujo sanguíneo cerebral que no son evidentes por TAC ó IRM sugiriendo hipometabolismo o isquemia. El hipometabolismo parietoccipital es el hallazgo más frecuente en los pacientes con IRM normal con NPSLE. Los cambios focales pueden mejorar después de la terapia esteroidea o su resolución clínica. Sin embargo las anomalías en el metabolismo deben ser interpretados con precaución y no tomarlos como indicador de un NPSLE activo. El PET es sensible pero no específico, tiene un alto costo, su disponibilidad es limitada, se expone al paciente a una alta dosis de radiación, no permite diferenciar lesiones nuevas de las antiguas y requiere de otro estudio de imagen de manera paralela. Por lo que se ha considerado como una técnica de investigación más que un estudio de rutina en el examen clínico ⁽⁷⁾.

Tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT)

El SPECT con frecuencia es anormal tanto en LES como en NPSLE, demostrando anomalías en el flujo sanguíneo cerebral. El patrón en los pacientes con NPSLE son áreas pequeñas diseminadas de disminución de la captación sugiriendo hipoperfusión en parches, siendo el territorio de la cerebral media, el área más comúnmente afectada (lóbulo parietal 65-80%, frontal 57-65%, así como temporal 46-57% y los ganglios basales en 12 a 30%). Los estudios longitudinales no son consistentes pero se muestran anomalías reversibles y otras persistentes. Las limitaciones referidas para el PET son similares para el SPECT incluyendo que requiere de una IRM para interpretar los resultados sin embargo es menos costoso que el PET. Un hallazgo positivo aislado en un SPECT es una base incierta para diagnosticar y recomendar tratamiento para el NPSLE por lo que no puede recomendarse como una técnica general de neuroimagen ⁽⁷⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos más frecuentes en la mayoría de los estudios realizados en el SNC de pacientes con LES fueron la vasculopatía, microinfartos, diversas áreas de

encefalomalacia, hemorragias e infecciones ⁽³⁾. También se han descrito cambios inflamatorios leptomenígeos y en menor grado parenquimatosos así como pérdida neuronal ⁽¹⁾.

Se han mostrado infiltrados perivasculares de células redondeadas, múltiples lesiones isquémicas con proliferación de la íntima de los pequeños vasos y degeneración fibrinoide, estas alteraciones son menos frecuentes en niños que en adultos. ^(1,3). La oclusión y recanalización de los vasos sin afeción de la media ni de la adventicia, sugieren que la lesión cerebrovascular del lupus eritematoso sistémico puede deberse a la afeción endotelial, con coagulación intravascular localizada y oclusión o depósito de trombos murales ⁽¹⁾.

PRONÓSTICO

En estudios realizados en el año de 1955 se reportaba una supervivencia de menos del 50% a cinco años; estudios más recientes indican que en los últimos 40 años se ha observado una mejoría ya que actualmente la supervivencia estimada es de alrededor del 80- 90% a los 10 años ^(1, 8). Existen algunas variables mencionadas como indicadores de mortalidad entre las cuales resaltan las variables demográficas y las clínicas. Dentro del primer grupo se incluyen la edad al momento del diagnóstico (niños y ancianos), el sexo masculino, la raza negra y el nivel socioeconómico bajo. Dentro de las variables clínicas se encuentra el número de criterios clínicos de la ARA al momento del diagnóstico (7 o más), tiempo de evolución con el padecimiento, número de exacerbaciones, la existencia de daño renal, trombocitopenia, afeción del SNC, puntuación del SLEDAI (índice de actividad del LES) mayor o igual a 20, presencia de anticuerpos anticardiolipina y del HLA-DQw7 ⁽⁸⁾.

En los pacientes con menos de 5 años de evolución con el LES las causas más comunes de muerte son la actividad de la enfermedad y las infecciones hasta en un 50-60%. Por otro lado en aquellos pacientes con más de cinco años con la enfermedad, las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones crónicas corresponden al 30% ⁽⁸⁾. Esto es un patrón bimodal con muerte temprana debida a actividad de la enfermedad (sobre todo a nivel renal y del SNC) o a infecciones; y muerte tardía debida principalmente a causas vasculares ⁽⁵⁾.

En estudios como el de Ward y col. En 144 pacientes se encontró que la mortalidad asociada con la actividad de la enfermedad fue del 34% siendo la principal causa la enfermedad multisistémica, seguida por la nefritis y en tercer lugar la

complicación con el SNC ⁽²⁶⁾. La tasa de mortalidad en el NPSLE varía de 7-40% dependiendo de la manifestación en particular, asociándose generalmente a infarto cerebral isquémico y estado epiléptico, indicando que, además de la infección el NPSLE podría ser la mayor causa de muerte ^(7,8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y electroencefalográficas de los pacientes pediátricos con crisis convulsivas y LES en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

La afección del sistema nervioso en el LES es una de las principales causas de morbimortalidad, siendo los trastornos psiquiátricos y las convulsiones los síntomas neurológicos más comunes. Las crisis epilépticas pueden ser la manifestación inicial del LES aunque también pueden aparecer en cualquier estadio. Están reportadas crisis únicas en un 10-40% de los pacientes y epilepsia en 11 %. En el HIM se diagnosticaron 115 pacientes con LES en el periodo comprendido entre los años 2000 al 2005, de estos pacientes se desconoce cuantos de ellos presentaron crisis convulsivas y cuantos desarrollaron epilepsia así como sus características clínicas y electroencefalográficas. La descripción de estas características tendría implicaciones diagnósticas y terapéuticas para estos pacientes además de permitirnos conocer las características de nuestra población para el diseño de estudios prospectivos en esta área de la enfermedad.

OBJETIVOS

General:

- Describir la frecuencia, causas, características clínicas y electroencefalográficas de las crisis convulsivas en los pacientes con LES en el periodo 2000-2005 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Específicos:

- Describir la frecuencia de crisis única y epilepsia en pacientes con LES.
- Describir el tipo de crisis y las características electroencefalográficas.
- Reportar los antiepilépticos utilizados.
- Describir en que frecuencia se presentan las crisis convulsivas como manifestación inicial del LES.
- Describir los hallazgos encontrados en los estudios de neuroimagen (TAC, IRM, Angiorresonancia, SPECT).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de LES; manejados en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2000-2005

Tamaño de la muestra: Número de casos obtenidos durante la revisión de los registros del Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico que presenten crisis epilépticas al diagnóstico ó durante la evolución de su enfermedad, en el periodo de 2000-2005.

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de LES en base a los criterios revisados de 1982 del Colegio Americano de Reumatología.
- Que presenten al diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad del LES crisis convulsiva única o epilepsia.
- Manejados en la Clínica de Enfermedades por daño inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2000-2005
- Inicio de la enfermedad antes de los 18 años de edad

Criterios de Exclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de LES incompleto, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de sobreposición.
- Que no cuenten con los estudios de gabinete o laboratorio necesarios para identificar las variables de interés.

Procedimiento: Se revisarán los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y se registrarán en las hojas de recolección de datos las variables a estudiar (Anexo1)

Aspectos éticos: De acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, el presente estudio se ubica en la categoría 1 por lo cual no se realizó carta de autorización.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se presentarán los resultados en tablas de frecuencias y graficas según las características de cada variable, se efectuarán medidas de tendencia central (media, moda), medidas de dispersión (mínimo, máximo, desviación estándar). Se utilizará el programa estadístico SPSS 11.0 y Microsoft Excel.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- **Edad:** Será consignada en años y meses
- **Sexo:** Género masculino o femenino
- **Edad al diagnóstico del LES:** Será consignada en años y meses
- **Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y la primera crisis convulsiva:** Será consignada en meses
- **Crisis epiléptica:** Presencia transitoria de signos y/o síntomas (alteración de la conciencia, conducta, actividad motora, función autonómica o sensitiva) debidos a una actividad neuronal cerebral excesiva o sincrónica ⁽²⁷⁾.
- **Crisis Única:** Determinado número de crisis en menos de 24 hrs.
- **Epilepsia:** Afección crónica de etiología diversa con crisis recurrentes debidas a descargas excesivas de neuronas cerebrales con manifestaciones clínicas y paraclínicas (OMS)
- **Tipo de crisis:** Se clasifican de acuerdo a la Clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia de 1981 ⁽²⁸⁾.
- **Electroencefalograma:** Registrado en el periodo interictal con equipo de electroencefalograma digital ó convencional. Los electrodos fueron colocados de acuerdo al sistema internacional 10-20. Se clasificó de acuerdo a la presencia de actividad epiléptica sea focal o generalizada, disfunción o normal.
- **Neuroimagen:**
 - *TAC de Cráneo:* Se interpretó como normal, atrofia cortical, hemorragia, infarto, hidrocefalia.
 - *Resonancia magnética o angi resonancia (1,5 Teslas):* Interpretada como normal, atrofia cortical, hemorragia, infarto, vasculitis. Como ya fue descrito la vasculopatía es la responsable directa de las manifestaciones neuropsiquiátricas mientras que la verdadera vasculitis cerebral es extremadamente rara siendo la diferencia entre ambas sólo a nivel de anatomía patológica. Por lo que para términos prácticos se usará el término

de vasculitis para referir la alteración de las arterias cerebrales observada por angioresonancia.

- **Otros estudios de gabinete:** SPECT cerebral, Punción lumbar, Velocidades de conducción y electromiografía.
- **Fármacos antiepilépticos:** Medicamentos utilizados para el control de crisis epilépticas, pueden ser utilizados como mono o politerapia.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

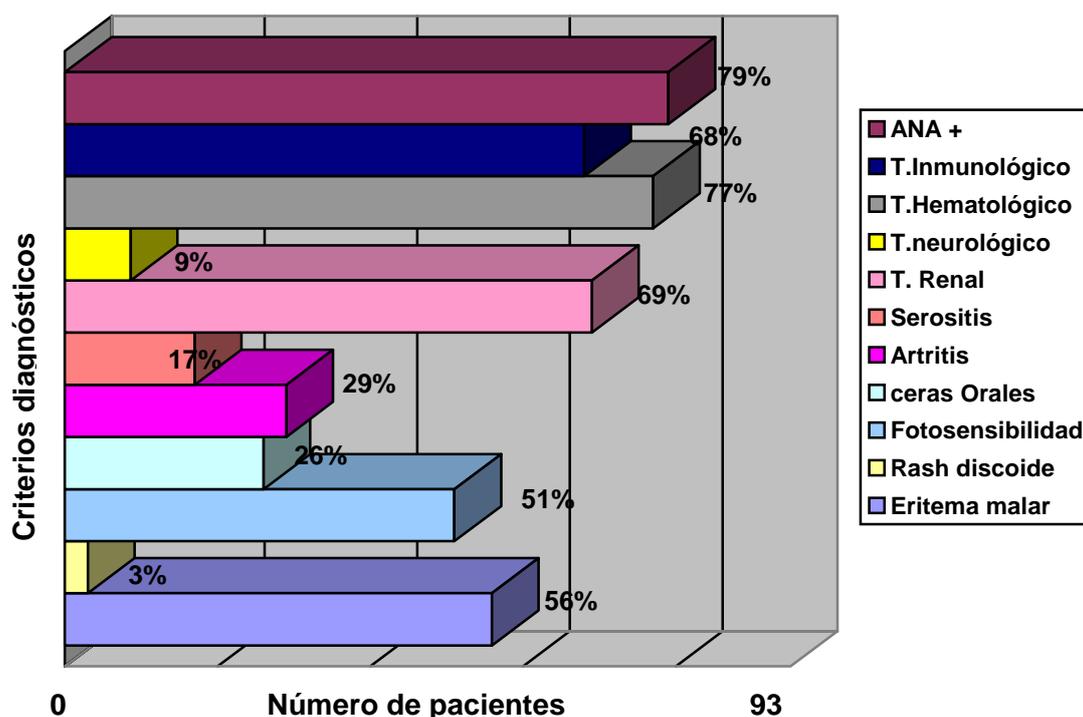
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	MEDIDA DE COMPARACIÓN
Edad	Cuantitativa	Discontinua	Años	$x \pm DE$
Sexo	Cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino	Frecuencia
Edad al diagnóstico de LES	Cuantitativa	Discontinua	Años	$x \pm DE$
Crisis epiléptica	Cualitativa	Nominal	1.Única 2. Epilepsia	Frecuencia
Tipo de crisis	Cualitativa	Nominal	1. Parcial Simple 2. Parcial compleja 3. Generalizada 4. Parcial sec gral	Frecuencia
Electroencefalograma	Cualitativa	Nominal	1. Disfuncional 2. Actividad epiléptica focal 3. Actividad epiléptica generalizada 4. Normal	Frecuencia
Neuroimagen TAC ó IRM	Cualitativa	Nominal	1. Normal 2. Atrofia 3. Hemorragia 4. Infarto 5. Vasculitis	Frecuencia

RESULTADOS

Posterior a la búsqueda en los registros del Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez bajo el título de Lupus eritematoso sistémico y neurolupus durante el periodo 2000-2005 se revisaron 115 expedientes. Sólo 93 pacientes presentaron por lo menos cuatro criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para hacer el diagnóstico de LES, 15 expedientes fueron excluidos por tener como diagnóstico final otras colagenopatías o LES incompleto y 7 pacientes no contaron con los estudios de gabinete o laboratorio necesarios para identificar las variables de interés.

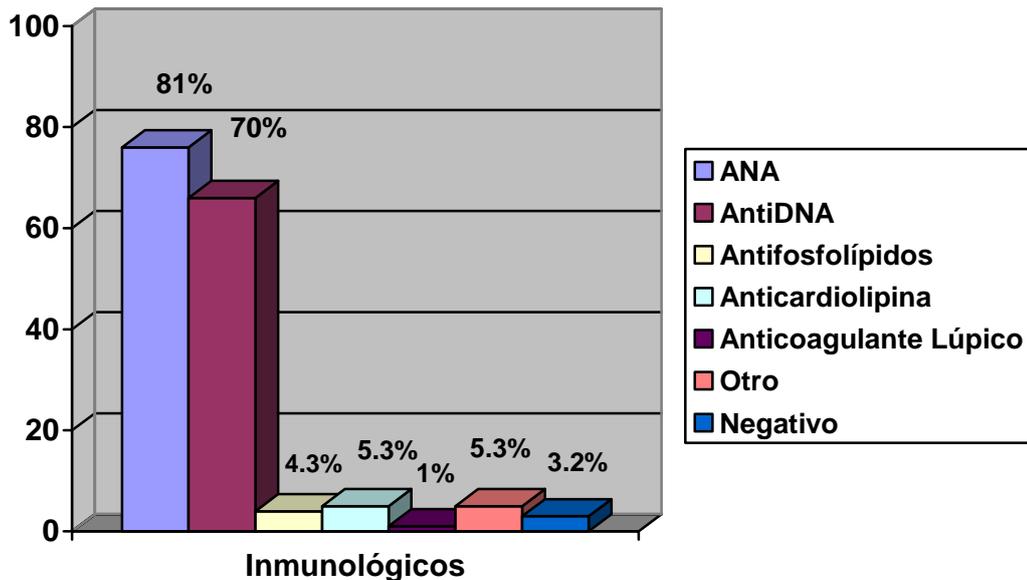
El promedio de edad de los pacientes fue de 15 años (8.6-22 años DE 2.9), correspondiendo el 89% al género femenino y 10% al género masculino. La edad promedio al diagnóstico de LES fue de 11,7 años (4.6-16 años DE 2.4). De los 11 criterios del ACR de 1982 para el diagnósticos de LES se presentaron con mayor frecuencia los anticuerpos antinucleares positivos (79%), seguido de trastornos hematológicos (77%), renales (69%), inmunológicos (68%) y eritema malar (55.9%). El criterio de alteraciones neurológicas que incluye sólo crisis convulsivas y psicosis estuvo presente en 8.6% (8 pacientes) de los casos (**Figura 1**). En un paciente se encontraron presentes 7 de los 11 criterios del ACR.

FIGURA 1. Frecuencia de criterios diagnósticos de la ACR de 1982 para LES.



En cuanto al perfil inmunológico 80% de los pacientes presentaron positividad para ANA, 70% para anti DNA y en 58% se encontró tanto ANA como antiDNA positivos, los anticuerpos antifosfolípidos sólo estuvieron presentes en 4 pacientes, anticardiolipinas en 5 y sólo en 1 anticoagulante lúpico (**Figura 2**).

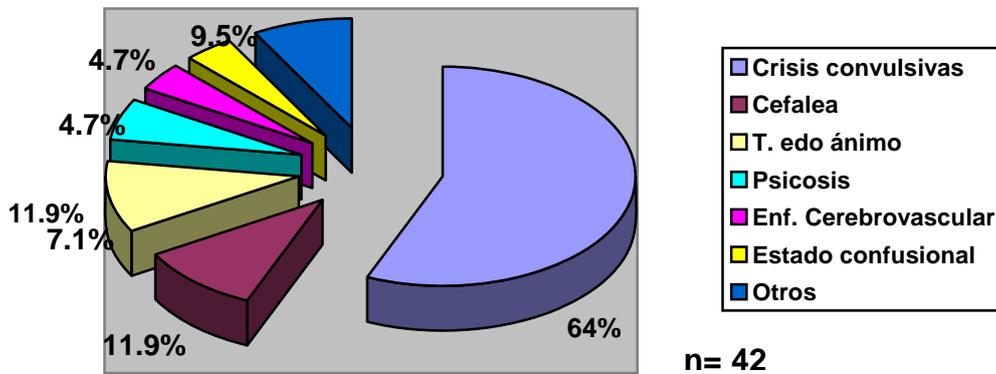
FIGURA 2. Perfil Inmunológico en pacientes pediátricos con LES del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Síndromes Neuropsiquiátricos asociados a LES

De estos 93 pacientes con diagnóstico de LES, El 45.1% (42/93) presentaron un síndrome neuropsiquiátrico (NPSLE). El NPSLE más frecuente fueron las crisis epilépticas en el 29% de los casos (27/93). Seguido de trastornos del estado de ánimo y cefalea en el 5.3% (5/93) (**Figura 3 y 4**). El tiempo entre el diagnóstico de LES y la presentación de una manifestación neuropsiquiátrica fue de 1 a 72 meses con una media de 9.8 meses (DE 15.4). En el 19.3% estos NPSLE se presentaron al diagnóstico ó en el primer mes de haberse diagnosticado el LES (18 de 93 pacientes). Otros 15 pacientes presentaron un NPSLE en el primer año de haberse diagnosticado el LES (16%). En 12/93 pacientes (12.9%) se presentó un segundo NPSLE distinto al presentado de manera inicial, siendo el más frecuente en 4/12 los trastornos del estado de ánimo (33%). El promedio de tiempo para la aparición del segundo NPSLE es de 21.3 meses (2-60 meses DE15).

FIGURA 3. Frecuencia de Síndromes Neuropsiquiátricos en LES (NPSLE) en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



Crisis convulsivas y LES:

De los 93 pacientes con diagnóstico de LES se registraron 27 pacientes con crisis convulsivas (29%) siendo la manifestación neuropsiquiátrica más frecuente (**Figura 4**). No se encontró ningún paciente con diagnóstico de epilepsia antes del diagnóstico de LES. El 12.9 % presentó crisis única (12/93) y el 16.1 % epilepsia (15/93) representando el 44% y 56% del universo de pacientes con crisis convulsivas respectivamente. Las crisis convulsivas se presentaron como debut del LES en 7 pacientes (7.5%). (**Figura 5**).

FIGURA 4. Distribución de pacientes con LES, crisis epilépticas y otros síndromes Neuropsiquiátricos (NPSLE).

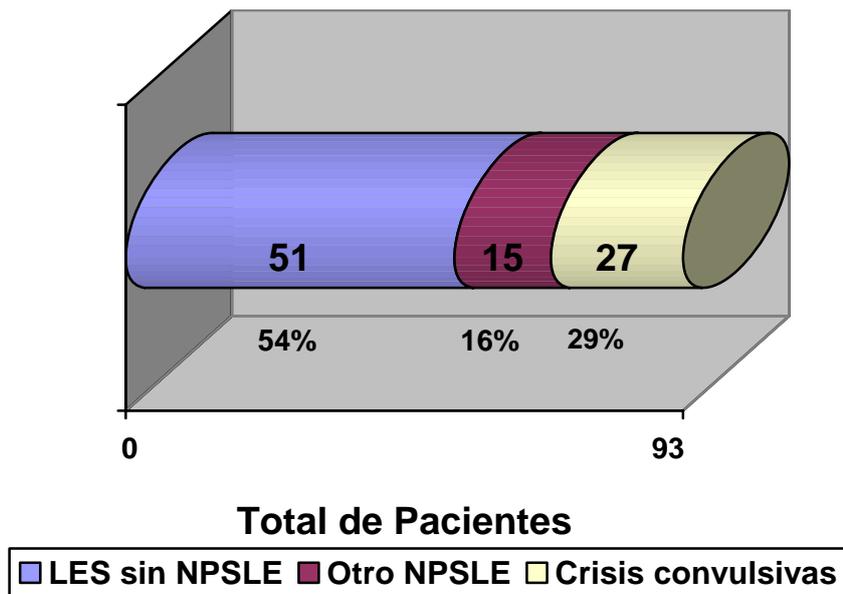
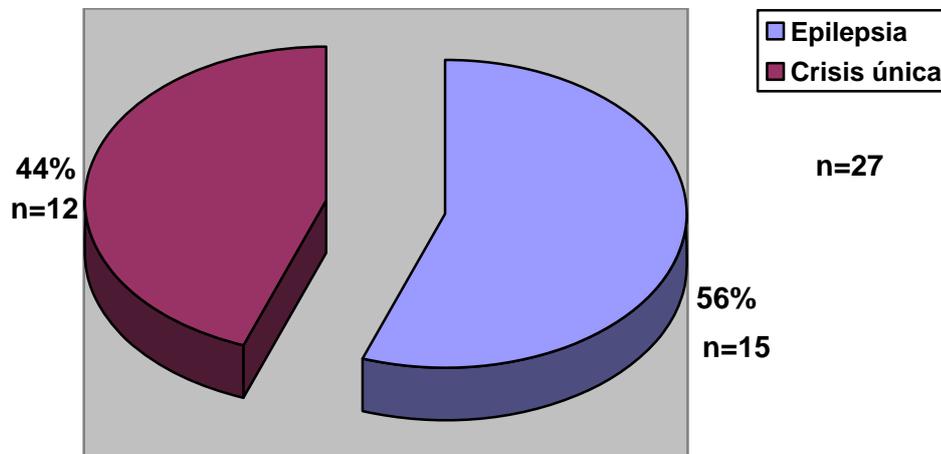
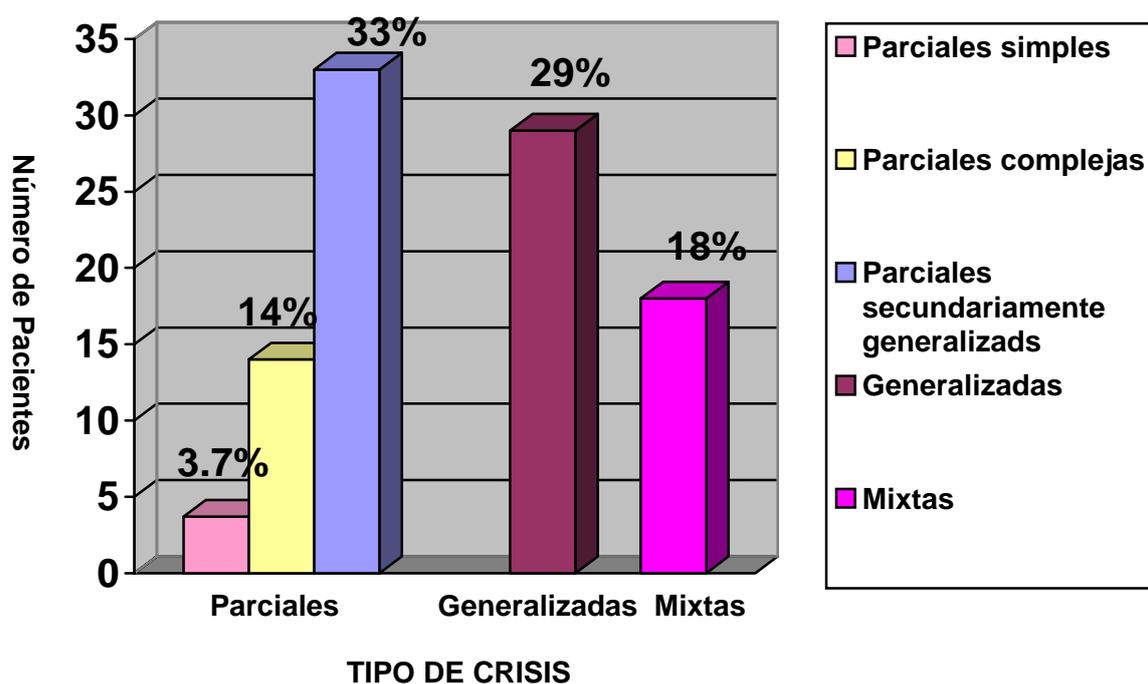


FIGURA 5. Distribución de crisis convulsivas en pacientes pediátricos con LES en el Hospital Infantil de México Federico Gómez



El tipo de crisis más frecuente fueron las parciales secundariamente generalizada en 9 pacientes (33%), seguidas de crisis tónico-clónicas generalizadas en 3 pacientes (29%), en menor frecuencia las crisis parciales complejas en 4 pacientes (14%) y sólo en un paciente crisis parcial simple (3,7%). Las crisis mixtas se registraron en 5 pacientes (18%). **(Figura 6)**. Dos pacientes presentaron estado epiléptico (7.4%) uno como debut del LES y el otro durante la evolución de la enfermedad, ambos fallecieron.

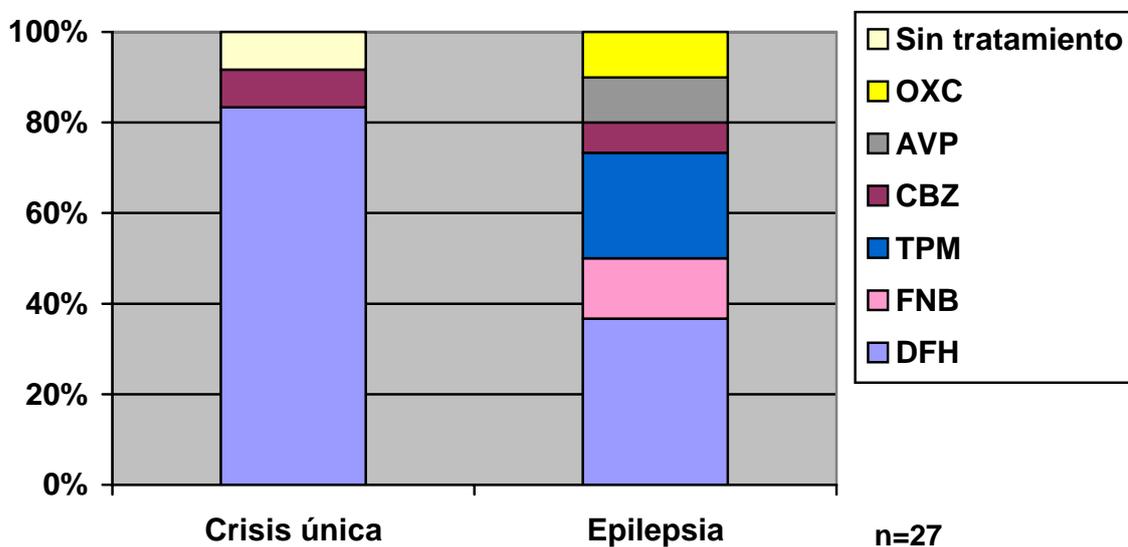
FIGURA 6. Características de tipos de crisis de acuerdo a la Clasificación de la Liga Internacional de la Epilepsia (1981).



Antiepilépticos

El antiepiléptico más utilizado fue la difenilhidantoína (DFH) en un 77% (21/27) ya sea en mono o politerapia, seguido del Topiramato en el 27% (7/27) y el fenobarbital 14.8% (4/27), otros antiepilépticos utilizados fueron la Carbamazepina, el ácido valproico, clonazepam y oxcarbamazepina. De los 27 pacientes sólo a uno con crisis única no se le dio tratamiento con antiepiléptico. El resto de pacientes con crisis única recibieron solamente monoterapia con DFH (10/12) y Fenobabital (1/12). En el grupo de epilepsia el 73% de los pacientes requirió de politerapia (11/15) (**Figura 7**).

FIGURA 7. Uso de antiepilépticos en pacientes pediátricos con LES y crisis única ó epilepsia

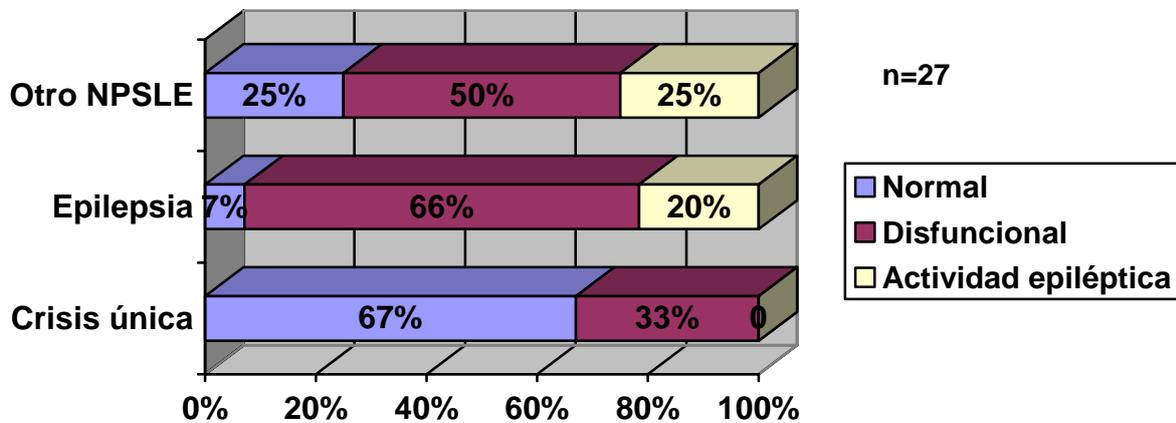


Electroencefalograma

Crisis Únicas: El electroencefalograma (EEG) interictal fue disfuncional en el 33% de los casos (4/12), en el resto fue normal. En ningún paciente se registró actividad epiléptica focal o generalizada. Se les realizó EEG a 8 pacientes con LES sin crisis convulsivas pero con otras manifestaciones neuropsiquiátricas encontrando en el 50% disfunción generalizada y en 25% actividad epiléptica focal asociada a disfunción generalizada.

Epilepsia: El EEG interictal en pacientes con epilepsia reportó disfunción en 10 pacientes (66%), actividad epiléptica focal sólo en 3 pacientes (20%) y en dos el EEG fue normal (6.6%). La disfunción principalmente se reporta generalizada en algunos casos hemisférica, mientras que la actividad epiléptica es con mayor frecuencia focal sin embargo no se observa una localización ó patrón característico (**Figura 8**)

FIGURA 8. Electroencefalograma en pacientes pediátricos con LES y crisis única o epilepsia.



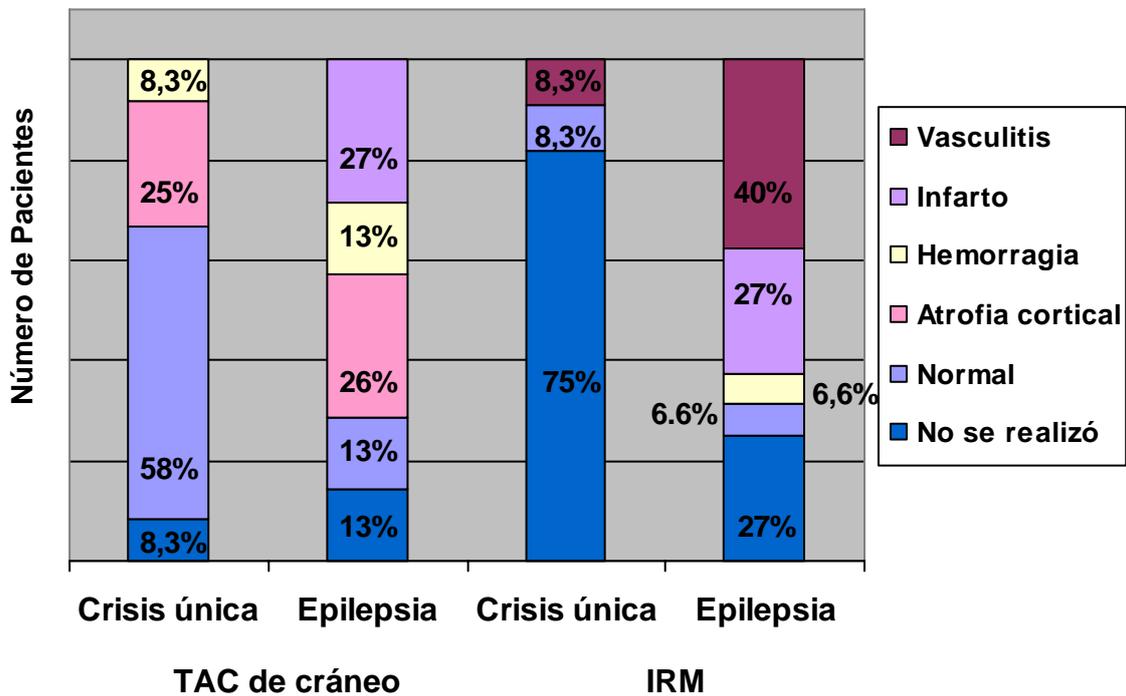
Hallazgos en la Neuroimagen

TAC de cráneo: En el grupo de pacientes de crisis única, la TAC de cráneo fue normal en el 58% (7/12), en 3 pacientes se encontró atrofia corticosubcortical y sólo en uno hemorragia. En los pacientes con epilepsia el 27% (4 de los 15 pacientes) presentaron datos de infarto; con la misma frecuencia se encontró atrofia corticosubcortical. En 2 pacientes se observó hemorragia intracraneal y en 2 fue normal. En 3 pacientes se realizó IRM en vez de este estudio (**Figura 9**).

IRM de cráneo: No se realizó en 9 pacientes del grupo de crisis única y en 4 del grupo de epilepsia. Los 3 pacientes restantes de crisis únicas presentaron una IRM normal, otra con datos de vasculitis y el tercer paciente aumento de la captación de contraste de los ganglios basales. En el grupo de pacientes con epilepsia el 40% (6 pacientes) presentaron datos de vasculitis en diferentes regiones cerebrales manifestada por angioresonancia con arrosariamentos así como múltiples lesiones hiperintensas en T2 y Flair pequeñas, corticales. La vasculitis en 2 pacientes se acompañó de zonas de infarto y en otro con zonas de hemorragia. En 4 pacientes se presentó enfermedad cerebrovascular isquémica (27%) y en un paciente fue normal (**Figura 9**).

SPECT: Se realizó SPECT en 7 pacientes, el 40% de los pacientes con epilepsia (6/15) y el 8.3 % de los pacientes con crisis única (1/12). En el 100% se presentó hipoperfusión de algunas áreas cerebrales. En 2 pacientes uno de cada grupo no se realizó al mismo tiempo estudio de IRM.

FIGURA 9. Hallazgos en la Neuroimagen en pacientes pediátricos con LES y crisis única ó epilepsia



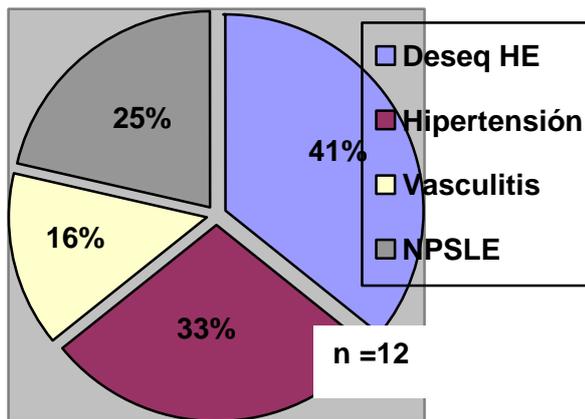
Etiología y evolución

Crisis única: En 6 de los 12 pacientes (50%) se encontró desequilibrio hidroelectrolítico ó hipertensión ya sea aislados o en combinación como causa de la crisis convulsiva. En 2 pacientes se observó el hallazgo de vasculitis por neuroimagen, uno de ellos además presentaba alteración hidroelectrolítica. En el 25% de los casos (3 pacientes de 12) no se identificó la causa de la crisis convulsiva considerándola una manifestación primaria o directa del LES recibiendo manejo como un síndrome neuropsiquiátrico con esteroides. Hasta el momento de completar la revisión de expedientes sólo a 5 de los 12 pacientes con crisis única se les había suspendió el tratamiento antiepiléptico; a 3 pacientes en los primeros 6 meses y en 2 pacientes a los 12 meses de haber presentando la crisis única (**Figura 10**).

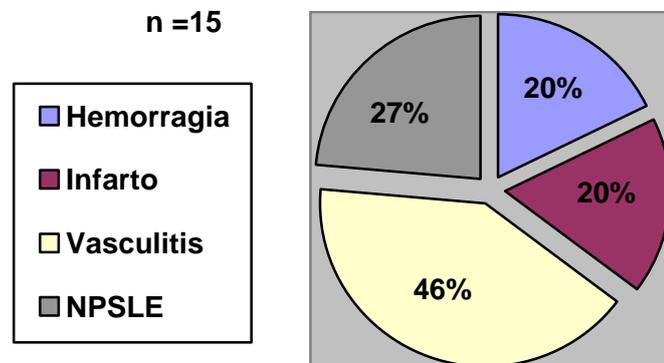
Epilepsia: Se observó vasculitis por estudio de neuroimagen en el 46% de los pacientes (7/15). En 4 pacientes (26%) no hubo evidencia laboratorial ni de neuroimagen de la causa de las manifestaciones neuropsiquiátricas iniciando manejo con esteroide. 6 pacientes presentaron enfermedad cerebrovascular, 3 de tipo hemorrágico y tres isquémico, dos de éstos últimos además con datos de vasculitis. Uno de estos pacientes con EVC hemorrágico presentó además una meningitis aséptica. Siete pacientes (46%) evolucionaron

a una epilepsia de difícil control (más de un medicamento con más de una crisis al mes), mientras que en el 33% (5/15) se logró un control de las crisis en los primeros seis meses de tratamiento. En 3 pacientes (20%), se logró suspender el antiepiléptico. (Figura 10).

FIGURA 10. Etiología de las crisis únicas y de la epilepsia en pacientes pediátricos con LES del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



ETIOLOGIA DE CRISIS UNICAS



ETIOLOGIA DE EPILEPSIA

Mortalidad:

De los 93 pacientes con LES fallecieron 15 (16%), 5 de estos pertenecen al universo de pacientes con crisis convulsivas (5.3%), 4 de ellos con epilepsia y uno con crisis única. Las causas de la muerte fueron sepsis por hongos en dos casos, hemorragia pulmonar y hemorragia cerebral con síndrome de hipertensión intracraneal. Los dos pacientes que presentaron estado epiléptico fallecieron considerandolo secundario a proceso infeccioso micótico en ambos casos.

DISCUSIÓN

La frecuencia de síndromes neuropsiquiátricos asociados a LES (NPSLE) en nuestro estudio fue de 45.1%, este resultado está dentro del amplio rango señalado por la literatura que va desde el 20 hasta el 90% ^(3,9,11,20). En los últimos estudios en donde se estandariza la clasificación de la ACR para los NPSLE (1999) la frecuencia aumenta al 80 a 90%, apuntando como la manifestación más frecuente la disfunción cognitiva, seguida de la cefalea y los trastornos del estado de ánimo ⁽²⁰⁾. Considerando que nuestro estudio es retrospectivo y no se realizan de manera rutinaria pruebas neuropsicológicas para evaluar estas manifestaciones probablemente estemos subregistrando algunos NPSLE: aunque comparando con estadística de nuestro hospital nuestra frecuencia de NPSLE fue mayor que la del estudio de la Dra. Mota Carriedo (25%) y que la del Dr. Vega Flores (14,8%) coincidiendo con este autor en que la principal manifestación neuropsiquiátrica en nuestro hospital son las crisis convulsivas ^(21,22).

Existen varios estudios en la literatura que señalan la complejidad del involucro del sistema nervioso en el LES por su amplia gama de presentación tanto a nivel de sistema nervioso central como periférico; y por su patogenia aún en estudio ya que pueden observarse manifestaciones neuropsiquiátricas en ausencia de actividad lúpica ^(1,3,4); sin embargo en todos estos estudios sólo se hace referencia a la frecuencia de crisis convulsivas sin especificar el riesgo de recurrencia, el tipo, su etiología, así como las características electroencefalográficas y recomendaciones terapéuticas. Sólo el estudio de Appenzeller y cols así como el de Mikdashi hacen referencia a estos puntos por lo que serán tomados como referencia y comparación con nuestro estudio aunque dichas series fueron realizados en pacientes adultos con LES ^(14,22)

Crisis convulsivas en LES

De los 93 pacientes con LES que cumplieron con los criterios de inclusión, se presentaron crisis convulsivas en 29% (27/93), frecuencia mayor de lo observado en el estudio de Appenzeller y cols (17%). Se observaron en 12.9% (12/93) crisis únicas, que corresponden al 46% de los pacientes con crisis convulsivas (12/27) casi la mitad de los pacientes que se observan en otras series ⁽¹⁴⁾. En cuanto a la epilepsia se observó en el 16.1% (15/93), representando el 56% del total de pacientes con crisis epilépticas (15/27) significativamente mayor de lo observado en otras series (11,7%) ⁽¹⁴⁾. Las crisis convulsivas se presentaron como debut del LES en el 7,5% (7/93), correspondiendo al 25.9% respecto al universo de los pacientes con crisis convulsivas (7/27), menor a lo observado en otras series (31.7%) ⁽¹⁴⁾. El motivo de que en nuestro medio se presenten con mayor frecuencia

las crisis convulsivas y en especial la epilepsia en los pacientes con LES quizá sea debido a la limitación para tener un adecuado apego al tratamiento y así controlar la actividad de la enfermedad en forma óptima y su compromiso multisistémico en especial el trastorno renal ya que las alteraciones hidroelectrolíticas, la uremia y la hipertensión pueden ser causa de crisis convulsivas en ausencia de actividad lúpica.

El tiempo entre el diagnóstico de LES y la aparición de crisis convulsivas tuvo una media de 9,8 meses (mínima 1- máxima 72 meses) que corresponde con lo referido en la literatura acerca de que un 63% de los pacientes presentará manifestaciones neuropsiquiátricas en el primer año posterior al diagnóstico de LES ⁽⁴⁾

Tipo de crisis

En cuanto al tipo de crisis las parciales secundariamente generalizadas fueron las más frecuentes (33%), seguidas de las crisis tónico-clónicas generalizadas (29%) y en menor frecuencia las mixtas, parciales complejas y parciales simples discrepando con la literatura la cual reporta que las generalizadas son las más comunes ^(1, 20)

Electroencefalograma

Los hallazgos EEG coinciden con lo referido por otros autores en donde casi el 100% de los pacientes con crisis única tienen registros interictales normales. En nuestro estudio el 67% de los EEG fué normal, el 33% disfuncional y no se observó actividad epiléptica. Mientras que en los pacientes con epilepsia sólo se encontró un 7% de EEG normales, con 66% de disfunción generalizada en ocasiones hemisférica y en un 20% con actividad epiléptica focal; sin embargo lo referido por Appenzeller y cols. de observar anomalías epileptiformes en región temporal en las crisis recurrentes no se observó ⁽¹⁴⁾.

Neuroimagen

La TAC de cráneo se les realizó a 11 de los 12 pacientes con crisis única siendo normal en el 58%, con atrofia corticosubcortical en 3 y sólo en uno hemorragia intracraneal. La IRM sólo se realizó en 3 pacientes de este grupo encontrándola normal en un paciente y en el otro vasculitis por lo que se inició manejo con esteroide. Como sabemos la IRM es más específica que la TAC para el diagnóstico de los NPSLE, en el caso de nuestros pacientes se les realizó angiografía encontrando el 40% datos de vasculitis, en el resto se demostró enfermedad vascular isquémica y en un menor número de casos hemorrágico; sólo en un paciente la IRM fue normal. En 7 pacientes se les realizó SPECT por ser un recurso anteriormente disponible en el hospital, demostrando en 100% hipoperfusión en

diferentes áreas sin embargo a 2 pacientes no se les realizó IRM simultánea y como ya es conocido el SPECT por si sólo no tiene utilidad en el diagnóstico de NPSLE.

Etiología

Respecto a la causa de las crisis, el factor que se presentó con mayor frecuencia fueron los trastornos hidroelectrolíticos y la hipertensión arterial, observándose sólo en un caso vasculitis; a diferencia del grupo de epilepsia en donde el hallazgo más común en el 46% de los casos, fueron las lesiones en IRM que sugieren enfermedad de pequeño vaso (múltiples hiperintensidades corticales) así como zonas de arrosamiento en la angi resonancia interpretadas como vasculitis aunque se sabe que la verdadera vasculitis en el LES es rara y más bien se trata de una vasculopatía ^(5,13). La enfermedad cerebrovascular tanto hemorrágica como isquémica también representa un factor importante observándose en este estudio en un 20% para cada uno respectivamente. En otras series los anticuerpos antifosfolípidos se relacionan de manera directa con el infarto y las crisis epilépticas sobre todo al inicio de la enfermedad ^(4,14,22). En la serie de Appenzeller y cols en los 7 pacientes que presentaron epilepsia se encontraban positivos estos anticuerpos en el 100% por lo que sugirieron que un paciente con anticuerpos antifosfolípidos y una crisis única se requería un seguimiento cuidadoso por el alto riesgo de crisis recurrentes ⁽¹⁴⁾. En nuestro estudio sólo 4 pacientes presentaron estos anticuerpos positivos no relacionándose a la presencia de crisis epilépticas ya que 2 de ellos presentaron crisis única y los otros dos ninguna manifestación neuropsiquiátrica.

Enfermedad renal y crisis convulsivas

En el estudio de Appenzeller y cols los pacientes con enfermedad renal y crisis epilépticas al inicio de la enfermedad tienen un mayor riesgo de presentar crisis sintomáticas agudas durante el seguimiento ⁽¹⁴⁾. En nuestro estudio 14 de los 15 pacientes con epilepsia y en 10 de los 12 pacientes con crisis única presentaron como criterio diagnóstico del LES enfermedad renal, lo que sugiere una relación entre ambas; sin embargo existen otros pacientes con enfermedad renal sin manifestaciones neuropsiquiátricas y además el trastorno renal como criterio de la ACR para LES fue el tercero en frecuencia en nuestro estudio; por lo que se requieren de estudios prospectivos para confirmarlo como un factor de riesgo.

Tratamiento

Respecto al tratamiento con fármacos antiepilépticos el DFH fué el más utilizado, en los pacientes con epilepsia se requirió de politerapia en el 73% de los casos evolucionando a una epilepsia de difícil control en un 46%. Sólo un paciente con crisis única no recibió antiepilépticos, en el resto de pacientes con crisis única se continuaron administrando incluso hasta por más de un año. En algunos estudios se sugiere que la mayoría de los pacientes con LES que se presentan con una primer crisis epiléptica no requerirán tratamiento con FAE ya que sólo el 1,3% tendrá crisis recurrentes no provocadas ⁽¹⁴⁾. Nuestro estudio es limitado para hacer esta recomendación sin embargo lo que se sugiere es el tratamiento del trastorno inflamatorio subyacente, corregir las anormalidades metabólicas o sistémicas y el empleo de antiepilépticos el cual no debe prolongarse innecesariamente. Los fármacos antiepilépticos como etosuccimida, carbamazepina y fenitoína, pueden producir un cuadro clínico similar al del LES, Los síntomas desaparecen al retirar el fármaco, aunque en algunas ocasiones es preciso utilizar corticoesteroides ⁽³⁾; sin embargo no hay una contraindicación formal para el uso de estos antiepilépticos en el LES.

Mortalidad

Por otra parte se presentaron 5 casos de fallecimiento en el grupo de los pacientes con crisis convulsivas (18,5%), todos ellos debidos a el compromiso multisistémico del LES así como complicaciones infecciosas y pulmonares, en un paciente la muerte fue secundaria a hipertensión intracraneal severa por hemorragia intracraneal. Dos pacientes presentaron estado epiléptico uno como debut de la enfermedad y otro dentro del transcurso del LES ambos falleciendo por complicaciones infecciosas,

CONCLUSIONES

1. Las crisis convulsivas en esta serie se observaron en una tercera parte de los pacientes, casi el doble de las observadas por otros autores.
2. Cerca de la mitad de estos pacientes presentaron crisis única (no epilépticas) el resto fueron pacientes que desarrollaron epilepsia siendo su frecuencia también mayor que otros estudios.
3. El tipo de crisis mas frecuente fueron las parciales secundariamente generalizadas seguidas por las tónico clónicas generalizadas.
4. La mitad de los pacientes con crisis epilépticas presentaron vasculitis y esta podría ser el origen de las crisis.
5. La mayoría de los pacientes con epilepsia presentaron EEG alterado, mientras que pacientes con crisis únicas solo estuvo alterado en el 33%.
6. Las crisis (epilépticas y no epilépticas) se presentaron como debut del LES en el 8% de los pacientes, un caso con estado epiléptico.
7. Las diferencias en la frecuencia de la epilepsia en esta serie con respecto a otras son importantes y pueden deberse a dificultades para el acceso al tratamiento así como el apego al mismo observando por consecuente más complicaciones de la enfermedad que secundariamente son causantes de crisis convulsivas o epilepsia y no necesariamente el LES como única etiología de estas crisis.
8. Se sugiere el tratamiento del trastorno inflamatorio subyacente y no prolongar innecesariamente el empleo de antiepilépticos.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NO. EXPEDIENTE _____ Dx Neurolupus _____ No _____
SEXO _____
F.NACIMIENTO _____
DX LES _____

CRITERIOS DX

- 1 Eritema malar
- 2 Lupus discoide
- 3 Fotosensibilidad
- 4 Ulceras Orales
- 5 Artritis no erosiva
- 6 Serositis
- 7 Trastorno renal
- 8 T neurológico (crisis o psicosis)
- 9 Trastorno hematológicos
- 10 Trastornos inmunológicos
- 11 ANA (+)

INMUNOLOGICO

ANA
ANTI DNA
ANTIFOSFOLIPIDOS
ANTICARDIOLIPINAS
ANTICOAGULANTE LUPICO
OTRO

Crisis Unica
Epilepsia
Estado epiléptico
Antiepiléptico

Control en menos de 6m
Difícil control
Suspensión de antiepiléptico

TAC
IRM
EEG
SPECT
Valoración por Psiquiatría
Dx
Otros medicamentos

CAUSA DE DEFUNCION

MANIFESTACION NEUROLOGICA

- 1 Meningitis aséptica
- 2 EVC
- 3 Sx desmielinizante
- 4 Cefalea
- 5 Trast del Movimiento
- 6 Mielopatía
- 7 Crisis convulsivas
- 8 Estado confusional
- 9 T. de ansiedad
- 10 Disfunción cognoscitiva
- 11 T.edo ánimo
- 12 Psicosis
- 13 PRD (SGB)
- 14 Trast autonómicos
- 15 Mononeuropatía
- 16 Miastenia Gravis
- 17 Neuropatía craneal
- 18 Plexopatía
- 19 Polineuropatía
- 0 Ninguna

Tipo crisis

Parcial simple
Parcial compleja
Parcial sec gral
Generalizada

Causa

Deseq Hidroelect
Hipertensión
Hemorragia cerebral
Infarto
Vasculitis
Neuroinfección
Neurolupus

BIBLIOGRAFIA

1. Ashwal S., Schneider S., **Complicaciones neurológicas de las afecciones vasculíticas de la infancia** en: Swaiman KF, Neurología Pediátrica, Madrid, Mosby, 2002.
2. Cassidy JT, **Textbook of Pediatric Rheumatology**, Saunders, Philadelphia, 1995, pág 260-322
3. Pineda M., **Afectación neurológica en las enfermedades reumáticas y vasculitis de la infancia**, Rev Neurol 2002;35 (3): 290-296
4. Rodríguez Valdés R., Aguilar-Fabré L., Garcell-Ricardo J., Alvarez Amador A., Caraballo Pupo M., **Análisis espectral del electroencefalograma en niños con lupus eritematoso sistémico**, Rev Neurol 2005; 40(5): 265-268.
5. Montes J., Valencia Flores M, Campos RM et al., **Alteraciones cognitivas en pacientes con lupus eritematoso generalizado**, Rev Mex Neuroci 2004; 5(2):141-145
6. Campello J, Almárcegui C, Velilla J, Hortells JK, Oliveros A, **Neuropatía periférica en el lupus eritematoso sistémico**, Rev Neurol 2001;33:27-30
7. Wilmer L, Sibbit J, Sibbit R, Brooks W, **Neuroimaging in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus**, Arthritis & Rheumatism 1999; 42: 2026-2038.
8. Flores Alvarado DE, Esquivel Valerio JA, Galarza Delgado DA, Garza Elizondo A., **Causas de muerte en lupus eritematoso sistémico. Un análisis retrospectivo de autopsias y revisión de la literatura**, Medicina Universitaria 1998; 1(1);1-6
9. Steinlin M., Blaser SI., Gilday DL, Eddy AA., Logan WJ., Laxer RM., Silverman ED., **Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus**, Pediatric Neurology 1995;(13): 191-197
10. ACR Ad Hoc Committee On Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, **The American College Of Rheumatology Nomenclature And Case Definitions For Neuropsychiatric Lupus Syndromes**, Arthritis & Rheumatism 1999; 42(4):599-608
11. Sang-Cheol, **The ACR classification of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: how this helps in diagnosis and treatment.**[Report] APLAR Journal of Rheumatology 2003; 6(2):188-191
12. Forret K, Scherer C, Klein M, Duc M., **Magnetic resonance imaging in lupic chorea**, Rev Neurol 1992; 148 (5):583-4
13. Lampropoulos CE, Koutroumanidis M, Reynolds P et al, **Electroencephalography in the Assessment of Neuropsychiatric Manifestations in Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus**, Arthritis & Rheumatism 2005; 52:841-846.

14. Appenzeller S., Cendes F., Costallat L, **Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus**, *Neurology* 2004 ; 63 : 1808-1812
15. Appenzeller S, **Neurolupus**, *Arch Neurol* 2006; 63(3): 458-60
16. Sánchez Caballero FM., Marengo JL., Sánchez Bursón J., Rejón E., Aguilera JM., Jiménez MD., **Infarto cerebral en el Lupus eritematoso sistémico**, *Rev Neurol* 1999;29:985-90.
17. Zonana NA, Rodríguez GL, Jiménez BF, et al, **Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana**. *Salud Pública Mex* 2002;44:213-218
18. Kato T, Shiratori K, Kobashigawa T, Hidaka Y, **Systemic Lupus Erythematosus with Organic Brain Síndrome: serial electroencephalograms accurately evaluate therapeutic efficacy**, *Internal Medicine* 2006; 45: 363-67
19. Petri M., **Review of Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus**, *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 245-54
20. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG et.al., **Neuropsychiatric syndromes in lupus Prevalence using standardized definitions** *Neurology* 2002;58:1214–1220
21. Mota Carriedo ML; **Manifestaciones Neuropsiquiátricas en Lupus eritematoso Generalizado en la infancia**, Tesis de posgrado, Hospital infantil d e México Federico Gómez, UNAM, 2000
22. Vega Flores L, **Alteraciones neurológicas en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez**, Tesis de Posgrado, Hospital Infantil de México Federico Gómez, UNAM; 2004.
23. Faugier Fuentes E, Maldonado Velásquez R, Carreño Manjarrez P. Cervera Silva Gamboa Marrufo J., **Frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez**, *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 488 – 503
24. Mikdashi J, Krumholz A, Handewerger B, **Factors at diagnosis predict subsequent ocurrence of seizures in systemic lupus erythematosus**, *Neurology* 2005; 64: 2102-2107
25. Benseler SM., Silverman ED., **Systemic Lupus Erythematosus**, *Pediatr CLin N Am* 2005; 52:443-467
26. Ward MM, Pyun E. **Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long term follow up of an inception cohort**. *Arthritis Rheum* 1995;38 (10): 1492-9
27. Engel J, **Report of the ILAE Classification Core Group**. *Epilepsia* 2006; 47:1558-1568.

28. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.** *Epilepsia* 1981;22:489-501.
29. Glanz Bl., Laoprasert P, Schur PH., Robertson-Thompson A, Khoshbia S., **Lateralized EEG findings in patients with neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus.** *Clin Electroencephalogr* 2001; 32:14-9
30. Navarrete MG, Brey RL, **Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus,** *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 473-48
31. Romero López J., Moreno Carretero MJ, Escriche Jaime D., **Neurological presentation of systemic lupus erythematosus,** *Rev Neurol* 1996;24(134): 1276-8
32. Jennings JE, **Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance.** *Neuroradiology* 2004; 46(1): 15-21
33. Kirshnan E., **Stroke subtypes among young patients with systemic Lupus erythematosus,** *The American Journal of medicine* 2005; 118: 1415e1-1415e7.
34. Faugier Fuentes E, Maldonado Velásquez R, Carreño Manjarrez P. Cervera Silva Gamboa Marrufo J., **Frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez,** *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 488 – 503
35. Mutoh K., Hidaka Y., Hirose Y., Kimura M., **Possible induction of systemic lupus erythematosus by zonisamide,** *Pediatr Neurol* 2001; 25: 340-343.
36. Hermosillo D, Robin LB., **Diagnosis and management of patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE).** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:229-44