



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
IMSS**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HE CMNR
"ANTONIO FRAGA MOURET"
MEDICINA INTERNA**

**PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO
EN LOS PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA INTERNA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. ROSALES ZÁRATE MINERVA YOLANDA.**

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE ALFREDO ALFARO MEJÍA.



MÉXICO, D. F. 2008



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.

JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA

DR. OLGA LIDIA VERA LASTRA
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA

DRA. MINERVA YOLANDA ROSALES ZÁRATE
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA

No. R-2008-3501-6

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXOS.....	25

RESUMEN

Prevalencia de lupus neuropsiquiátrico en los pacientes del departamento de Medicina Interna.

Introducción: La prevalencia del lupus neuropsiquiátrico (LES NP) varía de un 37 al 95%.

Objetivo: Determinar la prevalencia de lupus neuropsiquiátrico en los pacientes del departamento de Medicina Interna.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, en pacientes con diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico en base a la nomenclatura y definición de caso del ACR, en el departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional la Raza, se recabaron los datos del expediente clínico de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: Se estudiaron 41 pacientes con LES NP, se identificaron 82 síndromes neuropsiquiátricos, 35 (85.4%) pacientes tuvieron afección de SNC y 18 (43.9%) afección de SNP. La prevalencia de crisis convulsivas fue del 43.9%, alteraciones del estado de ánimo 31.7%, polineuropatía 26.8%, evento cerebrovascular 19.5%, cefalea 19.5%, neuropatía craneal 14.6%, síndrome desmielinizante 12.2%, psicosis 9.8%, mielopatía 7.3%, ansiedad 7.3%, mononeuropatía única o múltiple 7.3%, corea 2.4%, no se encontraron casos de otros síndromes. 65.9% tuvieron el diagnóstico LES NP al inicio de la enfermedad, 63.4% las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentaron durante la evolución del LES. El 75.6% de pacientes tuvieron una evolución satisfactoria.

Conclusiones: La prevalencia del LES NP fue de 43.9-85.4%. Las manifestaciones más comunes fueron crisis convulsivas, trastornos del ánimo y polineuropatía, tuvieron buena evolución a respuesta al tratamiento.

Palabras clave: lupus neuropsiquiátrico, sistema nervioso, prevalencia, tratamiento.

SUMMARY

Prevalence of neuropsychiatric lupus in the patients of the department of Internal Medicine

Introduction. The overall prevalence of neuropsychiatric lupus has varied between 37% and 95%.

Objective. To determine the prevalence of neuropsychiatric lupus in the patients of the department of Internal Medicine.

Material and methods: It was a retrospective, transversal, descriptive and observational study, of patients subject with diagnosis of neuropsychiatric lupus based on the case definitions published by ACR in 1999, in the department of Internal Medicina, Hospital de Especialidades “Dr Antonio Fraga Mouret” Centro Medico La Raza. There was obtained the information of the clinical files of the patients who fulfilled the inclusion criteria. For purposes of the statistical analysis, descriptive statistic was used.

Results. Forty one patients with diagnosis of neuropsychiatric lupus were studied. We identified 82 neuropsychiatric syndromes, 35 (85.4%) had central nervous system involvement and 18 (48.9%) had peripheral nervous system involvement. In decreasing order of frequency, these events were: Seizure disorder (43.9%), mood disorder (31.7%), polyneuropathy (26.8%), cerebrovascular disease (19.5%), headache (19.5%), cranial neuropathy (14.6%), demyelinating syndrome (12.2%), psychosis (9.8%), myelopathy (7.3%), anxiety disorder (7.3%), mononeuritis multiplex/mononeuropathy (7.3%), movement disorder (2.4%). 65.9% had the diagnosis of NP SLE at the beginning of the disease and 63.4% during the evolution of disease. 75.6% had a satisfactory evolution.

Conclusions. The prevalence of neuropsychiatric lupus was 43.9% for PNS involvement and 85.9% for CNS involvement. The order of frequency was seizure, mood disorder, polyneuropathy, had a good evolution and response to treatment.

Key words. Neuropsychiatric lupus, prevalence, treatment, CNS.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica autoinmune que afecta múltiples órganos con una prevalencia tan alta como 130/100,000 en Estados Unidos (1,2). Las manifestaciones clínicas son diversas y virtualmente cada órgano del cuerpo puede ser afectado. El sistema nervioso central es uno de los órganos involucrados de forma más frecuente por el lupus eritematoso sistémico (3).

De forma histórica, desde hace 35 años Jonson y Richardson, en su descripción de hallazgos neuropatológicos en el lupus eritematoso sistémico, notaron en las autopsias una elevada prevalencia de microinfartos cerebrales, concluyendo que era una enfermedad vascular con involucro de los pequeños vasos. Diez años más tarde Stevens y colaboradores, reportaron una diversidad de manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso sistémico, abarcando psicosis, convulsiones, eventos vasculares cerebrales, anormalidades de nervios craneales, corea, meningitis, mielitis y neuropatía periférica(4).

Todas las partes del sistema nervioso central, periférico y autónomo pueden ser afectadas en el lupus eritematoso sistémico, en un mismo individuo.

Existe un rango amplio en la prevalencia reportada de eventos neuropsiquiátricos en las diferentes cohortes de pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES), con un rango amplio que va del 15 al 75% (4, 5, 6). Este rango refleja la variabilidad en los criterios diagnósticos y las diferencias que existen en la selección de pacientes para los estudios, cuando se incluyen series de pacientes adultos y pediátricos, persiste una prevalencia del 19% al 75% (7,8). Existen series en donde, la enfermedad neuropsiquiátrica se ha reportado en el 80% de pacientes con Lupus eritematoso sistémico (9). Pero la prevalencia total reportada más recientemente es del 37% al 95% (10). La incidencia también varía en relación a la selección de pacientes y los eventos neuropsiquiátricos incluidos en la búsqueda y varía del 13 al 60% para la incidencia de eventos y de un 7% al 13% en la mortalidad relacionada con la afección neuropsiquiátrica (11).

Las mujeres se ven afectadas de 3 a 5 veces más frecuentemente que los hombres, ha sido descrita la variabilidad regional, los hispanicos y negros son afectados con mayor frecuencia que la raza blanca (11).

En la literatura, las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas del lupus eritematoso sistémico a lo largo del tiempo han sido llamadas de diversas maneras como: vasculitis del sistema nervioso central (SNC), lupus SNC, neurolupus, lupus neuropsiquiátrico o cerebritis lúpica (12).

El término LES neuropsiquiátrico incluye todo el rango de manifestaciones neurológicas que afectan el sistema nervioso central, periférico, autónomo y síndromes psiquiátricos, las cuales pueden presentarse al inicio del lupus eritematoso sistémico en un 5 a 8% (13) u ocurrir en cualquier tiempo, durante el curso de la enfermedad; pueden ocurrir en un paciente con lupus eritematoso sistémico activo o durante periodos quiescentes, y las manifestaciones neuropsiquiátricas se puede presentar como eventos neurológicos únicos o múltiples en el mismo individuo (10,11,12).

A través del tiempo, han sido desarrolladas varias clasificaciones para lupus neuropsiquiátrico, ninguna de las cuales ha tenido aceptación universal. Una deficiencia en muchas de las clasificaciones del LES neuropsiquiátrico ha sido la pérdida de definiciones de las manifestaciones individuales y la pérdida de estandarización para la investigación y diagnóstico. Una de las clasificaciones es la de Bernihan que divide al LES neuropsiquiátrico en manifestaciones con disfunción cerebral focal, convulsiones, déficits focales, neuropatías periféricas, trastornos del movimiento y otros (14). Demburg y colaboradores propusieron una clasificación donde los síntomas neurológicos y psiquiátricos se dividían en mayores y menores, además debe de existir una anormalidad en el electroencefalograma, en la tomografía de cráneo, resonancia magnética, en el líquido cerebroespinal o en una angiografía (15).

En 1999, el comité de ACR produjo una nomenclatura estándar y las definiciones de caso para LES neuropsiquiátrico. Usando un consenso y a través de un panel de expertos de varias especialidades que incluían: reumatología, neurología, inmunología, psiquiatría y neuropsicología; se definieron 19 síndromes neuropsiquiátricos, y se desarrollaron los criterios diagnósticos. Para cada síndrome neuropsiquiátrico, fueron identificadas diferentes etiologías potenciales del lupus eritematoso sistémico para su exclusión, o para reconocimiento como una asociación, sin embargo, en algunas presentaciones clínicas no es posible establecer una asociación o etiología definitiva (10,12,16).

Los síndromes neuropsiquiátricos se dividen en los que afectan al sistema nervioso central (SNC) (10,16):

Meningitis aséptica

Enfermedad cerebrovascular

Síndrome desmielinizante

Cefalea

Desórdenes del movimiento (corea)

Mielopatía

Crisis convulsivas

Estado confusional agudo

Desórdenes de ansiedad

Deterioro cognitivo

Desórdenes del estado de ánimo

Psicosis

Manifestaciones que afectan el sistema nervioso periférico:

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda

Neuropatía autonómica

Mononeuropatía única o múltiple

Miastenia gravis

Neuropatía craneal

Plexopatía

Polineuropatía

Se han reportado las prevalencias para las definiciones de caso de lupus neuropsiquiátrico. En el caso de deterioro cognitivo, se ha encontrado una prevalencia del 17% al 66%, e incluso hasta en un 80% de pacientes con LES cuando se utilizan múltiples técnicas de evaluación neuropsicológica, esto puede ser por la diferencia que existe en la selección de pacientes para los estudios y por la falta de definiciones uniformes de deterioro cognitivo. La asociación entre cefalea y LES es controversial, la prevalencia de cefalea varía entre el 24% y 72%. La psicosis se reporta en un 8% de pacientes con LES, pero es importante distinguirlo de otras entidades como esquizofrenia, depresión o psicosis inducida por drogas. Tanto la depresión como la ansiedad son síntomas comunes en pacientes con LES y se presentan en un 24% y 57% respectivamente. En el caso de enfermedad cerebrovascular, en cualquiera de sus

manifestaciones, tiene una prevalencia del 18% en pacientes con LES. Las convulsiones focales o generalizadas se encuentran entre un 6% y 51%, pueden ocurrir como parte de actividad de la enfermedad o como un síndrome neurológico aislado. La neuropatía de tipo sensoriomotora tiene una prevalencia del 28% en pacientes con LES. Hay otras manifestaciones cuya prevalencia es menor como es el caso del síndrome desmielinizante, mielopatía transversa y corea, cuya prevalencia no es mayor del 1% al 3% de los pacientes. Los demás síndromes neuropsiquiátricos tienen una prevalencia menor al 1% en los pacientes con LES (5, 10).

En el estudio de Ainiala y col, los síndromes neuropsiquiátricos más frecuentes fueron deterioro cognitivo, cefalea, evento cerebrovascular y polineuropatía; en otro estudio de Hanly de 2004, los síndromes más frecuentes fueron cefalea, desordenes del estado de ánimo, eventos cerebrovasculares y convulsiones. (10)

A pesar de avances sustanciales para entender los aspectos inmunopatogénicos y clínicos del lupus, el LES neuropsiquiátrico permanece aún pobremente entendido. Los mecanismos patógenos son oscuros, las terapias son empíricas y el pronóstico para cada paciente de forma individual que presenta un evento neuropsiquiátrico es incierto (16).

Los factores que se han identificado, relacionados con el involucro neuropsiquiátrico son: la presencia de autoanticuerpos como linfotoxinas, anticuerpos antineurales y anticitoplásmicos como el anti-ribosomal P, antineurofilamento, anticuerpos antifosfolípidos, así como niveles elevados de citocinas como IFN alfa y la IL-6 (17,18). No hay pruebas de laboratorio o exámenes de imagen específicos para ver la actividad del lupus neuropsiquiátrico, y elucidar la patogénesis es difícil (19,20).

El tratamiento está en función de establecer el diagnóstico y la gravedad de las manifestaciones clínicas. Los corticosteroides son ampliamente usados para el tratamiento de casi todos los tipos de manifestaciones de la actividad lúpica. Varias revisiones han demostrado la efectividad de los esteroides, aunque en el involucro neuropsiquiátrico no ha sido el principal foco. Existe controversia de si el uso de esteroides causa o exacerba las manifestaciones psicóticas. El uso de ciclofosfamida esta establecido en la nefritis lúpica pero no esta establecido para el involucro neuropsiquiátrico en LES (21,22).

Aunque la morbilidad relacionada con el lupus eritematoso sistémico permanece elevada, el pronóstico de sobrevida ha mejorado en los últimos años, hasta más del 90% en estudios recientes (23).

Se ha descrito un patrón bimodal en la mortalidad, en los cuales las muertes tempranas son debidas a la actividad del lupus o infecciones y las muertes tardías son consecuencia de causas vasculares. En un estudio multicéntrico que evaluó las causas de muerte en 222 pacientes con lupus eritematoso sistémico, el 31% de las muertes fueron atribuidas a actividad de la enfermedad y 33% a infecciones. Como causas de muerte la actividad de la enfermedad observada fue en riñón y sistema nervioso (23).

Por lo anterior consideramos que es importante conocer la prevalencia de lupus neuropsiquiátrico en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo general: Determinar la prevalencia de lupus neuropsiquiátrico en los pacientes del departamento de Medicina Interna

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, abierto y observacional en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Medico Nacional la Raza.

Los pacientes con lupus neuropsiquiátrico fueron diagnosticados en el departamento de Medicina Interna y para su inclusión cumplieron con los siguientes criterios: Edad igual o mayor a 16 años, ser derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, cumplieran 4 o más de los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, tenían el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico en base a la nomenclatura y definición de casos del Colegio Americano de Reumatología. Los criterios de no inclusión fueron: Pacientes con otra enfermedad de tejido conectivo o con otras enfermedades que pueden condicionar manifestaciones neuropsiquiátricas. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes cuyo expediente clínico estuviera incompleto para recolección de datos y aquellos con expediente clínico extraviado.

Posteriormente se identificaron a los pacientes con lupus neuropsiquiátrico mediante la hoja de registro de pacientes hospitalizados y de hojas de consulta externa del departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Del Centro Medico Nacional La Raza.

Se registró el nombre y el número de afiliación, para acudir posteriormente al archivo clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en donde se solicitaron los expedientes de los pacientes con lupus neuropsiquiátrico para su revisión.

Se recopilaron los datos en base a la hoja de recolección de información. (Anexo 1)

Se creó una base de datos con las variables en estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, con tablas de salida, gráficos. Para el calculo se utilizó el programa SPSS versión 15 para Windows,.

RESULTADOS

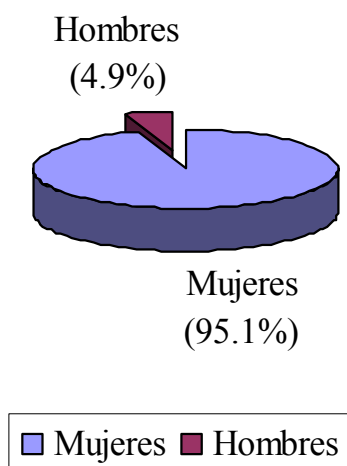
Se estudiaron y revisaron los expedientes de 41 pacientes con el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico del departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza.

Se excluyeron 3 pacientes debido a que no se encontró su expediente clínico o estaba incompleto para la recolección de datos.

De los pacientes estudiados fueron 39 mujeres (95.1%) y 2 hombres (4.9%). GRÁFICO 1.

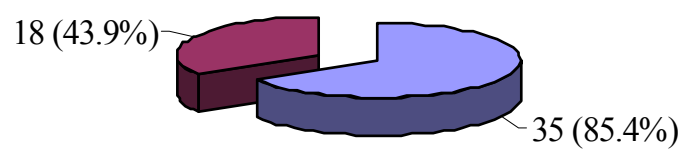
El promedio de edad fue de 41.44 años con un rango de edad de 19 a 81 años.

GRÁFICO 1. PRESENTACIÓN POR SEXO



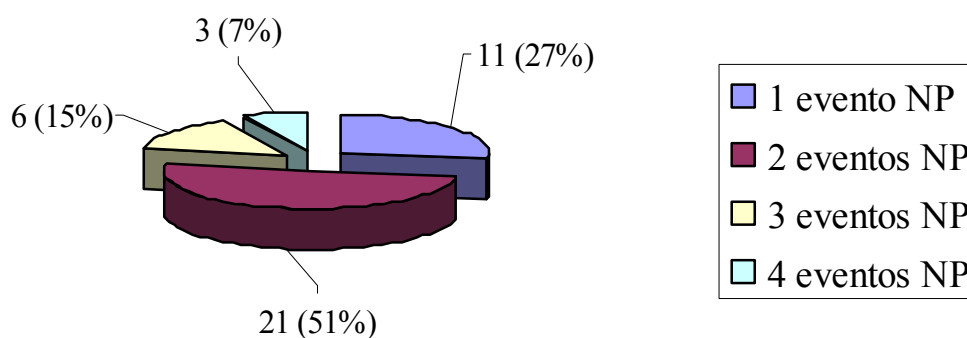
En los 41 pacientes con lupus neuropsiquiátrico, se identificaron 82 síndromes neuropsiquiátricos, 35 (85.4%) pacientes tuvieron afección de sistema nervioso central con 62 síndromes neuropsiquiátricos, de estos 23 pacientes tuvieron solo afección de SNC. 18 (43.9%) pacientes tuvieron afección de sistema nervioso periférico, identificando 20 síndromes neuropsiquiátricos, en este grupo 6 pacientes cursaron solo con afección de SNP; 12 pacientes tuvieron afección de ambos, sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. GRÁFICO 2.

GRAFICO 2. PREVALENCIA DE LES NP DE SNC Y SNP



El número de manifestaciones neuropsiquiátricas por paciente fue de 2 (rango entre 1-4), de los 41 pacientes 30 (73%) tuvieron más de 1 manifestación neuropsiquiátrica en SNC y/o SNP: 21 pacientes cursaron con 2 manifestaciones, 6 pacientes 3 manifestaciones y 3 pacientes 4 manifestaciones; 11 (27%) tenían una manifestación neuropsiquiátrica. GRÁFICO 3 Para las manifestaciones neuropsiquiátricas del sistema nervioso central el número de eventos fue de 1.51 (rango entre 0 a 4 eventos) y para manifestaciones neuropsiquiátricas del sistema nervioso periférico fue de 0.48 (rango entre 0-2).

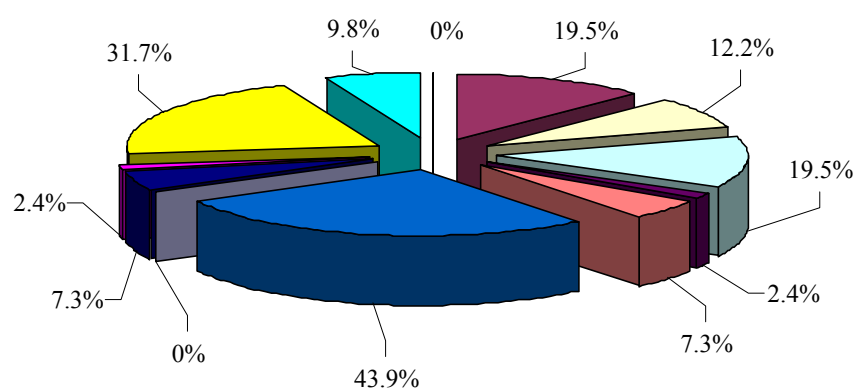
GRÁFICO 3. RELACIÓN DE MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS



En orden decreciente de frecuencia, los eventos fueron los siguientes: Crisis convulsivas en 18 pacientes (43.9%) de los cuales 10 eran crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, 5 crisis parciales complejas, 2 crisis de ausencia, 1 crisis acinética; alteraciones del estado de ánimo 13 (31.7%) de los cuales 5 tenían trastorno mixto ansiedad-depresión, 7 con depresión mayor y 2 de ellos tuvieron intento suicida, 1 se diagnosticó como distimia; polineuropatía 11 (26.8%) 9 de los cuales cursaron con una polineuropatía mixta sensitivo motora, 3 de tipo desmielinizante y 6 de predominio axonal, 2 tuvieron neuropatía sensitiva, todos los casos fueron corroborados con electromiografía; para evento cerebrovascular 8 casos (19.5%) 7 casos con EVC de tipo isquémico apoyado el diagnóstico por estudios de imagen o alteraciones en el SPECT cerebral, 1 caso de ataque isquémico transitorio; cefalea 8 (19.5%), 4 con migraña clásica y 4 con cefalea tensional; neuropatía craneal 6 (14.6%) de los cuales 3 tenía diagnóstico de oftalmoplejia internuclear, 2 con neuritis óptica y 1 con parálisis de III par craneal; síndrome desmielinizante 5 (12.2%), psicosis 4 (9.8%), mielopatía 3 (7.3%), ansiedad 3 (7.3%), mononeuropatía única o múltiple 3 (7.3%), alteraciones del movimiento manifestado por corea 1 (2.4%), no se encontraron casos de meningitis aséptica, estado confusional, neuropatía autonómica, polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, miastenia gravis o plexopatía. GRÁFICA 4,5.

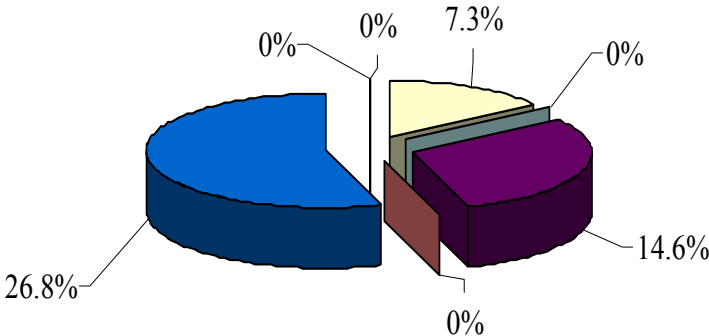
De 27 (65.9%) pacientes con diagnóstico LES NP al inicio de la enfermedad, en 13 pacientes (31.7%) el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico se realizó al inicio del lupus eritematoso sistémico como manifestación inicial única y de 26 (63.4%) pacientes con LES NP en 14 (34.1%) las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentaron durante la evolución del lupus eritematoso sistémico. GRÁFICO 6

GRAFICO 4. PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIATRICO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



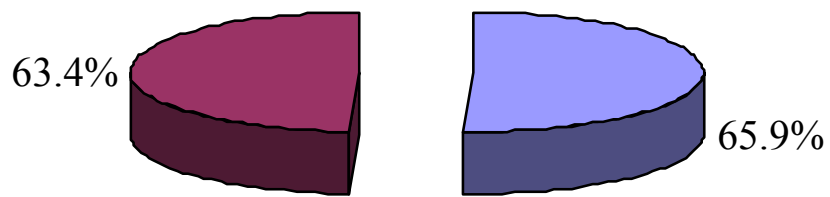
■ Meningitis aséptica	■ Enfermedad cerebrovascular
■ Síndrome desmielinizante	■ Cefalea
■ Alteraciones del movimiento (corea)	■ Mielopatía
■ Crisis convulsivas	■ Estado confusional agudo
■ Ansiedad	■ Deterioro cognitivo
■ Alteraciones del estado de ánimo	■ Psicosis

GRÁFICO 5. PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIATRICO DE SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO



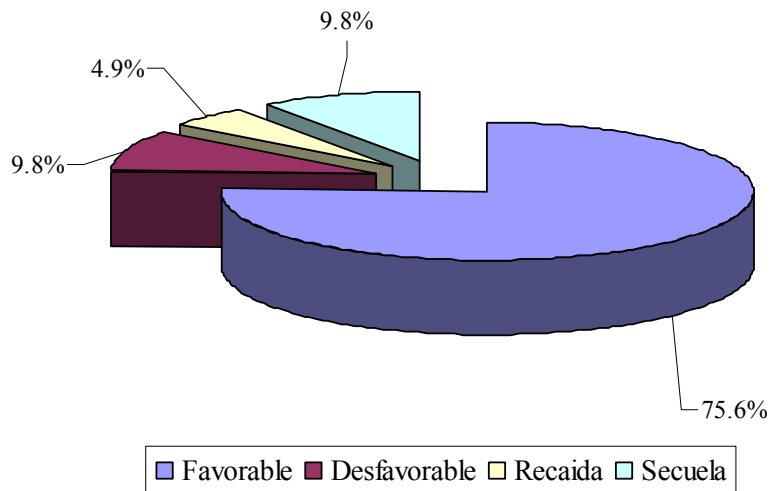
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
- Neuropatía autonómica
- Mononeuropatía única o múltiple
- Miastenia gravis
- Neuropatía craneal
- Plexopatía
- Polineuropatía

GRÁFICO 6. FRECUENCIA DEL DIAGNÓSTICO DE LES NP AL INICIO DEL LES O DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD



En relación a la evolución de los 41 pacientes estudiados 31 (75.6%) tuvieron una evolución satisfactoria, 4 (9.8%) evolución desfavorable, 2 (4.9%) cursaron con recaída y 4 (9.8%) quedaron con secuelas. GRÁFICA 7

GRÁFICA 7. EVOLUCIÓN DEL LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO



Con respecto al tratamiento, 35 (85.4%) tuvieron respuesta al tratamiento establecido, 20 pacientes (48.8%) fueron tratados con pulso de metilprednisolona, 22 pacientes (53.7%) recibieron algún tratamiento inmunosupresor y 21 (51.8%) recibieron tratamiento con ciclofosfamida, hubo pacientes que recibieron otro tratamiento como sigue: 14 (34.1%) tratamiento anticomitial como fenitoína, valproato de magnesio o lamotrigina; 12 (29.3%) antidepresivo o ansiolítico, principalmente paroxetina, fluoxetina e imipramina; 3 (7.3%) tratamiento para neuropatía como carbamacepina, gabapentina; 2 (4.9%) recibieron otro tratamiento como AINES o antimigrañosos.

DISCUSIÓN

De forma histórica, Kassan y Lockshin fueron de los primeros en poner atención a la complejidad de manifestaciones del sistema nervioso en el lupus eritematoso sistémico (LES).⁽⁴⁾ El involucro del sistema nervioso en los pacientes con lupus eritematoso sistémico está caracterizado por una heterogeneidad de manifestaciones clínicas, a diferencia del involucro de otros órganos por el LES no existe un estándar de oro para el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico.⁽⁹⁾ Todas las partes del sistema nervioso periférico, central y autónomo pueden estar afectadas en un mismo individuo.

Con el tiempo se han desarrollado numerosas clasificaciones del lupus neuropsiquiátrico, sin embargo, en todas se han encontrado ciertas deficiencias, hasta 1999 cuando el Colegio americano de Reumatología estableció una nomenclatura estándar y un sistema de definiciones de caso para el LES NP. Se establecieron 19 síndromes neuropsiquiátrico divididos en aquellos que afectan al sistema nervioso central y sistema nervioso periférico, motivo por el cual se utilizaron estas definiciones de caso del ACR para determinar la prevalencia de los síndromes neuropsiquiátricos en este estudio. ^(12,16)

Nuestros resultados indican que las manifestaciones neuropsiquiátricas son muy heterogéneas. En relación a la prevalencia, actualmente esta reportada del 37% al 97% probablemente debido a la variabilidad en los criterios diagnósticos.⁽¹⁰⁾ En este estudio se revisaron los expedientes de 41 pacientes con diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico. El 85.1% fueron mujeres y solo el 4.9% fueron hombres, el rango en el grupo de edad fue muy amplio encontrando pacientes desde los 19 a los 81 años, que de acuerdo con la literatura es mas frecuente en mujeres e hispanos. ⁽¹¹⁾

La frecuencia de LES NP del sistema nervioso central fue mayor a la del sistema nervioso periférico, del 85.4% y 43.9% respectivamente, aunque se conoce que estos eventos se pueden presentar como únicos o múltiples no está bien establecido cuál es la prevalencia al respecto en la literatura, y tampoco la afección simultánea de SNC y SNP, en este estudio encontramos que ambas manifestaciones se presentaron en un mismo individuo en el 29.6% y también una prevalencia mayor de eventos múltiples en un 73% con respecto a un 23% de eventos únicos, lo que se podría atribuir al tiempo de seguimiento de los pacientes.

La manifestación más común en este estudio fueron las crisis convulsivas (43.9%), de acuerdo a lo reportado en otros estudios en donde la prevalencia de crisis convulsivas focales o generalizadas varía de un 6 al 51% (5,7,10), en este estudio encontramos que esta manifestación se presentó al inicio y durante el curso del LES, para el diagnóstico todos los pacientes tuvieron electroencefalograma anormal, todos recibieron tratamiento anticonvulsivo, el 55.5% recibieron tratamiento con fenitoína, el resto con valproato de magnesio y lamotrigina, solo 3 pacientes recibieron pulsos con metilprednisolona y dos pacientes con ciclofosfamida, la evolución para este síndrome fue favorable, solo un paciente tuvo crisis convulsivas de difícil control, esto probablemente sea debido a que se inició tratamiento al diagnóstico.

En el caso de alteraciones del estado de ánimo, la prevalencia varía de un 14 a 57%, y en nuestro estudio encontramos una prevalencia del 31.7% consistente con revisiones previas.^(10,11) Esta fue la manifestación neuropsiquiátrica que siguió en frecuencia en este estudio, estuvo caracterizado principalmente por depresión y trastorno mixto ansiedad-depresión, todos los pacientes con esta entidad fueron valorados por un psiquiatra, dos pacientes tuvieron intento de suicidio. El 92.3% de los pacientes con esta alteración en el estado de ánimo tuvieron tratamiento establecido con algún

antidepresivo principalmente un inhibidor de la recaptura de serotonina o tratamiento mediante algún ansiolítico, solo los pacientes con depresión mayor y psicosis recibieron tratamiento con pulsos de ciclofosfamida, lo que probablemente influyo en la evolución satisfactoria de la enfermedad.

En tercer lugar se encuentra la polineuropatía, la prevalencia reportada para esta entidad es del 28% (10), en nuestro estudio del 26.8% lo cual es muy similar a lo reportado en la literatura mundial. Para el diagnóstico de esta entidad se les realizó a todos los pacientes electromiografía, la principal manifestación fue la polineuropatía mixta sensitivo-motora de predominio axonal, recibieron tratamiento con metilprednisolona y ciclofosfamida IV, solo una paciente no acepto ciclofosfamida IV y esta en tratamiento oral, todos los pacientes tuvieron una evolución satisfactoria y el diagnóstico fue principalmente al inicio del LES, algunos pacientes aun están en tratamiento con carbamacepina o gabapentina.

Varias series han reportado una prevalencia para cefalea entre 24 y 72%, y una prevalencia de eventos cerebrovasculares (EVC) del 18%, en nuestro estudio la prevalencia fue del 19.5% para ambos, consistente con lo reportado en la literatura en el caso de EVC.(10,21,22) Los pacientes con cefalea solo recibieron tratamiento con analgésico no esteroideo o antimigrañoso, 1 paciente ha persistido con cefalea a pesar de tratamiento, solamente cuando se asoció la cefalea a un síndrome desmielinizante los pacientes recibieron tratamiento con metilprednisolona IV y ciclofosfamida con una respuesta y evolución favorable. En el caso de eventos cerebrovasculares, el 62.5% recibieron tratamiento con metilprednisolona y ciclofosfamida IV, cursando con evolución satisfactoria, los que no recibieron inmunosupresor persisten con alguna secuela, probablemente debe de darse un tratamiento más agresivo o considerar el uso de inmunosupresor al diagnóstico.

Algo interesante es que en la literatura se comentan pocos casos de afección de pares craneales, en nuestra población se encontró una prevalencia del 14.6%, las principales manifestaciones fueron oftalmoplejía internuclear con afección del III, IV y VI par craneal y neuritis óptica, el 100% recibió tratamiento con ciclofosfamida IV y metilprednisolona IV, al completar su tratamiento solo un paciente quedo con amaurosis esto puede ser atribuido a que el tratamiento se inició de forma tardía. (22,23)

La psicosis se encontró en un 9.8% consistente con otros estudios que la reportan en un 8% (10), el 100% de pacientes recibió tratamiento con ciclofosfamida aunado a un tratamiento antidepresivo o ansiolítico, la evolución fue satisfactoria.

Aunque el deterioro cognitivo tiene una alta prevalencia en los pacientes con LES (10), en nuestro estudio solo encontramos en la revisión de expedientes un paciente con esta alteración.

Uno de los principales problemas durante la recolección de datos es que no todas las manifestaciones neuropsiquiátricas están establecidas en base a los 19 síndromes establecidos en la nomenclatura y definición de caso del Colegio Americano de Reumatología en 1999, lo que podría explicar la variabilidad en los resultados encontrados.

La evolución de los pacientes en su mayoría fue satisfactoria, el tratamiento se estableció en base al diagnóstico y la gravedad de las manifestaciones clínicas, con una respuesta al tratamiento del 85.4%, actualmente se conoce el patrón bimodal de el LES, y parte de las muertes en tardías se deben al involucro de otro órgano mayor como riñón y la afección del sistema nervioso central y/o periférico (10,23), sin embargo en esta revisión, no hubo defunciones secundarias al involucro de SNC o SNP, esto tal vez pueda ser atribuido al diagnóstico e inicio de tratamiento temprano.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró una prevalencia de lupus neuropsiquiátrico del 43.8 al 85.4%, muy semejante a lo reportado en la literatura mundial. Es más frecuente la afección de sistema nervioso central, las manifestaciones neuropsiquiátricas se pueden presentar de forma inicial u ocurrir en cualquier tiempo durante el curso de la enfermedad, ya sea que la enfermedad este activa o en periodos quiescentes, las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentaron como eventos únicos o múltiples en un mismo individuo. En este estudio, las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes fueron las crisis convulsivas generalizadas o parciales, alteraciones del estado de ánimo como depresión mayor o trastorno mixto ansioso-depresivo y polineuropatía sensitivo motora de predominio axonal. La evolución y respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes fue satisfactoria, sobre todo en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con esteroide IV y ciclofosfamida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uramoto K, McLaurin E. Trend in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:46-50.
2. McLaurin E, Holliday S. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005; 64:296-03.
3. Hamly J. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32:1459-66.
4. Senecal J, Raymond Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: a disease in search of autoantibodies, or autoantibodies in search or a disease? *J Rheumatol*. 2004; 31:2093-7.
5. Ainiala H, Loukkola J. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001; 57: 496-99.
6. Robert M, Sunitha N. Neuropsychiatric manifestations systemic lupus erythematosus: A study from South India. *Neurology India*. 2006; 54:75-7.
7. Chiu M, Sing C. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001; 28:766-71.
8. Sibbit W, Brandt J. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29: 1536-42.
9. Hanly J, McCurdy G. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Attribution and clinical significance. *J Rheumatol*. 2004; 31: 2156-62.
10. Hanly J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005; 31: 273-98.
11. Trevisani V, Castro A. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *The Cochrane library*, 2007.
12. ACR and HOC committee. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 599-08.

13. Feinglas E, Arnett F. Neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976; 55: 323-327.
14. Bergnihan B. CNS lupus. *Clin Rheum Dig* 1982; 8:188
15. Demburg So, Carbotte RM. Cognoscitive impairment in systemic lupus erythematosus. A neuropsychological study of individual and group deficit. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987; 9: 323-326.
16. Hanly J. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus*. 2004; 13: 861-64.
17. Wiiliams R, Sugiura K. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1239-47.
18. Ebert T. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: mith or reality? *Lupus*. 2005; 14: 571-75.
19. Govoni M. Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004; 13: 149-58.
20. Bosma G. Multisequence magnetic resonance imaging study of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 3195-02.
21. Stojanovich L, Stojanovich R. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). *Lupus*. 2003; 12: 3-7.
22. Barile L, Ariza A. Controlled clinical trial or i.v cyclophosphamide versus i.v methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 620-5.
23. Brey R, Holliday S. Neuropsychiatric syndromes in lupus. *Neurology* 2002; 58: 1214-22.

Síndromes neuropsiquiátricos que afecta sistema nervioso central:

- Meningitis aséptica SI NO ¿Cuáles?
- Enfermedad cerebrovascular SI NO ¿Cuáles?
- Síndrome desmielinizante SI NO ¿Cuáles?
- Cefalea (incluye migraña e hipertensión intracranial benigna) SI NO ¿Cuáles?
- Alteraciones en el movimiento (corea) SI NO ¿Cuáles?
- Mielopatía SI NO ¿Cuáles?
- Crisis convulsivas SI NO ¿Cuáles?
- Estado confusional agudo SI NO ¿Cuáles?
- Desórdenes de ansiedad SI NO ¿Cuáles?
- Deterioro cognitivo SI NO ¿Cuáles?
- Desórdenes de ánimo SI NO ¿Cuáles?
- Psicosis SI NO ¿Cuáles?

Síndrome neuropsiquiátrico que afecta sistema nervioso periférico:

- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda SI NO ¿Cuáles?
- Neuropatía autonómica SI NO ¿Cuáles?
- Mononeuropatía única/múltiple SI NO ¿Cuáles?
- Miastenia gravis SI NO ¿Cuáles?
- Neuropatía craneal SI NO ¿Cuáles?
- Plexopatía SI NO ¿Cuáles?
- Polineuropatía SI NO ¿Cuáles?

Si existe otra afección neuropsiquiátrica, especificar cual:

Evolución:

Tratamiento utilizado para LES neuropsiquiátrico.

Esteroides: SI NO

Inmunosupresor: SI NO

Otro tratamiento:

Respuesta a tratamiento: