

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TRATAMIENTO MENSUAL ENDOVENOSO DE CICLOFOSFAMIDA VS
METILPREDNISOLONA EN LA AFECCION NEUROLOGICA DEL LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO COMO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

REALIZADA POR LA

DRA. MARIA DE JESUS HERVER CABRERA.

ASESOR DE TESIS: DRA. LEONOR BARILE FABRIS

MEXICO, DF.

1998.

RESUMEN:



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.

TRATAMIENTO MENSUAL ENDOVENOSO DE CICLOFOSFAMIDA VS METILPREDNISOLONA EN LA AFECCION NEUROLOGICA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

OBJETIVO:

DETERMINAR LA EFECTIVIDAD DE LA CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA MENSUAL COMPARADA CON METILPREDNISOLONA MENSUAL EN LA AFECCION NEUROLOGICA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

MATERIAL Y METODOS:

Realizamos un ensayo clínico controlado, abierto; 34 pacientes con diagnóstico de lupus y manifestaciones neurológicas mayores fueron incluidos, se asignaron aleatoriamente a recibir Ciclofosfamida (1 gr/m² sc) y/o Metilprednisolona 3 grs. intravenoso mensualmente durante ocho meses.

RESULTADOS:

La manifestación neurológica mas observada fueron las crisis convulsivas (47%) y neuritis óptica (20%).

Se evaluó la respuesta a tratamiento como mejoría, deterioro y estabilización. Encontrando que 12 pacientes (50%) en el grupo de Ciclofosfamida presentaron mejoría, 33% se estabilizaron y 16% se deterioraron en comparación con el grupo que recibió Metilprednisolona en el cual solo el 20% mejoraron, 30% se estabilizaron y 50% presentaron deterioro.

CONCLUSION:

La ciclofosfamida es más eficaz que la Metilprednisolona en el tratamiento de la afección neurológica del LES.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico (LES).

Ciclofosfamida (CMF), Metilprednisolona (MPT)

SUMMARY.

MONTHLY TREATMENT ENDOVENESE OF CYCLOPHOSPHAMIDE VS METILPREDNISOLONE IN THE NEUROLOGY DISEASE OF SYSTEMIC ERITHEMATOSUS LUPUS.

OBJETIVE.

DETERMINE THE EFFECTIVITY OF MONTHLY ENDOVENOSE CYCLOPHOSPHAMIDE COMPARED WITH MONTHLY METILPREDNISOLONE IN THE NEUROLOGIC DISEASE OF SLE

MATERIAL AND METHODS

WE REALIZED CLINICAL ENSAYE CONTROLATE, OPEN; 34 PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF LUPUS AND NEUROLOGIC MAJORS AFFECTION, RANDOMIZED ASSIGNED TO RECIBED CYCLOPHOSPHAMIDE 1 GR./M² CS AND/ OR METLPREDNISOLONE 3 GR. MONTHLY ENDOVENOSE DURING MONTH EIGHT.

OUTCOMES

THE NEUROLOGIC DISEASE MORE OBSERVED ARE ZEISURES 47% AND OPTIC NEURITIS 20%

WE EVALUED TO RESPONSE TO TREATMENT WITH TO IMPROVE, DETERIOR AND STABILIZATION; WE OUTCOMES SHOWS 12 PATIENTS (50%) IN THE CICLOPHOSPHAMIDE GROUP PRESENTED TO IMPROVE, 33% STABILIZATION 16% DETERIOR, IN COMPARATION WITH THE METLPREDNISOLONE GROUP WE SHOWN ONLY 20% TO IMPROVE, 30% STABILITATION AND 50% DETERIOR.

CONCLUTION

THE CYCLOPHOSPHAMIDE IS BETTER OF METILPREDNISOLONE IN THE TREATMENT IN THE NEUROLOGIC DISEASE OF SLE.

KEY WORDS: SYSTEMIC ERITHEMATOUS LUPUS
CICLPHOSPHAMIDE, METILPREDNISOLONE.

INDICE

TEMA	PAGINA
TITULO	1
RESUMEN	2
INDICE	3
INTRODUCCION	4
MATERIAL Y METODOS	9
ANALISIS ESTADISTICO	10
RESULTADOS	11
CONCLUSIONES	12
DISCUSIONES	13
BIBLIOGRAFIA	14
TABLAS	17



IMSS
SEGURIDAD SOCIAL
CENTRO MEDICO
"LA RAZA"
BIBLIOTECA
H ESPECIALIDADES

RESUMEN:

TRATAMIENTO MENSUAL ENDOVENOSO DE CICLOFOSFAMIDA VS METILPREDNISOLONA EN LA AFECCION NEUROLOGICA DEL LUPUS ERITEMATOSO - SISTEMICO.

OBJETIVO:

DETERMINAR LA EFECTIVIDAD DE LA CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA MENSUAL COMPARADA CON METILPREDNISOLONA MENSUAL EN LA AFECCION NEUROLOGICA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

MATERIAL Y METODOS:

Realizamos un ensayo clínico controlado, abierto; 34 pacientes con diagnóstico de lupus y manifestaciones neurológicas mayores fueron incluidos, se asignaron aleatoriamente a recibir - ciclofosfamida (1 gr/m² sc) y/o metilprednisolona 3 grs intravenoso mensualmente durante ocho meses.

RESULTADOS:

La manifestación neurológica mas observada fueron las crisis convulsivas (47%) y neuritis óptica (20%).

Se evaluó la respuesta a tratamiento como mejoría, deterioro y estabilización. encontrando que 12 pacientes (50%) en el grupo de ciclofosfamida presentaron mejoría, 33% se estabilizaron y 16% se deterioraron en comparación con el grupo que recibió metilprednisolona en el cual sólo el 20% mejoraron, 30% se estabilizaron y 50% presentaron deterioro.

CONCLUSION:

La ciclofosfamida es más eficaz que la metilprednisolona en el tratamiento de la afección neurológica del LES.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico (LES)
ciclofosfamida (CFM), Metilprednisolona (MTP)

SUMMARY.

MONTHLY TREATMENT ENDOVENOSE OF CYCLOPHOSPHAMIDE VS METILPREDNISOLONE IN THE NEUROLOGY DISEASE OF SYSTEMIC ERITHEMATOSUS LUPUS.

OBJETIVE.

DETERMINE THE EFFECTIVITY OF MONTHLY ENDOVENOSE CYCLOPHOSPHAMIDE COMPARED WITH MONTHLY METILPREDNISOLONE IN THE NEUROLOGIC DISEASE OF SLE.

MATERIAL Y METODOS

WE REALIZED CLINICAL ENSAYE CONTROLATE, OPEN; 34 PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF LUPUS AND NEUROLOGIC MAJORS AFFECTION, RANDOMIZED ASSIGNED TO RECIBED CYCLOPHOSPHAMIDE 1 GR/M² CS AND/OR METILPREDNISOLONE 3 GR MONTHLY ENDOVENOSE DURING MONTH EIGHT.

OUTCOMES

THE NEUROLOGIC DISEASE MORE OBSERVED ARE SEIZURES 47% AND OPTIC NEURITIS 20%.

WE EVALUED TO RESPONSE TO TREATMENT WITH TO IMPROVE, DETERIOR AND STABILIZATION; WE OUTCOMES SHOWN 12 PATIENTS (50%) IN THE CYCLOPHOSPHAMIDE GROUP PRESENTED TO IMPROVE, 33% STABILIZATION 16% DETERIOR, IN COMPARATION WITH THE METILPREDNISOLONE GROUP WE SHOWN ONLY 20% TO IMPROVE, 30% STABILITATION AND 50% DETERIOR.

CONCLUSION

THE CYCLOPHOSPHAMIDE IS BETTER OF METILPREDNISOLONE IN THE TREATMENT IN THE NEUROLOGIC DISEASE OF SLE.

KEY WORDS: SYSTEMIC ERITHEMATOSUS LUPUS
CICLOPHOSPHAMIDE, METILPREDNISOLONE.

ANTECEDENTES

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad, compleja sistémica de etiología desconocida en la que se produce lesión tisular citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejo que se asocia con disfunción del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP). (1-3)

Por siglos el LES fue considerado solamente una condición crónica de la piel, fue hasta 1872 que Moriz Kaposi enfatizó la naturaleza sistémica de la enfermedad reportando el primer paciente con LES y anormalidades del SNC. (4)

A pesar que desde hace cien años se reportó el primer caso de LES con manifestaciones neurológicas, la etiología, pruebas diagnósticas y tratamiento óptimo de esta complicación no están bien establecidos. (4-5)

La disfunción neurológica de pacientes con LES ha sido considerada un signo clínico ominoso y causa directa de mortalidad. La incidencia observada de participación neurológica varía de 13 a 50%, con una mortalidad de 7 a 13%. (6-7)

La etiopatogenia se desconoce y se han implicado diversos mecanismos tales como:

- Formación de complejos inmunes in situ
- Autoanticuerpos contra células cerebrales
- Vasculitis
- Activación de células inflamatorias por anafilotoxinas derivadas del complemento (C3-C5a).
- Niveles elevados de interferón alfa e interleucina 6. (8-9)

La diversidad clínica en la presentación neurológica del LES ha sido el mayor obstáculo para desarrollar los criterios de clasificación para el LES neurológico y los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el diagnóstico de LES solamente incluyen crisis convulsivas y psicosis como manifestaciones neurológicas. (9-10)

Los síntomas neurológicos son comunes en pacientes con LES y pueden ser divididos en eventos primarios, los cuales resultan directamente de mediadores inmunes o anticuerpos contra componentes del SNC; y eventos secundarios, los cuales resultan de enfermedad en otros órganos, complicaciones del tratamiento o ambos.

Los eventos neurológicos primarios generalmente ocurren en presencia de cuadro clínico o evidencia serológica de LES activo. (1- 11)

Todas las partes del sistema nervioso (central, periférico o autónomo) pueden ser involucradas y los pacientes pueden presentar síntomas difusos, focales o combinados, tales como:

- DISFUNCION CEREBRAL DIFUSA
- DISFUNCION CEREBRAL FOCAL
- ALTERACIONES DEL MOVIMIENTO
- NEUROPATIA PERIFERICA
- NEUROPATIA AUTONOMICA
- OTROS.

Para establecer el diagnóstico de esta patología se ha empleado diversos estudios de laboratorio y gabinete; de los cuales el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) es uno de los que mas datos proporciona a través de la elevación de la celularidad, aumento del nivel de proteínas y disminución de la glucosa. Además ayuda a excluir infecciones que involucran el cerebro (meningitis aguda o crónica). Se ha informado la elevación intratecal de IgM, IgG ó IgA y presencia de bandas oligoclonales. (11 – 12)

Las técnicas diagnósticas sensibles tales como electroencefalografía (EEG) y tomografía axial computada cerebral con emisión de fotón simple pueden facilitar el diagnóstico. En pacientes con afección severa la resonancia magnética (IRM) es empleada para identificar la localización anatómica de las lesiones, observadas como pequeñas o grandes lesiones hiperintensas en la sustancia cortical y en la profundidad de la materia blanca e hiperintensidades en los bordes de los ventrículos laterales, pero el diagnóstico específico es limitado (13 -16)

El pronóstico y tratamiento del LES neurológico es controvertido, algunos autores comentan que muchas manifestaciones pueden ser transitorias con resultados favorables otros concluyen que la enfermedad neurológica per se es un signo de mal pronóstico. (6)

El tratamiento es empírico y va a depender de la presentación clínica y etiología sospechada. Los pacientes con manifestaciones difusas tales como cefalea, depresión, psicosis y crisis convulsivas aisladas pueden necesitar manejo solamente con analgésicos, psicotrópicos, apoyo psicológico y anticomiciales. Los pacientes con LES mas severo pueden beneficiarse con terapia a base de inmunosupresores. (17)

Los glucocorticoides son hormonas pleotróficas que a dosis farmacológicas previene o suprimen la inflamación y otros procesos mediados inmunológicamente. El mecanismo de acción a nivel celular implica: a) inhibición del acceso de los leucocitos a los sitios de inflamación; b) interferencia con las funciones de los leucocitos, células endoteliales y fibroblastos y c) supresión de la producción y los efectos de factores humorales que están involucrados en la respuesta inflamatoria. La dosis de esteroides no está bien establecida y va desde 60mg diarios de prednisona diarios, hasta pulsos de Metilprednisolona intravenosos de 1 gr diario por 1 a 5 días en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva. (18 – 19)

Dentro de las complicaciones observadas comúnmente se encuentran el síndrome de Cushing, infecciones, úlcera péptica, aterosclerosis, complicaciones esqueléticas y diabetes secundaria. (29)

Bennet y Dubois en la década de los 70's recomendaron el uso de esteroides a altas dosis, sin embargo Sergent y colaboradores en estudios realizados posteriormente comentan no haber encontrado evidencia de beneficio completo a altas dosis. (21 – 22)

La Ciclofosfamida es otro fármaco que se ha empleado en el manejo de una gran variedad de manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. Esta es una potente droga

inmunosupresora y citostática utilizada en diversas patologías que incluyen enfermedades inflamatorias de etiología incierta. (23)

La terapia de Ciclofosfamida intravenosa en el LES se asocia a la reducción en el número de linfocitos B y T circulantes, supresión de T 11 (CD 2) y supresión en la producción de autoanticuerpos.

La eficacia ha sido evaluada más ampliamente en pacientes con nefritis lúpica, en la prevención del daño renal. También ha sido estudiada la combinación de bolos intravenosos de Metilprednisolona con Ciclofosfamida. La dosis mensual administrada varía de 0.5 a 1.0 gr/m² de sc. (23 – 25)

Las complicaciones inmediatas del tratamiento incluyen náuseas, vómitos y fatiga entre el primer y tercer día después del tratamiento, diarrea y alopecia tienden a ocurrir en pacientes con leucopenia severa; falla orgánica manifestada por amenorrea sostenida o permanente en relación a la dosis y la edad de los pacientes, en 50 a 70% de ellas. (25) Se han reportado casos de anafilaxia después de la infusión así como cistitis hemorrágica, esta última se presenta cuando la dosis acumulativa es mayor de 30 grs. (26)

La mayoría de los pacientes tratados con Ciclofosfamida reportados en la literatura son casos de mielitis transversa que han mostrado recuperación parcial o total de la función neurológica después del tratamiento (25)

Mc Cune y colaboradores en 1988 manejaron tres pacientes con enfermedad activa del SNC reportando que los pulsos de Ciclofosfamida controlan la producción de autoanticuerpos sin inducir una respuesta global de la circulación de linfocitos B. (27)

Boumpas y colaboradores reportaron mejoría clínica del daño neurológico en un paciente con LES y mielitis transversa después del tratamiento con pulsos de Metilprednisolona y Ciclofosfamida. (28)

Von Feldt y colaboradores en 1991, utilizaron Ciclofosfamida en el tratamiento de LES neuropsiquiátrico en 12 pacientes con dosis de 500mg a 1 gr/m² SC en ciclos de 3 a 6 semanas obteniéndose buenos resultados. (29)

Barile y Lavalle en 1992 reportaron el resultado de 7 pacientes con LES y mielitis transversa tratados con pulsos de Metilprednisolona para el episodio agudo seguido de pulsos de Ciclofosfamida durante 6 meses, encontrándose recuperación parcial o total de esfínteres y mejoría para caminar. (30)

Neuwelt y colaboradores en 1992 realizaron un estudio retrospectivo en 31 pacientes con LES neuropsiquiátrico, dividiéndolos en tres grupos basándose en la respuesta a Ciclofosfamida. El primer grupo o de mejoría clínica correlacionada con estabilización de los estudios de electrodiagnóstico y clínica del déficit neurológico; el segundo grupo o de estabilización en el cual no se presentaron nuevas anormalidades clínicas o por imagen pero hubo empeoramiento de las anormalidades previas. El tercer grupo con deterioro progresivo de la enfermedad a pesar del tratamiento con Ciclofosfamida. Ellos determinaron que después del tratamiento con Ciclofosfamida intravenosa, mejoran sustancialmente el déficit neuropsiquiátrico en 61%, se estabilizan 29% y hay deterioro progresivo en 10%. (31%).

Sin embargo estos estudios no son concluyentes ya que solamente han sido reportes e series de casos los cuales no han sido aleatorizados ni comparativos. Klippel a enfatizado que se deben realizar estudios aleatorios para documentarla eficacia de la Ciclofosfamida intravenosa en el lupus neuropsiquiátrico.

MATERIAL Y METODOS

En el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, servicios de Reumatología y Medicina Interna, se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorio (tratamiento habitual).

En un periodo comprendido entre 1995 y 1998, en pacientes con diagnóstico de LES con afección orgánica a nivel del sistema nervioso central (mielitis transversa, neuritis óptica, crisis convulsivas, monoparesias y coma).

El diagnóstico de LES neurológico se realizó por exclusión de causas secundarias que dieran manifestaciones neurológicas tales como: infección, uremia, encefalopatía hipertensiva, otras encefalopatías metabólicas. Catalogándose como diagnóstico de LES neurológico cuatro de las siguientes manifestaciones: manifestaciones neurológicas, diagnóstico de LES activo, LCR con pleocitosis y/o hipogluorraquia y/o AAN positivos, AAN plasmáticos positivos, cambios en TAC o IRM, linfopenia periférica.

Criterios de selección: todos los pacientes cumplieron con los criterios de clasificación de LES del ACR . se incluyeron pacientes con manifestaciones mayores de actividad a nivel de SNC, ambos sexos, mayores de 16 años, que aceptaran participar en el estudio dando su consentimiento por escrito. No se incluyeron pacientes con encefalopatía por otras causas diferentes al LES, hipersensibilidad conocida al fármaco, hipertensión arterial mayor de 170/95 en mas de tres ocasiones y sin respuesta a tratamiento antihipertensivo, hiperglucemia mayor de 200 mg. en dos o mas ocasiones. Falta de adherencia terapéutica y que no desearan participar en el estudio.

Una vez cubiertos los criterios de selección al estudio, a todos los pacientes se les administró tres dosis de Metilprednisolona (1 gr al día durante tres días) y posteriormente se aleatorizaron a grupos de Ciclofosfamida con dosis de 1 gr/m² SC y grupo de Metilprednisolona con dosis de 1gr al día por tres días, ambos medicamentos se administraron por vía endovenosa cada mes durante un periodo de ocho meses. El fármaco fue diluido en solución glucosada al 5%, 250 cc y se aplicó en infusión durante dos horas. Previo, durante y después de la administración del fármaco se monitorizaron los signos vitales.

A los pacientes que recibieron Ciclofosfamida, se les hidrató previamente con solución fisiológica al 0.9%, 500cc endovenoso. Se realizó control de laboratorio mensual

previo a la administración del pulso de biometría hemática completa, química sanguínea pruebas de función hepática, examen general de orina y cultivos (hemocultivo, urocultivo), exudado faringeo para descartar procesos infecciosos, leucopenia o falla hepática.

Se realizó una evaluación pre y otra postratamiento de la afección neurológica con TAC, IRM, EEG, EMG, campimetria y laboratorio completo así como estudio de LCR según el tipo de afección.

ANALISIS ESTADISTICO

Se compararon medias para variables dicotómicas mediante prueba exacta de Fisher y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se estudiaron 34 pacientes, 32 fueron mujeres (94%) y 2 varones (6%) con edad media de 35.0 (rango 17 – 53 años). Los pacientes tenían diagnóstico de lupus con un periodo de evolución de entre 20 años y 10 meses, las manifestaciones neurológicas se presentaron en el curso de la enfermedad. El tiempo de evolución de la afección neurológica tuvo una media de 1.7 años para el grupo de CFM y 2 años para el grupo de MTP. El Mex Sleday en ambos grupos tuvo una media de 17.5. 20% de los pacientes cursaban con SAAF secundario. Otros datos demográficos se presentan en la tabla I.

Nosotros encontramos que de los eventos neurológicos estudiados el más común fue la crisis convulsivas que se presentaron en 16 pacientes (47%), 7 presentaron neuritis óptica (20%), 6 monoparesia (17%), 5 mielitis transversa (14%). Tabla II

Todos los pacientes en la fase aguda de la enfermedad recibieron 1 gr de metilprednisolona (MTP) durante 3 días, posteriormente se aleatorizaron al grupo de Ciclofosfamida (CFM) y/o Metilprednisolona (MTP), 20 pacientes recibieron CFM a dosis de 1gr/m² SC (media 1.067 gr) durante 8 meses, 10 pacientes recibieron 3 grs de MTP mensual durante 8 meses.

Evaluamos la respuesta a tratamiento como mejoría, estabilización o deterioro; al comparar la respuesta en la población general encontramos que 12 pacientes tratados con CFM presentaron mejoría, 8 se estabilizaron y 4 se deterioraron en comparación con los que recibieron MTP 2 mejoraron, 3 se estabilizaron y 5 se deterioraron; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los grupos de mejoría y estabilización (p 0.10 y 0.5) respectivamente al compararlo con MTP, sin embargo en el apartado de deterioro si encontramos diferencia estadísticamente significativas al comparar ambos grupos de tratamiento con una p de 0.05. Tabla III.

DISCUSION

DE ACUERDO A ESTUDIOS PREVIAMENTE REPORTADOS COMO EL DE NEWELT EN 1992 QUE EVALUÓ RESPUESTA A CICLOFOSFAMIDA EN EL LES NEUROPSIQUIATRICO REPORTANDO 60% DE MEJORÍA, 30% DE ESTABILIZACIÓN Y 10% DE DETERIORO. EN NUESTRO ENSAYO CLINICO SE MUESTRA EVIDENCIA DE PORCENTAJES MUY SIMILARES, YA QUE NOSOTROS ENCONTRAMOS 50% DE MEJORIA, 33% DE ESTABILIZACIÓN Y 16% DE DETERIORO EN EL GRUPO DE METILPREDNISOLONA SOLO 20% MEJORARON, 30% SE ESTABILIZARON Y 50% SE DETERIORARON.

AL REALIZAR EL ANALISIS ESTADISTICO DE NUESTROS GRUPOS DE ESTUDIO, NO HUBO DIFERENCIAS ESTADISTICA SIGNIFICATIVA EN LOS GRUPOS DE MEJORIA Y ESTABILIZACIÓN AL COMPARAR CFM Y MTP. ELLO PUEDE OBEDECER A QUE EL GRUPO DE METILPREDNISOLONA NO TIENE CANTIDAD COMPARABLE EN PACIENTES (20 VS 10). SIN EMBARGO, HASTA EL MOMENTO EL ANALISIS MUESTRA QUE LA CICLOFOSFAMIDA TIENE MAYOR RESPUESTA EN PACIENTES CON AFECCIÓN NEUROLOGICA, ESPECIALMENTE EN LOS SUBGRUPOS DE MIELITIS TRANSVERSA Y MONOPARESIAS, PERO ESTO DEBERA SER CORROBORADO EN UN MAYOR NUMERO DE PACIENTES.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mills J. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. N.Engl. J. Med. 1994;330:1871-1877.
- 2.- Boumpas D, Austin H, Fessler B, Balow J, Klippel J, Lochshin M. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: EMERGING CONCEPTS. Ann Intern Med 1995;122:940-950.
- 3.- Futrell N, Schultz L, Millikan C. CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Neurology 1992;42:1649-1656.
- 4.- Smith D, Cyr M. THE HISTORY OF LUPUS ERYTHEMATOSUS. From Hippocrates to Osler. Rheum Dis Clin of NA. 1988;14:1-3
- 5.- West S. NEUROPSYCHIATRIC LUPUS: Rheuma Dis. Clin of NA. 1994;20:129-151.
- 6.- Sibley J, Olszynsky W, Docoteau E, Sundaram M. THE INCIDENCE AND PROGNOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. J. Rheumatol 1992;19:47-52
- 7.- Hanly J, Walsh N, Sangalang V. BRAIN PATHOLOGY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. J. Rheumatol 1992;19:732-41
- 8.- Neuwelt M. ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEUROPSYCHIATRIC LUPUS UNRAVELING THE MYSTERY. SLE 1995.1-7
- 9.- Singer J, Denburg J. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. The results of a consensus meeting. J Rheumatol. 1990;17:1397-1402
- 10.- Tan E, Cohen A, Fries J, Masi A, Mc Shane D, Rothfield N, et al. THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS; Arthritis and Rheumatism 1982;25:1271-1277
- 11.- West S, Emlen W, Wener M, Kotzin B. NEUROPSYCHIATRIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. A 10 year prospective study on the value of diagnostic tests. Am J Med. 1995;99:153-63.
- 12.- Guzmán J, Cardiel M, Salinas A, Alarcón Segovia. D. THE CONTRIBUTION OF RESTING HEART RATE AND ROUTINE BLOOD TEST TO THE CHEMICAL ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. J. Rheumatol 1994;21:1845-1848.

- 13.- Kovacs J, Urovitz, Gladman. THE USE OF SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTARIZED TOMOGRAPHY IN NEUROPSYCHIATRIC LUPUS ERYTHEMATOSUS A PILOT STUDY. J. Rheumatol 1995;22:1247-1253
- 14.- Stimmler M, Coletti P, Quismorio F. MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1993;22:335-349

- 15.- Jarek M, West S, Bajer M, Rak K. MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITHOUT A HISTORY OF NEUROPSYCHIATRIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arthritis & Rheumatism* 1994;37:1609-1613
- 16.- Moreno E, Carvallo A. CONSIDERACIONES GENERALES EN RELACION A LOS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN EL LUPUS ERYTHEMATOSUS SISTEMICO. *Reumatología* 1990;1:10-16
- 17.- Demburg J, Demburg M, Carbotte R, Sakic B, Szechtman H. NERVOUS SYSTEM LUPUS. Patogénesis and rationale for therapy. *Scand J Rheumatol* 1995;12:263-273
- 18.- Boumpas D, Chrousos G, Wilder R, Cupps T, Balow J. GLUCOCORTICOID THERAPY: Basic and clinical considerations. *Ann Int Med.* 1993;119:1198-1208
- 19.- Fauci A, Dale D, Balow J, GLUCOCORTICOID THERAPY: Mechanism of action and clinical considerations. *Ann Int Med.* 1976;84:304-315
- 20.- Axelrod L, GLUCOCORTICOID THERAPY. *Medicine* 1976;1:36-65
- 21.- Bennet R, Hudhes G, Bywaters E, Holt P. NEUROPSYCHIATRIC PROBLEMS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Br Med J* 1972;4:342
- 22.- Sargent J, Lockshin M, Klemper M, Jipsky B. CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am J Med.* 1975;58:644-654.
- 23.- Gerhwin E, Goetzl E, Steinberg A. CYCLOPHOSPHAMIDE: USE IN PRACTICE. *Ann Int Med* 1974;80:531-540
- 24.- Mc Cune J, Fox D. INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY OF SEVERE SLE. *Rheumatism Dis NA.* 1989;15:455-471
- 25.- Urowitz M. IS "AGGRESSIVE" THERAPY NECESSARY FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS? *Rheum Dis NA* 1993;19:263-270
- 26.- Klippel J, Golbus J, Zeldes W. CLINICAL AND IMMUNOLOGIC EFFECTS OF MONTHLY ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS

- CYCLOPHOSPHAMIDE IN SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. N Eng Med. 1988;318:1423
- 27.- Boumpas D, Austin H, Vaughn E. SEVERE LUPUS NEPHRITIS: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two different regimens of pulse cyclophosphamide. Lancet 1992;340:741-744
- 28.- Von Felt J, Ostrov B, Callegari P. THE USE OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF CNS LUPUS. (Abstracts). Arthritis Rheumatic 1991;43:s187
- 29.- Barile L, Lavallo C. TRANSVERSE MYELITIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS THE EFFECTS OF IV PULSE METHYLPREDNISOLONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF SEVERE NEUROPSYCHIATRIC SYSTEM LUPUS ERYTHEMATOSUS. J Rheumatol 1992;19:30-372
- 30.- Neuwelt M, Lacks S, Kaye B, Ellman J, Borestein D. ROLE OF INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF SEVERE NEUROPSYCHIATRIC SYSTEM LUPUS ERYTHEMATOSUS. Am J Med. 1995;98:32-41
- 31.- Geenberg R, et al. EPIDEMIOLOGIA MEDICA. El manual Moderno. 1ª Ed. México 1995 pp 212.
- 32.- Downie Healt R. METODOS ESTADISTICOS APLICADOS. Editorial Harla. 5ª Edición, México. 1993 pp 380.

CARACTERISTICAS POBLACION GENERAL

TABLA 1

CARACTERISTICAS	GRUPO CMF	GRUPO MTP
Número de pacientes	24	10
Edad	Media 37 Rango (17-53)	Media 38.2 Rango (29-46)
Sexo: Femenino masculino	23 (95%) 1 (5%)	9 (90%) 1 (10%)
Tiempo de evolución del LES	Rango 20 años - 10 meses	Rango 19 años – 10 meses
Tiempo de evolución de afección neurológica	1.7 años	2 años
MEX SLEDAY	Media 18	Media 17
SAAF secundario	5 (20%)	2 (20%)
No de pulsos	8	8
Dosis promedio	1.067 gr	3 grs

EVENTOS NEUROLÓGICOS

TABLA II

AFECCION	TOTAL %	CFM %	MTP %
Crisis convulsivas	16 (47%)	12 (50%)	4 (40%)
Neuritis óptica	7 (29%)	6 (25%)	1 (10%)
Mielitis Transversa	5 (14%)	3 (12.5%)	2 (20%)
Monoparesia	6 (17%)	3 (12.5%)	3 (30%)

POBLACION GENERAL

TABLA III

Tx.	Mejoría	Estabilización	Deterioro
CFM	12/24 (50%)	8/24 (33%)	4/24 (16%)
MTP	2/10 (20%)	3/10 (30%)	5/10 (50%)

P = 0.10

RESULTADOS

POBLACION GENERAL

TABLA IV

MEJORIA

TRATAMIENTO	MEJORIA	SIN MEJORIA	Valor de P
CFM	12	12	0.10
MTP	2	8	

ESTABILIZACION

TRATAMIENTO	ESTABILIZACION	SIN ESTABILIZACION	Valor de P
CFM	8	16	0.59
MTP	3	7	

DETERIORO

TRATAMIENTO	DETERIORO	SIN DETERIORO	Valor de P
CFM	4	20	0.05
MTP	5	5	