



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN.

SECRETARÍA DE SALUD.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

**“HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CON  
MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

DR. MIGUEL GARCÍA DOMÍNGUEZ.

TUTOR:

DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO.



ÓVÖÖÄÖÖÄ " ÝÖUÁ

2016



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.

TITULO DE LA TESIS

**HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CON  
MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES  
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA.



DRA. ANA LUISA RODRIGUEZ LOZANO  
TUTOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por darme la oportunidad de vivir.

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.	5
II. MARCO TEÓRICO	6
II.I ANTECEDENTES.	6
II.I.I. DEFENICIÓN.	6
II.I.II. RESEÑA HISTÓRICA.	6
II.I.III. EPIDEMIOLOGÍA.	6
II.I.IV. FISIOPATOLOGÍA.	
II.I.IV MANIFESTACIONES CLÍNCAS. 8	
II.I.VI. DIAGNÓSTICO.	8
II.I.VI.I. CRITERIOS DE ACR.	9
II.I.VI.II. CRITERIOS DE SLICC.	9
II.I.VI.III. SINDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS	11
II.I.VII RESONANCIA MAGÉNITA CEREBRAL EN LES	16
II.I.VIII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.	21
II.I.IX. TRATAMIENTO.	21
II.I.X. PRONÓSTICO E ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA	
ENFERMEDAD.	23
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	31
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	31
V. JUSTIFICACIÓN	31
VI. HIPÓTESIS.	31
VII. OBJETIVOS.	31
VII.I. OBJETIVO GENERAL.	31
VII.II. OBJETIVOS PARTICULARES.	31
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.	32
VIII.I. TIPO DE ESTUDIO.	32
VIII.II. POBLACIÓN OBJETIVO.	32
VIII.III. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	32
VIII.IV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	32
VIII.V. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	32
VIII.VI. TEMPORALIDAD.	32
VIII.VII. VARIABLES DE ESTUDIO, DEFINICIÓN OPERACIONAL Y	
ESCALA DE MEDICIÓN DE VARIABLES.	32
VIII.VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.	33
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.	33
X. RESULTADOS.	35
XI. DISCUSIÓN.	35
XII. CONCLUSIÓN.	36
XIII BIBLIOGRAFIA.	37
XIV. ANEXOS.	43
XIV.I. ANEXO 1. DEFINICIONES OPERACIONALES.	43
XIV.II. ANEXO 2. VARIABLES.	48
XIV.II. ANEXO 3. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	56

## **INTRODUCCIÓN.**

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida que afecta múltiples órganos: piel, articulaciones, riñón, pulmón, sistema nervioso y otros órganos.

Es una enfermedad autoinmune que frecuentemente se asocia con manifestaciones neuropsiquiátricas, conocida como lupus neuropsiquiátrico, el cual puede ocurrir de 10 hasta un 80% de los casos. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad o presentarse durante el curso de la enfermedad, incluso en ausencia de marcadores serológicos de actividad de la enfermedad o afección a otros órganos.

La gravedad del compromiso neurológico puede ser incipiente hasta condiciones que amenazan la vida, hasta la afección en conjunto con otros órganos y que justifica una terapéutica más agresiva, con un impacto sobre la morbimortalidad.

En la población pediátrica existen pocos estudios que indiquen las características y prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, así como la descripción de hallazgos por estudios de imagen.

Por otro lado, el compromiso neurológico parece ser más grave en pacientes pediátricos con mayor daño permanente que en la población de adultos, lo que coincide en general, con la expresión de la enfermedad más agresiva desde el inicio y durante el seguimiento en este grupo etario.

Existen criterios e índices de actividad que evalúan el compromiso del sistema nervioso y actualmente los estudios de neuroimagen revelan diversas alteraciones que pueden estar presentes en la enfermedad, desde pequeños a grandes cambios, los cuales pueden ser compatibles con las manifestaciones clínicas de los pacientes.

## **ANTECEDENTES.**

### **Definición.**

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y afectación de multisistémica, episódica, con inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo, así como la presencia de anticuerpos antinucleares y DNA de doble cadena<sup>1</sup>.

## **Reseña histórica.**

Hipócrates desde el siglo V a.C describe las lesiones cutáneas de lupus,<sup>2</sup> siendo más detalladas las descripciones cutáneas en el siglo XIII.

Herbemius de Tours en el año 963, describe la curación de Hidricus “...*gravemente afectado por la enfermedad denominada lupus*”.<sup>3</sup>

Ferdinand Von Hebra describió en 1845 la erupción en alas de mariposa como una erupción que aparecía “...*principalmente en la cara, las mejillas y la nariz, con una distribución similar a una mariposa*”.

El término *lupus*, del latín referido a “lobo” y “eritematoso” deriva del griego “*erythros*” que significa rojo o enrojecido.

Moritz Kaposi a fin del siglo XIX describe la enfermedad como sistémica (pérdida de peso, fiebre, anemia, linfadenopatía y artritis) describiendo lesiones faciales “en vespertilio” (murciélago), así como la posibilidad de afección sistémica.<sup>2</sup>

Osler en realiza las primeras descripciones clínicas y Hargraves describe las células LE que posteriormente se describieron como anticuerpo antinucleares por Friou, mediante inmunofluorescencia.<sup>4,5</sup>

Los anticuerpos anti DNA nativos se demostraron en pacientes con involucro renal o actividad clínica.<sup>6</sup>

Phillip S. Hench en la clínica Mayo, demostró la utilidad de los corticoides en las enfermedades reumáticas, revolucionando el tratamiento del lupus.

En 1957 se realizó la asociación de Anticuerpos antinucleares (ANA) y LES.

En 1971 la American Rheumatism Association publicó los primeros criterios de clasificación de LES, que posteriormente se revisaron en 1982, 1997 y 2012.<sup>7</sup>

## **Epidemiología.**

Las estimaciones actuales sobre LES donde afecta entre 5,000 a 10,000 niños en EUA<sup>8</sup>. El sexo femenino es más afectado que el masculino (relación 8:1) incluso en edades prepuberales (4:1).

De aparición a cualquier edad, siendo más frecuente después de los 5 años de edad, sobre todo pasada la primera década de la vida.<sup>9</sup>

Estudios retrospectivos en Francia, Canadá y Reino Unido, reportan una edad de presentación entre los 12 a 13 años, incluso desde los 8 años.<sup>10, 11</sup>

En general se acepta que un 20-30% de LES ocurren en edad pediátrica, con una incidencia de 0.3 a 0.9 por cada 100,000 niños y una prevalencia de 3.3 a 8.8 por cada 100,000 niños.<sup>12</sup>

Pacientes de origen asiático, africano o latino tienen mayor incidencia que los caucásicos. La incidencia en EUA frecuentemente en mujeres, se observa de 10 a los 18 años de edad: 31 casos por cada 100,000 en asiáticos; 20 casos por cada 100,000 afroamericanos; 13 casos por cada 100,000 hispanos; 4 casos por cada 100,000 blancos; Taiwan 6 casos por cada 100,000 y Arabia Saudita central 19 casos por cada 100,000.<sup>13</sup> En México, existen pocos reportes de la incidencia y prevalencia, solo revisiones locales con una incidencia anual de 1 caso por cada 5,000 egresos (Hospital Infantil de Sonora 2006)<sup>14</sup>, sin embargo, en la actualidad no se cuenta con un registro nacional real.

### **Fisiopatología.**

A pesar de los recientes avances en las bases fisiopatológicas, mecanismos de regulación y su asociación con algunos defectos monogénicos, la etiología sigue siendo desconocida y se acepta que se trata de una entidad multifactorial, dentro de los cuales están en relación factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales.

*Genéticos.* Existe un alto índice de concordancia (14-57%) en gemelos monocigotos.<sup>15</sup> Un estudio de 195 niños en Asia, demostró que un 27% de madres lupus tenía ANA positivos, en al menos una determinación.<sup>16</sup> Estudios de asociación de genoma completo han identificado 50 loci con polimorfismos que predisponen a LES.<sup>17</sup> Otros factores estudiados son: activación del sistema innato por TLR7, TLR9, receptores o genes asociados la vía de interferón alfa; respuesta adaptativa mediada por células B y T que interactúan con autoantígenos derivados de células apopticas; Deficiencias del complemento (C1q), mutaciones del gen TREX-1 (reparador de endonucleasas); HLA-DR2 y DR3.

*Hormonales.* El uso de anticonceptivos con estrógenos se asocian a un aumento de 50% de padecer LES.<sup>18</sup> Los estrógenos estimulan timocitos, linfocitos TCD4+, TCD8+, linfocitos B, macrófagos, liberación de citocinas, expresión de HLA y moléculas de adhesión endotelial.<sup>19</sup> También tienen la capacidad de reducir la apoptosis en linfocitos B, fomentando la maduración selectiva de células autorreactivas B con alta afinidad por el

DNA. En contraste con los andrógenos que muestran un papel inmunosupresor, que puede alterar la producción de IL-2.<sup>20,21</sup>

*Anormalidades inmunológicas:* La pérdida de la autotolerancia a antígenos propios que desarrollan una respuesta inmune, incluso antes de tener una expresión clínica. El reconocimiento de autoantígenos ante la apoptosis celular que expone antígenos intracelulares en las superficies de las células formando complejos inmunes y desencadenando la respuesta autoinmune.<sup>22,23</sup>

Moléculas como BAFF (activador de linfocitos B) BLys y citocinas como IL-6 y 10, incrementan la maduración y supervivencia de células B para la producción de autoanticuerpos y linfocitos B de memoria.<sup>24</sup>

*Factores ambientales:* Se ha demostrado que los virus pueden estimular células específicas del sistema inmune. El Virus de Epstein Barr (VEB) puede ser el desencadenante de LES mediante un mecanismo de mimetismo molecular.<sup>25</sup>

La luz ultravioleta puede estimular los queratinocitos con mayor expresión de antígenos nucleares sobre la superficie celular con mayor secreción de IL-1, 3 y 5, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (CSF-GM) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) estimulando a las células B para generar anticuerpos y activación de los macrófagos.

Disminuye la metilación del DNA de la célula T, lo que conduce a la sobreexpresión de LFA-1 (antígeno asociado a la función del linfocito -1), provocando el incremento de linfocitos T autorreactivos que, a su vez contribuye a la formación de más autoanticuerpos.<sup>26,27</sup>

Lupus eritematoso inducido por ciertas drogas, una entidad clínica similar a lupus. Actualmente existen más de 90 medicamentos que lo pueden generar; entre los más comunes son: antiarrítmicos (procaïnāmida), quinidina, hidralazina, fenitoína, alfa metildopa, etc., presentando fiebre, malestar general, artralgias, mialgias, serositis y erupción cutánea con ANA positivo.<sup>28,29</sup>

## **Patogénesis.**

Las manifestaciones clínicas son mediadas directa o indirectamente por la formación de anticuerpos y la creación de complejos inmunes, con activación del

complemento y depósito en órganos específicos, demostrada por inmunofluorescencia o microscopia electrónica.<sup>30</sup>

En general, se acepta que los mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios, que activan a los macrófagos y la presentación de antígenos a los linfocitos T y B, las cuales finalmente modulan la autoinmunidad con la producción de autoanticuerpos.

### **Manifestaciones clínicas.**

La gran diversidad de órganos, aislada o de forma simultánea se pueden presentar desde el inicio o durante el curso de la enfermedad.

Las manifestaciones generales inespecíficas como: fiebre, anorexia y astenia.

Manifestaciones mucocutáneas: eritema malar, lupus discoide, eritema periungueal, fotosensibilidad, alopecia, úlceras orales y nasofaríngeas.

Musculoesqueléticas: poliartralgias, artritis, tenosinovitis, miopatía, necrosis aséptica.

Vasculares: fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis*, trombosis, eritromelalgia.

Cardiológicas: pericarditis y derrame pericárdico, miocarditis, endocarditis de Libman-Sacks.

Pulmonares: Pleuritis, neumonitis basilar, atelectasias, hemorragia pulmonar.

Gastrointestinales: peritonitis, disfunción esofágica, colitis, hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias.

Renales: glomerulonefritis, síndrome nefrótico, hipertensión, proteinuria, cilindruria, hematuria.

Neurológicas: síndrome orgánico cerebral, convulsiones, psicosis, corea, accidentes cerebrovasculares, polineuritis y neuropatía periférica, parálisis de pares craneales, pseudotumor *cerebri*.

Oculares: exudados, papiledema, retinopatía y uveítis.

Pueden cursar con procesos infecciosos concomitantes al inicio o durante el curso de la enfermedad.

La presentación habitual comparte síntomas constitucionales junto a la afección a nivel cutáneo, articular, serológico y hematológico. En algunos casos las alteraciones renales, sistema nervioso central o hematológico suelen ser las más importantes y graves.<sup>31</sup>

## Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en el juicio clínico, siendo un diagnóstico de exclusión de entidades que pueden compartir características específicas. Sin embargo se utilizan criterios para identificar algunas de las características más destacadas que apoyan al diagnóstico.

Existe gran variabilidad y gravedad de las manifestaciones, por lo que no existen pruebas inequívoca o únicas para el diagnóstico de LES. La heterogeneidad clínica junto a marcadores serológicos hizo necesaria la elaboración de criterios diagnósticos, lo que motivó a un grupo de expertos de la *American College of Rheumatology (ACR)* a implementar criterios de clasificación de LES en 1971. En 1982 se modificaron para lograr una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, finalmente revisados en 1997, que son los que actualmente prevalecen para el diagnóstico.<sup>32</sup>

En 2012 se propuso la revisión de los criterios de clasificación para mejorar las debilidades de los criterios de la ACR de 1997, siendo el grupo de Clínicas Colaboradoras de Lupus Eritematoso Sistémico (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLICC*) quien realizó dicho trabajo y que fueron revisados y validados por la ACR.<sup>33</sup>

Se hace el diagnóstico de LES cuando se cumplen 4 o más criterios de los 11 establecidos para la ACR, y 4 o más de SLICC, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico. Una alternativa para el diagnóstico es la presencia de ANA o anti-DNA nativo en conjunto con nefritis lúpica probada por biopsia renal.<sup>34</sup>

Criterios de la ACR 1997 para la clasificación de LES.	
Criterio.	Definición.
1. Eritema malar.	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide.	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad.	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras orales.	Ulceración nasofaríngea, indolora, observada por un médico.
5. Artritis.	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis.	a. Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal.	a. Proteinuria persistente mayor a 0.5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien b. Cilindros celulares: pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno	a. Convulsiones o b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o

neurrológico.	alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico.
9. Trastorno hematológico.	a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien b. Leucopenia: menos de 4.000/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones c. Linfopenia: menos de 1.500/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones, o bien d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Anticuerpos Antinucleares.	Un título anormal de ANA por IFI o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el "síndrome de lupus de origen farmacológico".
11. Trastorno inmunológico.	a. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien b. Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm. c. Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidicos basado en: -Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, -Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o -Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses, y se confirma por pruebas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).

*La clasificación se basa en 11 criterios, haciendo el diagnóstico de LES con 4 o mas criterios de los 11 presentes, durante cualquier intervalo de observación.*

Criterios de SLICC para la clasificación de LES.	
Criterio.	Definición.
1. Lupus cutáneo agudo.	Se incluye eritema malar (no cuenta si es malar discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), eritema maculopapular, eritema fotosensible asociado a LES. Todos los anteriores en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin cicatriz que ocasionalmente presentan despigmentación post inflamatoria o telangiectasias).
2. Lupus cutáneo crónico.	Eritema discoide clásico (por encima del cuello) o generalizado (por encima y debajo del cuello); Lupus hipertrófico (verrucoso); Paniculitis lúpica (lupus profundus); Lupus "mucoso"; Lupus eritematoso "timidus"; Lupus "chilblains"; o Lupus discoide / liquen plano sobrepuesto.
3. Úlceras orales o nasales.	Paladar – orales – lengua o úlceras nasales (en ausencia de otras causas como vasculitis: Behcet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos).
4. Alopecia no cicatrizante.	Adelgazamiento difuso o fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles (en ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgenética).
4. Fotosensibilidad.	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
5. Sinovitis.	Que compromete dos o más articulaciones y que se caracteriza por edema o derrame o dolor en 2 o mas articulaciones y 30min de rigidez matutina.
6. Serositis.	a. Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural b. Dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito que mejora al sentarse hacia delante) por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma (en ausencia de otras causas como infección, uremia y síndrome de Dressler).
7. Trastorno renal.	Relación proteinuria / creatinuria (o proteínas en 24hr) que representen 500mg de proteínas en 24hr o cilindros hemáticos.
8. Trastorno neurológico.	a. Convulsiones, Psicosis o mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria).

	b. Mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus). c. Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia o medicamentos).
9. Anemia hemolítica	Anemia hemolítica.
10. Leucopenia.	Leucopenia: menos de 4.000/mm <sup>3</sup> al menos una ocasión, o Linfopenia: menos de 1.000/mm <sup>3</sup> al menos una ocasión. En ausencia de otras causas conocidas (uso de corticoides, medicamentos o infección).
11. Trombocitopenia.	Menor de 100,000/mm <sup>3</sup> al menos una ocasión (en ausencia de causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica trombótica).
Criterios inmunológicos.	
12. Anticuerpos Antinucleares.	ANA por encima del rango de referencia.
13. anti-DNA nativo	Anti-DNA de doble cadena por encima del rango de referencia, 2 veces por arriba del rango realizado por ELISA.
14. Anti-Sm.	presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
15. Anticuerpos antifosfolípidos:	Cualquiera de los siguientes: -Anticoagulante lúpico; -VDRL falsamente positivo; -Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM); - Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)-
16. Hipocomplementemia.	C3, C4 o CH50 bajos.
17. Coombs directo positivo	Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

*Criterios de SLICC son acumulativos y pueden cursar durante cualquier intervalo de tiempo, realizando diagnóstico cuando se cumplen cuatro de los criterios clínicos e inmunológicos utilizados, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico.*

### **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.**

La enfermedad a nivel de sistema nervioso central se presenta en un 10 a 80% de los casos, antes o durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones son amplias acorde a la población estudiada. La ACR en 1999 formuló 19 entidades neuropsiquiátricas para Lupus Eritematoso Sistémico, basado en un grupo de 108 pacientes.<sup>35</sup> y en 2007 se reportó la frecuencia de presentación de cada manifestación neurológica en el grupo pediátrico:<sup>36</sup>

Manifestaciones de sistema nervioso central:

- Meningitis aséptica.
  - Enfermedad cerebrovascular.
  - Síndrome desmielinizante.
  - Cefalea (66%).
  - Trastornos del movimiento.
  - Crisis convulsivas (18%).
  - Mielopatía.
  - Estado confusional agudo.
  - Trastorno de ansiedad.
  - Disfunción cognitiva (27%).
  - Trastorno del ánimo (15%).
  - Psicosis (36%).
- Manifestaciones de sistema nervioso periférico.
- Síndrome de Guillain-Barré.
  - Neuropatía autonómica.
  - Mononeuropatía.
  - Miastenia *gravis*.
  - Neuropatía craneal.
  - Plexopatía.
  - Polineuropatía.<sup>37-44</sup>

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son variadas y suelen clasificarse como enfermedad neurológica y psiquiátrica primaria o secundaria (relacionadas con las complicaciones de la enfermedad y/o su tratamiento).

Manifestaciones neurológicas primarias: ataque cerebrovascular (vasculitis, arterosclerosis, embolia, síndrome antifosfolípidos); convulsiones (generalizadas o parcial complejas); migraña; mielitis transversa; neuritis óptica; meningitis; síndrome cerebral orgánico (psicosis, defectos cognitivos, demencia); neuropatías y coma.

Manifestaciones psiquiátricas primarias: Psicosis; trastorno cognitivo; pseudo-demencia; funcional (ansiedad, depresión, cefalea y trastorno conversivo) .

Complicaciones secundarias, enfermedad sistémica, enfermedad crónica y/o por el tratamiento: Neurológicas (EVC, convulsiones, uremia, medicamentos), meningitis, infecciones, psiquiátricos (psicosis, depresión, hipomanía, coma, ansiedad, trastorno afectivo, cambios de humor, trastorno adaptativo).

La identificación de los posibles mecanismos de los trastornos neuropsiquiátricos inmune mediados ha permitido precisar una terapéutica más eficaz.<sup>45</sup>

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una condición neurológica poco habitual en LES, se presenta frecuentemente en otras entidades como preeclampsia, eclampsia, emergencia hipertensiva, falla renal, falla orgánica múltiple, microangiopatía trombótica, quimioterapia, uso de inmunosupresores, trasplante de órganos sólidos, transfusión de derivados sanguíneos y enfermedades autoinmunes (granulomatosis con poliangeítis, poliarteritis nodosa y LES). Existen diversos estudios:

En los cuales se determina su presencia como factor de riesgo para hemorragia intracraneal y causa de mortalidad. En 23 pacientes con LES que presentaron 26 episodios de PRES, en donde se encontraron otros factores de riesgo como hipoalbuminemia (<2g/dL), trombocitopenia (<30,000/mm<sup>3</sup>) y SLEDAI-N (neurológico) >18 puntos, con tasa de mortalidad más elevada. En otro estudio de 15 pacientes con LES que desarrollaron PRES, los cuales se asociaron entidades como hipertensión, convulsiones, tratamiento con dosis altas de esteroides y ciclofosfamida, transfusiones recientes, actividad elevada por SLEDAI, siendo la insuficiencia renal un factor individual.<sup>47</sup>

Las lesiones nerviosas y vasculares relacionadas con anticuerpos contra membranas neuronales, antifosfolípidos que median la trombosis – complejos inmunes perivasculares y citocinas relacionadas en Lupus neuropsiquiátrico activo. El sustrato patológico consiste en una enfermedad microangiopática (puede ser multifocal), debido a hiperplasia de la íntima, extravasación de eritrocitos y trombos de fibrina, infartos microscópicos (coagulopatía secundaria a anticuerpos antifosfolípidos<sup>46</sup> o fenómenos embólicos por endocarditis de Libman-Sacks), aterosclerosis acelerada (parcialmente acelerado por el tratamiento con esteroides<sup>48</sup> vasculitis y microhemorragias) y el daño inmunológico directo mediado por alteraciones con desmielinización y microembolias.<sup>49</sup>

Vasculopatía: implicación de vasos sanguíneos cerebrales, que puede generar una lesión directa y alteración de la barrera hemato-encefálica permitiendo el paso de autoanticuerpos al SNC. Caracterizada por infiltrado perivascular de células mononucleares (sin necrosis fibrinoide)<sup>50</sup> pequeños infartos por obstrucción luminal.

Autoanticuerpos antifosfolípidos pueden tener implicación en esta expresión clínica y accidentes cerebrovasculares, crisis convulsivas y alteraciones en imágenes de resonancia magnética (W)

Anticuerpos antineuronales dirigidos contra células de neuroblastoma humano, encontrado en 5% de los pacientes con LES sin expresión clínica.

Disfunción cognitiva asociada a anticuerpos linfocitotóxicos en el suero de pacientes con LES.

Se han encontrado anticuerpos en líquido cefalorraquídeo (LCR) capaces de unirse al DNA-nativo y receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA).

Otros anticuerpos demostrados con síntomas neurológicos en LES son: antigangliósidos, antineurofilamento, anti-proteína fibrilosa anti-glial (GFAP), anti-PR3/c-ANCA, anti-Nedd5, anti-triosephosphate, anti-SSA/Ro, anti-histona, anti-alfa-internexin, peroxiredoxin-5, ubiquitin carboxyl-terminal hidrolasa isozima L1, etc. (WW), as como los antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anti-cardiolipina, anti-b2-glicoproteína, anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidil-inositol, anti-acido fosfatídico.<sup>51,52</sup>

Lupus neuropsiquiátrico es un reto diagnóstico en la actualidad, con un importante impacto en la mortalidad de pacientes con Lupus eritematoso sistémico, siendo reportada la mortalidad hasta 19%, con importante morbilidad, a pesar de que el pronóstico ha mejorado considerablemente en las últimas décadas.

Actualmente se desconoce la verdadera prevalencia de lupus neuropsiquiátrico, con reportes desde un 14 a 95%, siendo el promedio aceptado 40-50%.

En un meta-análisis realizado con 112 ensayo clínicos controlados (abril de 1999 a mayo del 2008 que cumplían criterios de alguno de los 19 síndromes neuropsiquiátricos establecidos por la ACR en 1999, 12 de ellos centrales y; 7 periféricos, con un tamaño al menos de 30 pacientes), con un total de 5057 pacientes con LES, incluyendo 1439 pacientes con lupus neuropsiquiátrico, con 2709 síndromes, se estimó una prevalencia de 56.3% (IC 95%, 42.5% - 74.7%) y los síndromes más frecuentes fueron los siguientes:

-Cefalea: 28.3% (18.2% - 44.1%).

-Trastornos del estado de ánimo: 20.7% (11.5% - 37.4%).

-Disfunción cognitiva: 19.7% (10.7% - 36%).

-Convulsiones: 9.9% (4.8% - 20.5%).

-Enfermedad cerebrovascular: 8% (4.5% - 14.3%).<sup>53</sup>

Se han utilizado diversos estudios de imagen en lupus neuropsiquiátrico, siendo la Resonancia magnética (RM) la principal herramienta para evaluar alteraciones en sistema nervioso, tanto primarias, como aquellas asociadas al tratamiento, así como para descartar diagnósticos diferenciales (trauma, infección, epilepsia, migraña, encefalopatía posterior reversible y efectos adversos de los medicamentos, que en el caso de los esteroides, siendo factor de riesgo cuando la dosis diaria de prednisona es >40mg.<sup>48</sup>

Existen otras modalidades de neuroimagen, como tomografía computada (TC) con baja sensibilidad y utilizada esencialmente para descartar complicaciones graves como hemorragias, infartos grandes y en caso de diagnósticos diferenciales,<sup>54</sup> En el caso de la TC con fotón único (SPECT) que evalúa el flujo sanguíneo cerebral regional (hipoperfusión difusa o parcial), ha demostrado ser sensible en la detección de alteraciones funcionales para enfermedades neurológicas, psiquiátricas e inmunológicas, sin embargo, no está claramente establecido en lupus neuropsiquiátrico.<sup>55</sup>

Modalidades de neuroimagen en Lupus neuropsiquiátrico. <sup>56</sup>				
Modalidad.	Pros	Contras.	Indicaciones.	Hallazgos frecuentes.
SPECT.	Mide función del tejido.	-Muy baja resolución. -Exposición a radiación.	-Actividad y, -Daño de la enfermedad.	Áreas de hipoperfusión.
PET.	Mide actividad metabólica	Baja resolución. -Exposición a radiación.	Cambios funcionales y metabólicos.	Áreas de hipometabolismo.
fMRI.	Igual que MRI	Personal especializado.	Cambios funcionales.	Incremento anormal de la actividad cerebral.
MDCT.	-Alta disponibilidad. -Proporciona información de otras entidades.	Baja sensibilidad y especificidad.	Infarto agudo, hemorragias, abscesos y edema cerebral.	Atrofia cerebral y calcificaciones.
MRI	Radiación nula. Alta resolución de imagen.	No diferencia entre lesiones agudas y crónicas.	-Múltiples cortes. -Daño intraparenquimatoso.	Lesiones subcorticales pequeñas hiperintensas, infartos y atrofia cerebral.
SPECT: tomografía computada con emisión de fotón único; PET: tomografía con emisión de positrones; MRI: resonancia magnética; fMRI: RM funcional; MDCT: tomografía computada multidetector.				

Secuencias de RM en lupus neuropsiquiátrico. <sup>56</sup>		
Secuencias.	Descripción.	Hallazgos frecuentes.

T1	Secuencia sensible a la grasa.	Atrofia cerebral.
T2	Secuencia sensible al líquido.	Lesiones hiperintensas subcorticales, infartos y atrofia.
FLAIR	Secuencia sensible al líquido.	Lesiones hiperintensas subcorticales, infartos y atrofia.
DWI	Cambios inflamatorios. Diferencias entre lesiones isquémicas.	Cambios inflamatorios de intensidad disminuida. Distingue edema citotóxico (alto) y vasogénico (baja).
ADC	Lo mismo que DWI. Elimina el brillo de artefactos en T2.	Cambios inflamatorios de intensidad incrementada. Distingue edema citotóxico (bajo) y vasogénico (alto).
DTI	Medida de la integridad axonal que se interrumpe en pacientes con lupus neuropsiquiátrico.	Señales patológicas de sustancia blanca del cuerpo caloso, capsula y corona radiada anterior.
MRS	Mide la actividad de la enfermedad.	Niveles bajos de N-acetil-aspartato (no específico). Niveles elevados de colina.
FLAIR: Recuperación inversa del líquido atenuado; DWI: Imagen axial difusión-cargada; ADC: coeficiente de difusión aparente; DTI: Proyección de tensor de difusión; MRS: Espectroscopia en RM.		

Aproximadamente 50% de los pacientes con lupus neuropsiquiátrico tienen una RM normal, especialmente aquellos paciente que manifiestan cefalea, trastornos del estado de ánimo y enfermedad psiquiátrica. Sin embargo, se observan RM anormales en 13-35% de los casos de LES sin manifestaciones neurológicas.<sup>57</sup>

Los hallazgos que son reportados con mayor frecuencia en diversos estudios con RM convencional se encuentran: múltiples pequeñas lesiones en la sustancia blanca (30-75%) y atrofia cortical (15-20%), con RM normales en 25-60% de los casos. Otras modalidades de la RM como tensor de difusión, transferencia de magnetización y estudios volumétricos permiten obtener información microestructural y funcional, lo que podría evidenciar cambios cerebrales sutiles que permitan mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos.<sup>58</sup>

Las lesiones vasculares son mal definidas con hiperintensidades en secuencias T2 y moderadamente hipointensas o isointensas en T1.

Enfermedad de grandes vasos se observan infartos grandes forma de cuña, con distribución sobre el territorio vascular, tanto en sustancia blanca y gris (10-15%), siendo incapacitantes, con una edad de presentación entre 35-40 años.

La arteria cerebral media es la que se afecta con mayor frecuencia.

Los anticuerpos antifosfolípidos se han asociado en eventos cerebrovasculares hasta en el 50% de los casos.<sup>59</sup>

Con las proyecciones de imagen de difusión es posible determinar el tiempo de evolución (aguda, subaguda o crónica, incluyendo infartos subclínicos).

La enfermedad de pequeños vasos, generalmente son menores de 1cm, que siguen la distribución de la sustancia blanca (periventricular, profunda o subcortical), con zonas hipertensas en secuencias T2 en sustancia blanca, ganglios basales y cerebelo (hallazgos más frecuentes), infartos recientes subcorticales pequeños, lacunares, microhemorragias y atrofia.

En secuencias T2 y FLAIR, se observan zonas pequeñas y mal definidas.<sup>60</sup>

Frecuentemente las lesiones de sustancia blanca correlacionan con enfermedad cerebrovascular, disfunción cognitiva, convulsiones, síndrome antifosfolípidos, hipocomplementemia, envejecimiento, duración de la enfermedad y dosis total de esteroides.

Algunos hallazgos de RM con correlación clínica:

-Lesiones hiperintensas focales reversibles con edema focal: encefalopatía, defectos focales y cefalea.

-Lesiones hiperintensas irreversibles: Infartos, encefalopatía, vasculitis de SNC, tromboembolismo, LES de larga evolución.

-Lesiones irreversibles agudas: hemorragias por vasculitis de SNC, hipertensión, ruptura de aneurismas, hemorragia subaracnoidea.

-Atrofia: LES de larga evolución, seniles, infartos recurrentes.

-Normal: lesiones microscópicas con encefalopatía leve, microinfartos.<sup>54</sup>

Se ha demostrado la asociación significativa entre actividad de lupus neuropsiquiátrico (Neuro-SLEDAI) e índices de daño (Neuro-SLICC) con el número de lesiones (>25).

Las lesiones en sustancia blanca tienen como diagnósticos diferenciales: etiologías inflamatorias desmielinizantes como esclerosis múltiple y otras condiciones como: envejecimiento, dislipidemia, diabetes, hipertensión, cardiopatías y migraña.<sup>61</sup>

Se han descrito diversos estudios que exploran los hallazgos de neuroimagen en Lupus con manifestaciones neuropsiquiátricas, entre las cuales se encuentran las siguientes anormalidades:

1. Lesiones inflamatorias:

-Localización supra / infratentorial.

-Realce del contraste.

-Restricción de la difusión.

2. Enfermedad de grandes vasos.

-Única o múltiple.

-Aguda / subaguda / crónica.

-Territorio vascular.

3. Enfermedad de pequeños vasos:

-Hiperintensidad de la materia blanca.

a) Ubicación: frontal, parieto-occipital, temporal, ganglios basales, infratentoriales.

b) Grado de afección: lesiones focales, lesiones confluentes, lesiones difusas.

c) Tamaño de la lesión: < 5 lesiones (baja), 5-15 lesiones (intermedia), >25 lesiones (alta).

-Lacunares.

-Infartos recientes subcorticales pequeños.

-Microhemorragias.

-Atrofia cerebral (Escala de atrofia cortical global).<sup>62</sup>

A continuación se describen los estudios que han evaluado la correlación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos por neuroimagen, en la mayoría de ellas se ha utilizado resonancia magnética.

TABLA DE ESTUDIOS DE RM EN SINDROMES NEUROPSIQUIATRICOS EN LES<sup>54,46,58,63-74.</sup>

Estudios de Lupus neuropsiquiátrico, correlación clínica y por Resonancia Magnética.									
-Autor. -Lugar.	-Año. -Tipo de estudio.	-No pacientes: -M:H	-Edad -Duración de LES.	Diagnóstico neurrológico (indicación de la RM).	Síndromes neuropsiquiátricos en lupus (ACR 1999).	-RMN al ingreso. -Tratamiento:	RMN seguimiento.	Marcadores serológicos.	*SLEDAI / **SLICC/ACR  -Resultados.
Sibbitt WL, et al. <sup>54</sup> -Nuevo México.	-1989 -Reporte de casos.	-21. -21:0	-17 años. -0 - 17 años.	-Encefalopatía difusa, hemorragia cerebral, psicosis esteroidea, esclerosis múltiple	Convulsiones, síndrome cerebral orgánico, ataxia, cefalea [*], afasia de expresión, trastornos de movimiento, pupila de Marcus Gunn, hemiparesia, síntomas visuales, disestesias, depresión.	-Edema focal, atrofia, hemorragia cerebral, infartos cerebrales.  -Prednisona.	-Cambios en la sustancia blanca y edema.	ANA, anti-DNAdc,	-No evaluado.
*Fields RA, et al. <sup>46</sup> -Nuevo México.	-1990 -Reporte de casos.	-5. -5:0	-17-61 años. -No se reportó	Cerebritis difusa, infarto cerebral, EVC isquémico.	Convulsiones[*], psicosis, coma, síndrome cerebral orgánico, hemiparesia.	Cambios difusos en sustancia blanca en ambos lóbulos, frontal-parietal, infartos posteriores, capsulares y cambios en sustancia gris.  -	Infartos pontinos en sustancia blanca, lesiones persistentes e infarto residuales.	- Anticardiolipinas IgG e IgM positivos. -Sospecha de psicosis y lesiones por esteroides no confirmado.	-No evaluado.
Csépány T, et al. <sup>63</sup> -Hungria.	-2003. -Retrospectivo.	-81. -74/7	-42.3 ± 13.1 años. -8.7 ± 7.2 años.	Encefalopatía difusa, psicosis, infarto cerebral.	Enfermedad cerebrovascular, cefalea, convulsiones, mononeuropatía periférica, trastorno de ansiedad, meningitis aséptica, trastorno del estado de ánimo.	1. RM normal (50.6%). 2. Infarto (22.2%). 3. Atrofia (18.5%). 4. Lesiones de sustancia blanca (8.6%).  -	-No evaluado.	-Anticoagulante lupico, anticardiolipina (IgG e IgM)	-No evaluado.  -RM anormal correlación con SAF (p<0.01). -SAF con hipertensión (p=0.011) -RM anormal en hipertensos (p=0.00041)
Bosma GP, et al. <sup>64</sup> -Netherlands.	-2004. -	-24. -24:0	-35 años (23-65). -	-Infartos cerebrales, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuropatía craneal.	Convulsiones, corea, meningitis aséptica, estado confusional agudo, mononeuropatía periférica, mielitis transversa, trastorno del	-RM: infartos. -MTI: disminución de la homogeneidad del parénquima cerebral, que correlaciona con daño axonal difuso. -H-MRS: daño axonal difuso, desmielinización	-No evaluado.	-No evaluado.	-No evaluado.

					estado de ánimo y ansiedad, disfunción cognitiva psicosis, enfermedad cerebrovascular.	-ADC: desmielinización. -DWI: desmielinización. T2: Edema y gliosis.			
***Wang HP, et al. <sup>65</sup> China.	-2016. -Retrospectivo.	-59. -59:0	-25 años. -21 meses (0.3-240)	-Encefalopatía difusa, evento cerebrovascular.	-Cefalea, convulsiones, EVC, trastornos de movimiento, mielopatía, estado confusional agudo, psicosis, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva y neuropatía craneal.	61% tuvieron hallazgos en RM.  -No reportado.	-No evaluado.	-No se encontró correlación positiva estadística entre características inmunológicas y RM anormal. -IgA, IgM, anti-DNAdc, anti-histona, anticoagulante lupico IgG.	Significancia estadística en: -SLEDAI: (p<0.001). Estado confusional agudo (p=0.002). -EVC (p=0.004). -Convulsiones (p= 0.028).
Spinosa MJ, et al. <sup>66</sup> Brazil.	-2007. -Retrospectivo ***	-47. -36:11.  29/47 (61.7%) tuvieron NPLES	-11.4+2.6 años (5.3-15.2). -	-No reportado.	-Convulsiones, cefalea, trastornos del estado de ánimo, enfermedad cerebrovascular, estado confusional agudo, meningitis aséptica, psicosis, corea, Síndrome de Guillain Barre y neuropatía craneal.	-Atrofia, infartos cerebrales y lesiones hiperintensas de sustancia blanca subcortical.  - Electroencefalograma:	-RM normales (50%), atrofia (20%) e infartos cerebrales (15%).	-Anti-DNAdc, aCL, AL, anti-Sm, anti-Ro, anti-La.	-SLEDAI elevada al diagnóstico y SLICC/ACR a los 6 meses de seguimiento mayores a los que no tuvieron NPSLE (p<0.05). -SLEDAI en la última consulta sin diferencia significativa entre LES y NPLES (p=0.306).
Luyendijk J, et al. <sup>67</sup> Netherlands	-2011. -Retrospectivo.	-74. -66:8	-37.9+13.7 años. -60.6+72 meses.	-Estado confusional agudo, SGBarré. Meningitis aséptica, corea, disfunción cognitiva, neuropatía craneal, enfermedad cerebrovascular, cefalea, neuropatía craneal, mononeuropatía, trastorno del estado de ánimo, plexopatía,	-Convulsiones generalizadas, evento cerebrovascular.	63/74 (85.1%) RN anormal. -Hiperintensidad de sustancia blanca (49%), sustancia gris (18%), infarto cerebral (1.3%).  -Esteroides (79%), ciclofosfamida (5.4%), metotrexate (2.7%).	-No evaluado.	Anti-DNAdc, ANA, AL, aCL IgG e IgM.	-No evaluados.  -Lesiones hiperintensas de sustancia blanca son el hallazgo más frecuente en NPSLE.

				psicosis y convulsiones.					
[Morales-Fontes MF, et al. <sup>68</sup> Portugal.	-2012. -Retrospectivo.	-22/98 (NPSLE = 22.5%). -18:4	-44±12 años. -13±7 años	-Evento cerebrovascular, crisis convulsivas.  Aparecen a los 6-12m del diagnóstico de LES.	Convulsiones, psicosis, cefalea, hemicranea, evento cerebrovascular, neuropatía periférica, trastorno de depresión, disfunción cognitiva, síndrome de Guillain Barré.	Infarto cerebral, hemorragia cerebral, hiperintensidad de la sustancia blanca. -EMG: neuropatía sensitiva motora.	-No evaluado.	ANA (95%), anti-DNAc (68%), anti-Sm (27%), aCL, AL y/o AB2BPI (41%).	-SLEDAI (no mostrado).  -SLICC/ACR: inicial 0.44±0.89, final 2.31±1.25.  -NPSLE con SAF positivo tiene mayores eventos tóxicos.
Abda EA, et al. <sup>69</sup> Egipto.	-2013. -Retrospectivo.	-34 -32:2	-33.26±10.14 años. -3.33±1.71 años.	-Estado confusional agudo, evento cerebrovascular.	Deficit cognitivo, cefalea, psicosis, estado confusional agudo y convulsiones.	20/28 RM anormal (71.4%): hiperintensidad de sustancia blanca (75%), infartos (35%), atrofia cerebral (20%).  -Esteroides 100%, inmunosupresores 605 (ciclofosfamida, azatioprina y/o metotrexate).	-No evaluado.	ANA (79.4%), anti-DNAc (55.8%), aPL (29.4%).	-SLEDAI inicial 19.9±6.9.
Arimuna Y, et al. <sup>70</sup> Tokio.	-2014. -Retrospectivo.	-53. -45/8	-38.9±17.1 años. -47.1±90.3 meses.	Encefalopatía difusa, psicosis, infarto cerebral.	Enfermedad cerebrovascular, convulsiones, trastorno del estado de ánimo, disfunción cognitiva y psicosis.	-25/53 (47.2%) -Hiperintensidad de sustancia blanca (88%), hiperintensidad en sustancia gris (28%) -Atrofia (26.5%). -Infarto cerebral (7.5%). -Todos tratados con esteroides (con / sin pulso), ciclofosfamida, rituximab.	- 17/25 (68%) tuvieron seguimiento en 2-4 semanas. 10/17 (55.8%) con reversibilidad por imagen.	-Anti-DNAc, anti-Sm, anticardiolipina, anti-b2 glicoproteína, anticoagulante lúpico, anti- P – ribosomal.	-BILAG-2004 (score 14.2)  -RM anormal tuvieron mayor duración de la enfermedad (p=0.0009). -RM anormal tuvieron más recaídas (p=0.0525). -No hubo correlación de RM anormal y autoanticuerpos.
Un Zymmi, et al. <sup>71</sup> Polonia.	-2014. -	-35. -30:5	-34.4 años (21-57). -5-7 años (5.2±6.2)	-No reportado.	Trastorno del estado de ánimo, cefalea, deterioro cognitivo, psicosis, convulsiones, ansiedad, neuropatía periférica, neuropatía craneal, y estado	-Lesiones de la sustancia blanca subcortical, infartos grandes, atrofia cortical y dilatación ventricular.  -Prednisona, hidroxiquina, azatioprina,	-No evaluado.	-ANA, AL, aCL, anti-B2GPI (IgG, IgM).	-SLEDAI NP = 11.23±7.19. -SLEDAI sin NP = 7.71. -SLICC/ACR: 0.95±0.78.  LES c/s NP = NAA/Cr bajo (p<0.0001) por

					confusional.	ciclofosfamida y anticoagulantes,			DTI y MRS (corteza del cíngulo posterior)
Jeong HW, et al. <sup>72</sup>	-2015. -Retrospectivo.	-11 (133 RM) -103:15	-30.1+12.1 (9.1-60.5 años). -5.4+5.3 (0-20.7) años.	-Enfermedad cerebrovascular,	Cefalea, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, neuropatía craneal, estado confusional agudo, meningitis aséptica, psicosis, disfunción congénita, enfermedad desmielinizante, trastornos del movimiento, mononeuropatía y trastorno de ansiedad.	-93/133 RM anormales (69.9%): Hiperintensidad de la sustancia blanca (57.1%), de la sustancia gris (30.8%), defectos de parénquima (23.3%) y atrofia cerebral (15%).  -Metilprednisolona (33.8%), prednisona oral (85%) ciclofosfamida (6.8%), azatioprina (13.5%)	-No evaluado.	-ANA, aCL y A lupico.	SLEDAI 12.1+7.7 (0-29), siendo mayor en lesiones hiperintensas de la sustancia blanca (13.9+8.7). EVC se asoció a aCL positivos (p=0.006) y A lupico (p=0.001).
Zaky RM, et al. <sup>43</sup> Egipto.	-2015. -	-55 -48/7. -NPSLE 30/55 (54%) M:25 y H:5	-27.3+4.6 -4+1.6 años.	-Deterioro cognitivo.	-Cefalea, enfermedad cerebrovascular, disfunción cognitiva.	21/55 (38.2%) RM anormal, de los cuales: NPSLE = 16/21 (76.1%). -Cambios en la sustancia blanca (46%), infarto (16.7%), hemorragia (10%).	-No evaluado.	-No evaluado.	-SLEDAI en NPLES (33-6+9.1) vs no-NPLES (7.2+4.7) (p=0.001). -RM anormal correlacionó con mayor duración de la enfermedad (p=0.03), mayor SLEDAI (p=0.001).
Piga M, et al. <sup>44</sup> -	-2015. -Cohorte.	-30/52 (57.6%). -29:1	-53.4+11.3 años. -5.52+4.76 años.	-Deterioro cognitivo y enfermedad cerebrovascular.	-Cefalea, enfermedad cerebrovascular, disfunción cognitiva.	-16/30 (53.3%). -Hiperintensidad de la sustancia blanca (50%), atrofia cerebral (16.7%), defectos de parénquima cerebral (6.7%).  -Dosis total de esteroide >50g (76.7%), Antimaláricos (53.5%), Inmunosupresores (60%), anticoagulantes (10%), antiagregantes plaquetarios (53.3%), antihipertensivos	24/30 (80%) tuvieron seguimiento a los 19.39+3.74 años, con los siguientes hallazgos. -Hiperintensidad de la sustancia blanca (70%), atrofia cerebral (33.33%) y defectos del parénquima cerebral (20%).	-anti-DNAc, anti-Sm, aCL IgG o IgM, AL, ANA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-P-ribosomal, anti proteína ácida fibrilar.	76.7% aumentaron sus lesiones por RM, solo 20% reportó RM normal.

						(53.3%), estatinas (30%).			
Sarbu N, et al. <sup>58</sup>	-2015. -Retrospectivo transversal.	-108. -99:9	-40.6+14.2 (14-77 años). -	-Ecefalopatia y enfermedad cerebrovascular.	Cefalea, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, disfunción congñitiva.	59.3% RM anormal (n=64). Lesiones de vasos pequeños (55.6%), vasos grandes (13%), hiperintensidad de la sustancia blanca (53.7%), atrofia (18.5%), hemorragias (13.7%) e infartos (11.1%).	-No evaluado.	-aCL, AL.	-Sigüientes correlaciones: EVC con vasculitis de vasos pequeños (p=0.001) y microhemorragias (p=0.002). C4 y CH50 con lesiones inflamatorias (p<0.001). Anticoagulante lúpico con lesiones de sustancia blanca (p=0.018), hemorragias (p=0.002) y atrofia (p=0.008).

### **Marcadores serológicos.**

La presencia de autoanticuerpos, de los cuales se describen los siguientes:

*Anticuerpos antinucleares* (ANA) presentes en más del 95% de los pacientes. El 5% restante se consideran seronegativos, estudio determinado por inmunofluorescencia (IF), que determina el patrón de tinción: homogéneo, moteado y periférico a títulos elevados. Los anticuerpos *anti-DNA nativo* o de doble cadena, son específicos y se relacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de nefritis.

En el caso de un patrón moteado de ANA por IF sugiere la presencia de anticuerpos dirigidos frente a los antígenos extraíbles del núcleo (ENA), entre los cuales se encuentra: anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y anti-La. En el caso de Ro, se asocia a lupus cutáneo subagudo, lupus neonatal y síndrome de Sjögren, así como su presencia en pacientes seronegativos para hacer diagnóstico de LES.

La anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipinas IgG e IgM, así como anti beta 2 glicoproteína I (otros identificados: fosfatidilserina, fosfatidilinositol, etc.), están positivos en un 30-40%, de los cuales solo 1/3 tiene expresión clínica manifestada como: trombosis venosa y/o arterial, trombocitopenia o anemia hemolítica, pérdidas fetales recurrentes, etc. Se asocian con enfermedad cerebrovascular.<sup>75</sup>

### **Diagnóstico diferencial.**

Se deben realizar consideraciones en el diagnóstico diferencial y evaluación de un paciente con ANA y enfermedad multisistémica como una infección u otras enfermedades reumáticas. Algunas enfermedades virales pueden elevar transitoriamente ANA, así como otras enfermedades de tejido conectivo: dermatomiositis, esclerodermia y poliarteritis nodosa con presentación sistémica. Algunas de las consideraciones a tomar en cuenta son la hipergammaglobulinemia, niveles de complemento sérico relativamente normal y el patrón de fluorescencia de ANA.

### **Tratamiento.**

El tratamiento debe individualizarse y basarse en la extensión y gravedad de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es asegurar la supervivencia a largo plazo, lograr la menor actividad posible de la enfermedad, prevenir el daño a órganos, minimizar la toxicidad farmacológica, mejorar la calidad de vida y educar al paciente acerca de su papel en el manejo de la enfermedad.<sup>76</sup>

### *Tratamiento no farmacológico:*

Protección solar: la exposición a luz ultravioleta puede exacerbar o inducir manifestaciones sistémicas de LES. Evitar la exposición solar y fuentes de luz ultravioleta mediante filtros solares (UV-A, UV-B). También deben evitarse medicamentos que causan fotosensibilidad (metotrexate, doxepina, imipramina, quinolonas, dapsona, doxiciclina, griseofulvina, sulfas, cloroquina, haloperidol, acetazolamida, furosemide, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, amantadina, etc).<sup>77</sup>

Vitamina D (25-hidroxivitamina D) por la baja exposición solar.

Restricción de sodio en caso de hipertensión.

Ejercicio: para evitar la pérdida de masa muscular, desmineralización y pérdida energética para evitar fatiga.

Inmunizaciones: deben recibir inmunizaciones antes de iniciar inmunosupresión. Inmunización contra influenza y neumococo son seguras, pero los títulos son bajos, mientras que contra VPH y VHB es segura. Están contraindicadas vacunas virales vivas atenuadas, ante inmunosupresión, uso de esteroides con dosis equivalentes mayores de 20mg/día en base a prednisona durante más de 2 semanas.<sup>78</sup>

### *Tratamiento farmacológico.*

De forma individualizada y basado en las manifestaciones predominantes, órgano comprometido, respuesta al tratamiento previo, actividad de la enfermedad y gravedad.

En general todos los pacientes con LES con cualquier grado de enfermedad son tratados con hidroxicloroquina - cloroquina, a menos que estén contraindicados. Mejoran síntomas constitucionales, manifestaciones musculoesqueléticas y manifestaciones mucocutáneas. Reducción de la recaídas, eventos de trombosis y morbimortalidad.

Ante manifestaciones leves se puede agregar prednisona a corto plazo a dosis bajas (7.5mg/día).<sup>79</sup>

Pacientes con afección moderada sin que ponga en peligro un órgano, se combina hidroxicloroquina – cloroquina más prednisona a corto plazo con 5 a 15mg de prednisona al día. Se puede utilizar un inmunosupresor para ahorro de esteroides como azatioprina y metotrexate, para control de los síntomas.

Pacientes con manifestaciones graves o mortales con daño a órgano (renal o sistema nervioso), requiere de tratamiento inmunosupresor intenso (terapia de inducción) para controlar la enfermedad y detener la lesión tisular. Se utilizan esteroides sistémicos a

dosis altas (pulsos de metilprednisolona de 0.5 a 1g/día) durante 3 días y posteriormente 1 a 2mg/kg/día en pacientes estables, en combinación con otros agentes inmunosupresores.<sup>80</sup>

La efectividad del tratamiento reduce rápidamente la inflamación para control de la enfermedad. Otros agentes inmunosupresores pueden utilizarse como micofenolato, ciclofosfamida y rituximab.

El tratamiento inicial debe seguir de un tratamiento más prolongado, menos intenso, menos tóxico para consolidar la remisión y evitar recaídas.

Otras terapias actuales.

Varios agentes se han utilizados en pacientes con LES que son resistentes a los tratamientos convencionales establecidos. Los ejemplos de tales agentes incluyen aquellos que se dirigen a los linfocitos B, como belimumab y rituximab.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la forma de un factor de supervivencia del linfocito B (BLyS o BAFF), el cual se eleva en algunos pacientes con LES, que promueve la formación y supervivencia de las células de memoria de linfocitos B, plasmoblastos y autoanticuerpos. El uso de belimumab se encuentra limitado a pacientes con enfermedad musculoesquelética o cutánea activa refractaria a la terapia convencional (seguridad adecuada), sin embargo en nefritis lúpica y afección de sistema nervioso no se ha demostrado eficacia suficiente.<sup>81</sup>

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra CD20 que genera agotamiento de linfocitos B, ha demostrado su eficacia en LES con y sin nefritis refractarios, con mejoría a largo plazo (parámetros clínicos e inmunológicos).<sup>82</sup>

Ciclosporina: inhibe la transcripción para la activación de linfocitos T. Se utiliza para nefropatía membranosa, afección cutánea refractaria e hipoplasia de médula ósea. Se puede utilizar como ahorrador de esteroides.

Otros agentes en ensayos clínicos contra células B (atacept, blisibimod), anti-tirosin-cinasa, receptor anti-IL-6, INF alfa e inhibidores de INF gamma (sifalimumab), un bloqueador de coestimulación de linfocitos T (abatacept) y un inhibidor de proteosoma (bortezomib).<sup>76</sup>

## **Evaluación de Actividad y Daño en Lupus Eritematoso Sistémico.<sup>83</sup>**

La evaluación de la actividad de la enfermedad en los pacientes acorde a las intervenciones terapéuticas<sup>84</sup> y el patrón de enfermedad: Intermitente (con episodios de recaídas), Enfermedad crónica activa y Enfermedad quiescente.

Esta evaluación se refiere a las manifestaciones reversibles en un momento de tiempo determinado (magnitud e intensidad). El grado de disfunción irreversible del órgano se ha denominado daño.<sup>85</sup>

La evaluación de la severidad y actividad se determinan con la combinación de la historia clínica, examen físico, pruebas órgano-específicas y estudios serológicos.

Debido a que no existe ningún marcador único de actividad, se debe contextualizar los resultados clínicos y de laboratorio.

Biometría hemática: Leucopenia es un criterio de actividad de la enfermedad, anemia y trombocitopenia. Aunque pueden ser resultado de la toxicidad por el uso de inmunosupresores.

Reactantes de fase agudo: Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) pueden elevarse habitualmente, por lo que no es un parámetro fiable. La VSG con niveles crecientes puede indicar daño acumulado y la PCR puede indicar inflamación o infección.

Sedimento urinario: Proteinuria o cilindros celulares y hematuria indican lupus con afección renal. Creatinina sérica y baja del filtrado glomerular pueden indicar nefritis lúpica. Anti-DNA nativo se elevan a títulos elevados en nefritis lúpica.

Complemento: C3 y C4 a menudo disminuyen en la enfermedad activa, particularmente en la nefritis lúpica.

Autoanticuerpos: solo anti-DNA nativo sirve como marcador de actividad, a diferencia de anti-Sm, Ro/SSA, La/SSB, U1RNP y ANA, porque es probable que cambien con el tiempo y no han demostrado correlación con la enfermedad activa.

Otros estudios adicionales que pueden realizarse para la determinación de daño órgano específico mediante electrocardiograma, pruebas de funcionamiento pulmonar, radiografías, tomografía o resonancia para realizar una evaluación completa, lo cual puede realizarse cada 3 a 4 meses según la evolución de cada paciente.<sup>86-88</sup>

### *Índices de medición de actividad de la enfermedad.*

Existe una serie de medidas - índices de actividad o daño de la enfermedad desarrolladas y utilizadas para fines de investigación. Una puntuación de daño es una

medida de daño crónico y se utiliza como valor pronóstico. Se utilizan en combinación de examen clínico y de laboratorio, con aplicabilidad general en la práctica médica.<sup>84</sup>

Índices de Actividad.

-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

-SLICC/ACR-DI (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Rheumatology Damage Index) se utiliza para medir el daño que se ha producido desde el inicio de la enfermedad.

-ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure).

-SLAM (Systemic Lupus Activity Measure).<sup>89</sup>

-BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale).<sup>90</sup>

-SLEDAI-MEX y SLEDAI-2K.<sup>91,92</sup>

Los ensayos clínicos están utilizando combinaciones de índices para crear medidas de evaluación para determinar los resultados de la prueba, como ejemplo el SRI (Systemic Lupus Erythematosus Response Index) utilizado en ensayos realizados utilizando belimumab, y el BICLA (BILAG-based Combined Lupus Assessment) utilizando en un ensayo con epratuzumab.<sup>93</sup>

El Índice de Actividad de LES (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

Se identificaron 3 índices para describir la evolución de la enfermedad: actividad de la enfermedad, daño de la enfermedad y el estado de salud.

En 1992 Bombardier y colaboradores desarrollaron El índice de actividad de la Enfermedad en LES, que se basa en 24 variables identificadas como factores importantes, los cuales se aplicaron y evaluaron en 574 pacientes, permitiendo una revisión rápida de los signos y síntomas al menos 10 días antes.

Las variables se puntuaron por sistemas, en orden descendente:

Sistema nervioso central y vascular: 8 puntos; renal y musculo-esquelético: 4 puntos; seroso, dermatológico e inmunológico: 2 puntos; y para síntomas constitucionales y hematológicos. La puntuación máxima teórica es de 105, pero en la práctica, algunos pacientes tienen puntuaciones mayores de 45.<sup>94</sup>

**Tabla 1. Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI).**

Puntaje	Manifestación	Definición
8	Convulsión	De inicio reciente. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Psicosis	Alteración en las capacidades para desempeñar actividades normales debido a trastornos severos en la percepción de la realidad. Incluyen: alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido del pensamiento pobre, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desordenado y catatónico. Exclusión de uremia y drogas como causas.
8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con orientación, memoria u otra función intelectual inapropiadas, con hallazgos clínicos de rápido inicio y fluctuantes. Incapacidad para sostener la atención al medio ambiente, más al menos dos de los siguientes: alteraciones de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Trastornos visuales	Cambios sugestivos de LES en retina: cuerpos citoides, hemorragias, exudados serosos o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Exclusión de HTA, infección o drogas como causas.
8	Alteración de nervios craneales	Neuropatía o sensitiva o motora de inicio reciente que compromete a nervios craneales.
8	Cefalea por LES	Cefalea severa, persistente; puede ser migrañosa, pero no responde a analgesia con narcóticos.
8	Accidente cerebro-vascular	Accidente cerebro-vascular de inicio reciente. Exclusión de arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o vasculitis demostrada por biopsia o angiograma.
4	Artritis	> 2 articulaciones dolorosas e inflamadas (ej. sensibilidad, edema o derrame).
4	Miositis	Dolor y debilidad de músculos proximales, asociado con CPK, aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia que demuestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros eritrocitarios o hemo-granulares.
4	Hematuria	> 5 eritrocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección, cálculos u otra causa.
4	Proteinuria	> 0,5 gramos/24 horas
4	Pluria	> 5 leucocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección.
2	Erupción	Erupción de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Pérdida anormal difusa o en parche del cabello.
2	Úlceras en mucosas	Úlceras orales o nasales.
2	Pleurería	Dolor pleurítico con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, o hallazgos electrocardiográficos o confirmación por ecocardiograma.
2	Complemento bajo	Bajos niveles de CH50, C3 y C4.
2	Aumento de anti-DNA de cadena doble	Aumento por método de FARR por encima del valor normal*
1	Fiebre	> 38°C. Exclusión de infección como causa.
1	Thombocitopenia	< 100.000 plaquetas / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.
1	Leucopenia	< 3.000 leucocitos / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.

Este índice de actividad lúpica ha tenido modificaciones para países en desarrollo y creado por mexicanos, Guzmán y colaboradores: el MEX SLEDAI, el cual no incluye algunos parámetros inmunológicos, los cuales no son accesibles en muchos de estos

países y realizar valoraciones basadas esencialmente en elementos clínicos, el cual ha demostrado accesibilidad, reproducibilidad, validez y sensibilidad.<sup>95</sup>

#### **INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES (MEX-SLEDAI)**

<b>PUNTUACIÓN</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
8	Trastorno neurológico
6	Trastorno renal
4	Vasculitis
3	Hemólisis
3	Miositis
2	Artritis
2	Trastornos mucocutáneos
2	Serositis
1	Fiebre
1	Fatiga
1	Leucopenia
1	Linfopenia

**PUNTUACIÓN TOTAL MEX-SLEDAI \_\_\_\_\_**

En el año 2000 Glandman y colaboradores realizaron una modificación al SLEDAI que se denominó SLEDAI-2K, que también es efectivo para la evaluación de la actividad lúpica, tomando en cuenta solo manifestaciones clínicas nuevas o recurrentes.<sup>96</sup>

SELENA-SLEDAI		SLEPDAI	Comment
Descriptor	Score	Modified for pregnancy	
Seizure	8	Yes	r/o eclampsia
Psychosis	8	No	
Organic brain syndrome	8	No	
Visual disturbance	8	Yes	Hypertension
Cranial nerve disorder	8	Yes	r/o Bell's palsy
Lupus headache	8	Yes	r/o eclampsia, preeclampsia
CVA	8	Yes	r/o eclampsia
Vasculitis	8	Yes	Consider palmar erythema
Arthritis	4	Yes	Consider bland knee effusions
Myositis	4	No	
Urinary casts	4	No	
Hematuria	4	Yes	r/o cystitis and vaginal bleeding reflective of placental problems
Proteinuria	4	Yes	r/o eclampsia
Pyuria	4	Yes	r/o infection
Rash	2	Yes	Consider chloasma
Alopecia	2	Yes	Consider normal postpartum alopecia
Mucosal ulcers	2	No	
Pleurisy	2	Yes	Hyperventilation secondary to progesterone, dyspnea secondary to enlarging uterus
Pericarditis	2	No	
Low complement	2	Yes	Complements normally rise during pregnancy
Increased DNA binding	2	No	
Fever	1	No	
Thrombocytopenia	1	Yes	r/o preeclampsia, HELLP, incidental thrombocytopenia of pregnancy
Leukopenia	1	Yes	Consider normal rise of leukocyte count during pregnancy

Total score (sum of weights next to descriptors marked present).  
CVA: Cerebrovascular accident; HELLP: Hemolysis elevated liver enzymes low platelet count; r/o: Rule out; SELENA: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment; SLE: Systemic lupus erythematosus; SLEDAI: SLE Disease Activity Index.  
Reproduced with permission from [57].

LAI, fue diseñado en la Universidad de John Hopkins y la Universidad de California, para estratificar las manifestaciones por gravedad, con hallazgos clínicos y de laboratorio en las últimas 2 semanas. Consta de 5 apartados, y todas se valoran de 0-3 según la gravedad.

El Systemic Lupus Activity Measurement (SLAM) creado en la Universidad de Harvard, utiliza las manifestaciones que ocurren con más frecuencia que pueden ser graduadas y definidas operativamente. Consta de 24 manifestaciones clínicas divididas en 11 sistemas orgánicos y 8 parámetros de laboratorio, no incluye inmunológicos. Refleja el estado del paciente en el último mes.

El Índice de determinación de actividad lúpica del grupo de las Islas Británicas (BILAG) fue diseñado por 5 grupos de Gran Bretaña e Irlanda e incorpora el concepto de reversibilidad o no de la lesión como indicador de actividad.

### *Índices de medición de daño acumulado.*

Se define como daño: todo cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa, el cual es consecuencia de las activaciones de la enfermedad. Se determina mediante la evaluación clínica, teniendo en cuenta los episodios de actividad, con al menos 6 meses de distancia entre sí para ser evaluados nuevamente. El grupo de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC/ACR)* consta de 39 aspectos que están divididos entre 12 sistemas. Con validez, sensibilidad y fiabilidad demostrada.<sup>97,</sup>

98

La mayoría de los autores consideran que el nivel de actividad lúpica debe correlacionarse con el grado de daño acumulado en los diferentes órganos y sistemas para poder estimar mejor el pronóstico y evaluar el efecto del tratamiento.

**Índice de Daño Para el LES del Grupo Systemic Lupus Internacional  
Collaborating Clinics y del American Collage of Rheumatology (SLICC/ACR)**

<b>Criterio</b>	<b>Puntuación</b>
1. Cataratas	1
2. Cambio Retiniano o Atrofia óptica	1
3. Alteración cognoscitiva o Psicosis mayor	1
4. Convulsiones con terapia por 6 meses	1
5. Accidente cerebrovascular ( puntuación 2 si es > a 1)	1 (2)
6. Neuropatía craneal/periférica ( óptica excluida)	1
7. Mielitis traansversa	1
8. Filtración glomerular estimada < 50%	1
9. Proteinuria = > 3,5 gr/24h	1
10. insuficiencia renal terminal	3
11. Hipertensión pulmonar	1
12. Fibrosis pulmonar	1
13. Reducción pulmonar	1
14. Infarto pulmonar	1
15. Angina o puente arteria coronaria	1
16. Infarto miocárdico	1 (2)
17. Cardiomiopatía	1
18. Enfermedad valvular	1
19. Pericarditis mayor de 6 meses o pericardiotomia	1
20. Claudicación durante seis meses	1
21. Pérdida tejido menor(pulpejos)	1
22. Pérdida tejido significativa >1 (dedo/miembro)	1 (2)
23. Trombosis venosa( inflam/ulcerc/estasis)	1
24. Infarto o resección intestinal	1 (2)
25. Insuficiencia mesentérica	1
26. Peritonitis crónica	1
27. Estenosis o cirugía gastrointestinal	1
28. Atrofia muscular o debilidad	1
29. Atrofia deformante o erosiva	1
30. Osteoporosis	1
31. Necrosis Avascular	1 (2)
32. Osteomielitis	1
33. Alopecia cicatrizal crónica	1
34. Cicatrización extensa o del panículo adiposo	1
35. Ulceración piel > 6 meses	1
36. Insuficiencia gonadal prematura	1
37. Diabetes	1
38. Malignidad (excluir displasia)	1
39. Malignidad (excluir displasia) (puntuación de dos si es más de un sitio).	1 (2)

## **Pronóstico.**

Morbilidad: a pesar de una reducción del riesgo de muerte prematura, pacientes tienen riesgo de complicaciones por la enfermedad activa y efectos secundarios de fármacos como los glucocorticoides y agentes citotóxicos. Necrosis avascular de caderas, rodillas, osteoporosis, fatiga y disfunción cognitiva.

Lupus eritematoso sistémico puede ser una enfermedad relativamente benigna a una enfermedad rápidamente progresiva con falla fulminante de órganos y muerte. La tasa de supervivencia a 5 años a incrementado desde un 40% (1950) a un 90% desde 1980.<sup>99</sup>

A pesar de los diagnóstico oportunos, tratamiento precoz y tratamiento intensivo, la mortalidad es 2 a 5 veces mayor que la población general.

Los factores pronósticos establecidos de supervivencia para LES incluyen:

- Nefropatía (glomerulonefritis proliferativa difusa).
- Hipertensión.
- Sexo masculino.
- Edad temprana o tardía de presentación.
- Nivel socioeconómico bajo.
- Raza negra.
- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
- Índices altos de actividad de la enfermedad.

Las principales causas de muerte en los primeros años de la enfermedad son debidas a infección secundaria a inmunosupresión o enfermedad activa: enfermedad en sistema nervioso central y enfermedad renal; otras son debido a complicaciones como etapa avanzada de la enfermedad renal, complicaciones del tratamiento y enfermedades cardiovasculares.<sup>100</sup>

### **III. Pregunta de investigación.**

¿Determinar cuál es la correlación de la resonancia magnética convencional y las manifestaciones neuropsiquiátricas de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.?

### **IV. Planteamiento del problema.**

El Lupus Eritematoso Sistémico constituye un importante problema de salud a nivel mundial, con un alto impacto biológico, psicosocial y económico.

La presentación de la enfermedad es de gran diversidad, así como diferente respuesta al tratamiento.

Del grupo de sistemas involucrados, la afección renal y de sistema nervioso suelen seguir una evolución deletérea que conduce a un desenlace insatisfactorio en semanas o meses.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas de LES en la población pediátrica se presentan en 20-95%, que conllevan una alta morbilidad y mortalidad a diferencia de la población de adultos; que frecuentemente se asocia con actividad de la enfermedad y que a menudo, son motivo de una terapéutica más agresiva para evitar secuelas y mortalidad en los pacientes pediátricos.

En el Instituto Nacional de Pediatría, hospital de tercer nivel y centro de referencia de enfermedades autoinmunes, es la entidad más frecuente con 320 pacientes en el 2007 y actualmente 307 pacientes, ya que se han egresado aquellos que cumplieron su mayoría de edad y continúan en seguimiento en hospitales que atienden población de adultos.

Sin embargo, no existen estudios de población pediátrica que evalúen y correlacionen las manifestaciones neuropsiquiátricas con los estudios de imagen, actividad y daño de la enfermedad. Por lo que es necesario realizar un estudio que demuestre dicha relación y sirva de referencia para establecer la utilidad que tienen los estudios de imagen ante sintomatología a nivel de sistema nervioso.

### **V. Justificación.**

En México, no existen estudios de población pediátrica que evalúen y correlacionen las manifestaciones neuropsiquiátricas de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, actividad y daño de la enfermedad.

## **HIPÓTESIS.**

La resonancia magnética convencional demuestra hallazgos anormales en más del 50% de los casos de pacientes con síntomas neuropsiquiátricos de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, así como mayor índice de actividad y daño de la enfermedad.

## **VI. Objetivos.**

### **VI.I Objetivo general.**

Determinar la correlación que existe entre los hallazgos anormales de la resonancia magnética convencional y las manifestaciones neuropsiquiátricas de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil.

### **VI.II Objetivos particulares.**

1. Describir la correlación que existe entre el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI y SLEDAI MEX) con los hallazgos de la resonancia magnética convencional en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil.

2. Describir la correlación que existe entre el índice de daño de la enfermedad (SLICC/ACR) con los hallazgos de la resonancia magnética convencional en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil.

3. Determinar la correlación que existe entre autoanticuerpos con las manifestaciones neuropsiquiátricas y los hallazgos de la resonancia magnética convencional en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil.

## **VII. Material y métodos.**

### **VII.I Tipo de estudio.**

Por su finalidad es: descriptivo.

Por su control de asignación es: observacional.

Por su secuencia temporal es: transversal.

Por su cronología es: retrospectivo.

## **VII.II Población Objetivo.**

Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil con manifestaciones neuropsiquiátricas (Criterios de la American College of Rheumatology 1999), del Instituto Nacional de Pediatría.

VII.III Criterios de selección.

VII.IV Criterios de inclusión.

Pacientes de cualquier género con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil con manifestaciones neuropsiquiátricas, con 4 o más de los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1997 realizado por el especialista, que cuenten con estudio de resonancia magnética convencional.

VII.V Criterios de exclusión.

Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil en lo que se haya descartado lupus neuropsiquiátrico y/o que los síntomas neurológicos hayan sido explicados por otras causas.

Pacientes con Lupus Neuropsiquiátrico que no cuenten con estudio de imagen de resonancia magnética convencional.

Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil que no cumpla con los criterios para la evaluación de los índices de actividad (SLEDAI, SLEDAI MEX, SLEDAI-2K) y daño de la enfermedad (SLICC/ACR).

Ubicación del estudio. Servicio de Inmunología y radiología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

## **VII.VIII Variables del estudio, definición operacional y escala de medición de variables.**

- Definiciones operacionales. Ver Anexo No. 1.
- Variables. Ver Anexo No. 2.
- Hoja de recolección de datos. Ver Anexo No. 3.

#### VII.IX Descripción General del Estudio.

1) Se buscarán en el archivo clínico y en las bases de datos del servicio de Inmunología - Radiología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría a los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil con manifestaciones neuropsiquiátricas, en el periodo de enero de 2007 a enero de 2016. Se incluirán en el estudio a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección ya mencionados.

2) Se revisará el expediente en los pacientes que ingresan en el estudio, para registrar las características de las manifestaciones neuropsiquiátricas y estudios de radiología por resonancia magnética convencional en el PACS (Carestream Vue Motion).

3) Se realizará evaluación de los índices de actividad (SLEDAI, SLEDAI MEX, SLEDAI-2K) y de daño (SLICC/ACR) en un periodo de 30 días antes o posteriores a la realización de la resonancia magnética convencional.

4) Los datos recolectados se almacenarán en una hoja de recolección de datos. (Anexo 3).

5) La captura de datos se realizará de forma electrónica, en el programa Excel.

6) Se realizará el análisis estadístico a través del programa SPSS versión 21.

#### Tamaño de la muestra.

Por la cantidad de la población registrada con el diagnóstico de Lupus Eritematosos Sistémico Juvenil con manifestaciones neuropsiquiátricas, se incluirán todos los pacientes que cuenten con estudio de imagen con resonancia magnética convencional desde enero de 2007 hasta enero de 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### Análisis estadístico.

Por las características del estudio: el análisis estadístico será descriptivo, las variables categóricas se presentarán en frecuencias simples o proporciones y las variables continuas en medidas de tendencia central y dispersión (media o mediana, desviación estándar o rango).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, la 48ª Asamblea General de Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de armonización y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere el Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.

2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.

3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo, los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.

6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.

7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.

8) Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por el Comité de Investigación y el Comité de Ética.

9) Cada individuo que participará en el estudio, tendrá la educación, el entrenamiento y experiencia adecuados para participar y cumplir con las responsabilidades que se asignen.

10) Toda información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.

11) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

Estimación del riesgo del protocolo. Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

## RESULTADOS.

En este estudio se analizó un total de 39 pacientes, de los cuales, 74%(29) son femenino y 25.6% masculino (10). La edad de diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con una media de 13 años (2.9-17.3), encontrando al momento del diagnóstico en promedio 5 y 6 criterios de ACR y SLICC respectivamente.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y la primera manifestación neuropsiquiátrica fue muy variable, con una mediana de 11 meses, siendo 19 pacientes los que presentaron afección neurológica al momento de hacer el diagnóstico y el paciente con más tiempo previo al involucro neurológico por LES fue de 7 años, con predominio de crisis convulsivas en 20.5%.

En la evaluación global de síntomas neuropsiquiátricos de la ACR, la cefalea fue más frecuente con 35.9% (14), seguido de crisis convulsivas en el 28.2% (11) y trastornos en el estado de ánimo en el 23.1% (9).

En cuanto a los criterios de LESJ de acuerdo a la ACR, se reportaron anticuerpos antinucleares positivos en el 97.4% (38), criterio inmunológico 79.5% (31), con predominio de DNAdc positivo, la afección hematológica reportó positividad en el 84.6% (33) de los pacientes caracterizado por linfopenia en el 66%. El involucro renal se documentó en 74.4% (29), secundario a proteinuria 51.3% y articular en 51.3% (20), siendo menos frecuente el criterio lupus discoide con 7.7%.

Al evaluar el índice de actividad de la enfermedad con la escala SLEDAI-MEX, se obtuvo una media de 14 puntos, con lo que coloca a todos los pacientes de este estudio en el nivel mas alto de severidad, lo cual se atribuye a que lo neurológico asigna un puntaje muy elevado para cada paciente, aunado a que el 43.5% (17) tuvo manifestaciones a nivel renal y hematológico 69.2% (27).

El anti-DNA nativo se observó positivo en 48.7%, hipocomplementemia en el 76.9% (30) a expensas de C4 en el 74.4% (29) y C3 en el 51.3%, la presencia de proteinuria en la mitad de los casos (51.3%), hematuria 53.8% y en forma de nefritis en el 41% de los casos.

El lo que refiere al tratamiento 82.1% (32) de los pacientes recibió bolos de esteroide, en conjunto con antiepilépticos en 25.6% de los casos.

Llama la atención que en 11 de los 39 pacientes (28.2%) se documentó hipertensión al momento de la presentación neuropsiquiátrica, por lo que se determinará si integran diagnóstico de encefalopatía posterior reversible en base a los hallazgos por imagen (RMN). Además, se encontró que al momento de las manifestaciones neurológicas por LES, los pacientes ya habían recibido más de 1 inmunosupresor, 56% 2 inmunosupresores, 30% 3 inmunosupresores y hasta el 12% por la severidad de la enfermedad ya había recibido tratamiento hasta con 4 inmunosupresores.

## DISCUSIÓN.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y afectación de multisistémica, episódica, con inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo, así como la presencia de anticuerpos antinucleares y DNA de doble cadena<sup>1</sup>.

En general se acepta que un 20-30% de LES ocurren en edad pediátrica, con una incidencia de 0.3 a 0.9 por cada 100,000 niños y una prevalencia de 3.3 a 8.8 por cada 100,000 niños.<sup>12</sup>

La pérdida de la autotolerancia a antígenos propios que desarrollan una respuesta inmune, incluso antes de tener una expresión clínica. El reconocimiento de autoantígenos ante la apoptosis celular que expone antígenos intracelulares en las superficies de las células formando complejos inmunes y desencadenando la respuesta autoinmune.<sup>22,23</sup>

Moléculas como BAFF (activador de linfocitos B) BLys y citocinas como IL-6 y 10, incrementan la maduración y supervivencia de células B para la producción de autoanticuerpos y linfocitos B de memoria.<sup>24</sup>

La enfermedad a nivel de sistema nervioso central se presenta en un 10 a 80% de los casos, antes o durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones son amplias acorde a la población estudiada. La ACR en 1999 formuló 19 entidades neuropsiquiátricas para Lupus Eritematoso Sistémico, basado en un grupo de 108 pacientes.<sup>35</sup> y en 2007 se reportó la frecuencia de presentación de cada manifestación neurológica en el grupo pediátrico:<sup>36</sup>

Se dividen en manifestaciones de sistema nervioso central (Meningitis aséptica, Enfermedad cerebrovascular, Síndrome desmielinizante, Cefalea (66%), Trastornos del movimiento, Crisis convulsivas (18%), Mielopatía. Estado confusional agudo, Trastorno de ansiedad, Disfunción cognitiva (27%), Trastorno del ánimo (15%), Psicosis (36%)) y manifestaciones de sistema nervioso periférico (Síndrome de Guillain-Barré, Neuropatía autonómica, Mononeuropatía, Miastenia *gravis*, Neuropatía craneal, Plexopatía, Polineuropatía).<sup>37-44</sup> Corroborando en nuestro estudio lo que se reporta en la literatura internacional con cefalea en primer lugar y posteriormente crisis convulsivas.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una condición neurológica poco habitual en LES, se presenta frecuentemente en otras entidades como preeclampsia, eclampsia, emergencia hipertensiva, falla renal, falla orgánica múltiple, microangiopatía trombótica, quimioterapia, uso de inmunosupresores, trasplante de órganos sólidos, transfusión de derivados sanguíneos y enfermedades autoinmunes

(granulomatosis con poliangeítis, poliarteritis nodosa y LES). En nuestro estudio 28.2% se documentó hipertensión al momento de la presentación neuropsiquiátrica, por lo que se determinará si integran diagnóstico de encefalopatía posterior reversible en base a los hallazgos por imagen (RMN).

El diagnóstico y tratamiento del Lupus neuropsiquiátrico es un reto en la actualidad, con gran impacto en la mortalidad hasta 19%, en nuestra serie de pacientes se reportó la muerte de 3.

## **CONCLUSIONES.**

1. Las manifestaciones neuropsiquiátricas de LESJ son marcadores importantes del grado de actividad y la severidad de la enfermedad.
2. Los hallazgos por imagen pueden orientar a establecer el pronóstico y evolución de las manifestaciones clínicas a nivel neurológico.
3. Las manifestaciones neuropsiquiátricas de LESJ son indicadores de daño a órgano blanco y requieren detección oportuna y tratamiento agresivo.
4. La falta de respuesta al tratamiento de primera línea con inmunosupresores confiere mayor riesgo de manifestaciones neuropsiquiátricas graves.
5. Los trastornos cognitivos y cambios de estado de ánimo son marcadores tempranos de afección neurológica por LES y deben ser tomados en cuenta para evitar progresión y empeorar el pronóstico del paciente.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
2. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med. J* 2007;100(9): 896-8.
3. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hipocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988;14(1):1-14.
4. Benedek Tg. Historia de las enfermedades reumáticas. Compendio de las enfermedades reumáticas. Arthritis Foundation. 10ª ed. (1993):13-61.
5. Friou GL. Antinuclear antibodies: diagnostic significance and methods. *Arthritis Rheum* 1967 (10); 151-159.
6. Stoller D, Levine L. Antibodies to denatured deoxyribonucleic acid in lupus erythematosus serum. V. Mechanism of inhibition by chloroquine. *Arch Biochem Biophys.* 1963;(101):335-341.
7. Fonollosa Pla V, Vilardell Tarrés N. Antecedentes histórico y conceptos actuales en Lupus eritematoso sistémico. *Caduceo Multimedia* 3ª ed. (2009).
8. Pineles D, Valente A, et al. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;(20):1187.
9. Lehman TJ, McCurdy DK, et al. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1998;(83):235.
10. Bader-Meunier B, Armengaud JB, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus. A French multicenter study. *L Pediatr* 2005;(146):648
11. Hiraky LY, Benseler S. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *K Pediatr* 2008;(152):550.
12. Cruz Hernández M. Tratado de pediatría. 9ª ed. Barcelona. Oceano/Ergón. 2007:359-63.
13. Al-Arfaj AS, Al-Balla SR, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in central Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002;(23):87.
14. Sotelo N, Ibarra-Silva R. Veintiocho años de experiencias en el manejo de niños con lupus eritematoso sistémico. Revisión de 26 casos. *Rev. Mex.* 2006;(2):60-65.
15. Deapen D, Escalante A, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;(35):311.
16. Musashima A, Fukazawa T, et al. Long term prognosis of children born to lupus patients. *Ann Rheum Dis* 2004;(63):50.

17. Graham RR, Hom G. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *J Intern Med* 2009;(265):680.
18. Costenbader KH, Feskanich D. REproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007;(56):1251.
19. Cutolo M, Sulli A, et al. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995;(13):217.
20. Cohen-Solai JF, Jeganathan V, et al. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;(305):67.
21. Suzuki T, Suzuki N, et al. Mechanism of immunosuppression of progesterone on maternal lymphocyte activation during pregnancy. *J Immunol* 1979;(122):1978.
22. Eikon K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996;(7):384.
23. Mountz JD, Wu J, et al. Autoimmune disease. A problema of defective apoptosis. *Arthritis Rheum* 1994;(37):1415.
24. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2013;(368):1528.
25. Wu XN, Ye YS, et al. Defective PTEN regulation contributes to B cell hyperresponsiveness in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2014;(6):246-99.
26. Lehmann P, Hölzle E, et al. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990;(22):181.
27. Yung R, Powers D, et al. Mechanism of drug-induced lupus. II. T cells overexpressing lymphocyte function-associated antigen 1 become autoreactive and cause a lupus-like disease in syngeneic mice. *J Clin Invest* 1996;(97):2866.
28. Joy MS, Dooley MA. Drug-induced lupus. *Rheumatology*. Mosby Elsevier 2011.
29. Aguirre Zamorano MA. López Pedrera R. Lupus inducido por fármacos. *Med Clin* 2010;(3):124-129.
30. Vlahakos DV, Foster MH, et al. Anti-DNA antibodies form immune deposits at distinct glomerular and vascular sites. *Kidney Int* 1992;(41):1690.
31. Fressler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in erythematosus. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin Noth Am* 1995;(1):81.98.
32. Tan EM, Cohen AS, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;(25):1271-1277.

33. Petri M, Orbai AM, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;(64):2677.
34. Sag E, Tartaglione A, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2014;(32):440.
35. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus síndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:599-608.
36. Benseler SM, Silvermann ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16:564-571.
37. Carreño I, Lopez-Longo FJ. Treatment options of juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Drugs*. 2002;(4):241-56.
38. Van Vollenhoven RF, Mosca M, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: redommendations from an international task fosce. *Ann Rheum Dis* 2014;(73):958.
39. Sibley JT, Olszynski WP, et al. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19:47.
40. Wong, KL, Woo EK, et al. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Q J Med* 1991; 81:857.
41. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:159.
42. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am*. 2012; 59:435-64.
43. Joseph FG, Lammie FA, et al. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 2007; 69:644.
44. Viera-Karuta SC, Silva IC, et al. Epileptic seizures and EEG features in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66:468-70.
45. Ellison D, Gatter K, et al. Intramural deposition in cerebral vasculopathy of systemic lupus erythematosus. *J clin Pathol* 1993; 46:37.
46. Fields RA, Sibbitt WL, et al. Neuropsychiatric lupus erythematosus, cerebral infarctions, and anticardiolipina antibodies. *Ann Rheum dis*. 1990; 39:114-7)
47. (Jung SM, Luna SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in Korean patients with systemic lupus erythematosus: Risk factors and clinical outcome. *Lupus* 2013; 22:885-91.

48. Bhangle SD, Kramer N, et al. Corticosteroids-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int.* 2013; 33:1923-1932.
49. Ellis SG, Verity MA: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955 – 1977. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40:32-52.
50. Ellison D, Gatter K, et al. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology.* 2007; 69:644.
51. Sciascia S, Bertolaccini ML, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Neurol.* 2014; 261:1706-14)
52. Su D, Lui R, et al. Possible novel biomarkers of organ involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2014; 33:1025-1031.
53. Unterman A, Nolte JE, et al: Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:1-11.
54. Sibbitt WL, Sibbitt RR, et al: Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48:1014-1022
55. Oku K, Atsumi T, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology.* 2003; 42:773-7
56. Gal Y, Twin G, et al. Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: An Imaging Challenge. *Isr Med Assoc J.* 2003; 15:382-6.
57. Kozora E, West SG, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*1998;41:41–7.
58. Sarbu N, Alobeidi F, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmue Rev.* 2015; 14:153-159.
59. Joseph FG, Lammie FA, et al. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 2007; 69:644-654.
60. Wardlaw JM, Smith EE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12:822-838.

61. Appenzeller S, Vasconcelos F, et al. Quantitative magnetic resonance imaging analyses and clinical significance of hyperintense White matter lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*. 2008; 47:319-323.
62. Sarbu N, Bargallo N, et al. Magnetic Resonance Imaging in Neuropsychiatric Lupus [version 1 y 2; referees: 3 approved] 2015; 4:162.
63. Csépany T, Bereczki D, et al. MRI findings in central nervous system lupus erythematosus are associated with immunoserological parameter and hypertension. *J Neurol* 2004; 62:1080.
64. Bosma GO, Steens SC, et al. Multisequence magnetic resonance imaging study of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3195-202.
65. Wang HP, Wang CY, et al. Relationship Between Clinical and Immunological Features with Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Female Patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Chin Med J*. 2016; 139:542-8.
66. Spinosa MJ, Bandeira M, et al. Clinical, laboratory and neurimage findings in juvenile systemic lupus erythematosus presenting involvement of the nervous system. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65:433-439.
67. Luyendijk J, Steens SCA, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63:722-732.
68. Morales-Fontes MF, Lucio I, et al. Neuropsychiatric Features of a Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *ISRN Rheumatology*. 2012;1-9.
69. Abda EA, Selim ZI, et al. Markers of acute neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a multidisciplinary evaluation. *Rheumatol Int*. 2013; 33:1243-1253.
70. Arinuma Y, Kikuchi H, et al. Brain MRI in patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine*. 2014:1-7
71. Un Zymmi, Szmyrka-M Kaczmarek, et al. In vivo evaluation of brain damage in the course of systemic lupus erythematosus using magnetic resonance spectroscopy, perfusion-weighted and diffusion-tensor imaging. *Lupus*. 2014; 23:10-9.
72. Jeong HW, Her M, et al. Brain MRI in neuropsychiatric lupus: associations with the 1999 ACR case definitions. *Rheumatol Int*. 2015; 35:861-869.
73. Zaky RM, Shaat RM, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) brain abnormalities of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients in Mansoura city: Relation to disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2015; 37:S7-11.

74. Piga M, Pelt MT, et al . Twenty-year brain magnetic resonance imaging follow-up study in Systemic Lupus Erythematosus: Factors associated with accrual of damage and central nervous system involvement. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 14:510-516.
75. Cozzani E, Dosera M, et al. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmun Dis*. 2013; 1-13
76. Jordan N, Lutalo PM, et al. Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus. *BMC Med* 2013; 11:120.
77. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009;8:456.
78. O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus* 2006; 15:778.
79. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20.
80. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62:863.
81. Wallace DJ, Stohl W, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1168
82. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis* 2014; 44:175.
83. Lattanzi B, Consolaro A, et al. Measures of Disease Activity and Damage in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63:S112-S117.
84. Romero-Diaz J, Isenberg D, et al. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63, Suppl 11:S37.
85. Gladman DD, Goldsmith CH, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 2000;(27):373.

86. Inzerbing DA, Manson JJ, et al. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1052.
87. Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1968; 278:533
88. Mosca M, Tani C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1269.
89. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1107-18
90. Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.
91. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1452-9
92. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Sanchez ML, et al. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31(10):1934-40.
93. Furie RA, Petri MA, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1143.
94. Bombardier C, Gladman DD, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:630-40.
95. Guzmán J., Cardiel MH., Arce –Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992; 19:1551-58
96. Ibañez D, Gladman D, Urowitz M. Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. *J Rheumatol* 2007;34(2):336-40.
97. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial Validation of the Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:363-69.
98. Hiraki LT, Hamilton J, et al. Measuring permanent damage in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16:657-662.

99. Trager J, Ward MM, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:345.
100. Ward MM, Puyn E, et al. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996; 156:1337.
101. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.
101. Andrew ER. The Wellcome Foundation lecture, 1981. Nuclear magnetic resonance imaging in medicine: physical principles. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1985; 225:399.

## ANEXOS.

Anexo No. 1 Definiciones operacionales.

\*Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. *Criterios de la American College of Rheumatology 1997.*<sup>101</sup>

Criterios de la ACR para la clasificación de LES.	
Criterio.	Definición.
1. Eritema malar.	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide.	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad.	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras orales.	Ulceración nasofaríngea, indolora, observada por un médico.
5. Artritis.	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis.	a. Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal.	a. Proteinuria persistente mayor a 0.5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien b. Cilindros celulares: pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico.	a. Convulsiones o b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico.
9. Trastorno hematológico.	a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien b. Leucopenia: menos de 4.000/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones c. Linfopenia: menos de 1.500/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones, o bien d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Anticuerpos Antinucleares.	Un título anormal de ANA por IFI o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el "síndrome de lupus de origen farmacológico".
11. Trastorno inmunológico.	a. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien b. Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm. c. Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado en: -Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, -Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o -Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses, y se confirma por pruebas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).

*La clasificación se basa en 11 criterios. El diagnóstico de LES se realiza cuando se cumplen 4 o más criterios de los 11 presentes, durante cualquier intervalo de observación.*

\*Manifestaciones neuropsiquiátricas de Lupus Eritematoso Sistémico. *Criterios de la American College of Rheumatology 1999.*<sup>35</sup>

\*Resonancia magnética convencional.<sup>101</sup> Es una técnica – método no invasiva que utiliza un campo magnético con ondas de radio para crear imágenes computarizadas detalladas de los órganos y tejidos corporales.

\*Índice SLEDAI: (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)<sup>94</sup>: Instrumento de actividad de enfermedad en Lupus Eritematoso Sistémico validado por el Colegio Americano de Reumatología en 1992 para describir el grado de actividad de la enfermedad. Consta de 24 variables, determinando los factores importantes graduados por sistemas: 8 puntos para cada variable de sistema nervioso central y vascular; 4 puntos para variables del sistema renal y musculoesquelético; 2 puntos para variables incluye dermatológico, seroso e inmunológico y; 1 punto para síntomas constitucionales y hematológicos.

**Tabla 1. Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI).**

Puntaje	Manifestación	Definición
8	Convulsión	De inicio reciente. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Psicosis	Alteración en las capacidades para desempeñar actividades normales debido a trastornos severos en la percepción de la realidad. Incluyen: alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido del pensamiento pobre, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desordenado y catatónico. Exclusión de uremia y drogas como causas.
8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con orientación, memoria u otra función intelectual inapropiadas, con hallazgos clínicos de rápido inicio y fluctuantes. Incapacidad para sostener la atención al medio ambiente, más al menos dos de los siguientes: alteraciones de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Trastornos visuales	Cambios sugestivos de LES en retina: cuerpos citoides, hemorragias, exudados serosos o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Exclusión de HTA, infección o drogas como causas.
8	Alteración de nervios craneales	Neuropatía o sensitiva o motora de inicio reciente que compromete a nervios craneales.
8	Cefalea por LES	Cefalea severa, persistente; puede ser migrañosa, pero no responde a analgesia con narcóticos.
8	Accidente cerebro-vascular	Accidente cerebro-vascular de inicio reciente. Exclusión de arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infartos periangueales, hemorragias en astilla o vasculitis demostrada por biopsia o angiograma.
4	Artritis	≥ 2 articulaciones dolorosas e inflamadas (ej. sensibilidad, edema o derrame).
4	Miositis	Dolor y debilidad de músculos proximales, asociado con CPK, aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia que demuestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros eritrocitarios o hemo-granulares.
4	Hematuria	> 5 eritrocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección, cálculos u otra causa.
4	Proteinuria	> 0,5 gramos/24 horas
4	Pluria	> 5 leucocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección.
2	Erupción	Erupción de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Pérdida anormal difusa o en parche del cabello.
2	Úlceras en mucosas	Úlceras orales o nasales.
2	Pleurería	Dolor pleurítico con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, o hallazgos electrocardiográficos o confirmación por ecocardiograma.
2	Complemento bajo	Bajos niveles de CH50, C3 y C4.
2	Aumento de anti-DNA de cadena doble	Aumento por método de FARR por encima del valor normal*
1	Fiebre	> 38°C. Exclusión de infección como causa.
1	Thrombocitopenia	< 100.000 plaquetas / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.
1	Leucopenia	< 3.000 leucocitos / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.

\*Índice MEX-SLEDAI:<sup>95</sup> Instrumento en versión mexicana validada del SLEDAI para medir actividad de la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico, para países en desarrollo, que no utiliza criterios inmunológicos.

**INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES (MEX-SLEDAI)**

<b>PUNTUACIÓN</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
8	Trastorno neurológico
6	Trastorno renal
4	Vasculitis
3	Hemólisis
3	Miositis
2	Artritis
2	Trastornos mucocutáneos
2	Serositis
1	Fiebre
1	Fatiga
1	Leucopenia
1	Linfopenia

PUNTUACIÓN TOTAL MEX-SLEDAI \_\_\_\_\_

\*Índice SLICC/ACR:<sup>97</sup> (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology): Instrumento validado de medición del daño acumulado en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

**Table 1.** Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus\*

Item	Score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change <i>or</i> optic atrophy	1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) <i>or</i> major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
Renal	
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	1
Proteinuria $\geq 3.5$ gm/24 hours	1
<i>or</i>	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	1
Shrinking lung (radiograph)	1
Pleural fibrosis (radiograph)	1
Pulmonary infarction (radiograph)	1
Cardiovascular	
Angina <i>or</i> coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur >3/6)	1
Pericarditis for 6 months, <i>or</i> pericardiectomy	1
Peripheral vascular	
Claudication for 6 months	1
Minor tissue loss (pulp space)	1
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb) (score 2 if >1 site)	1 (2)
Venous thrombosis with swelling, ulceration, <i>or</i> venous stasis	1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if >1 site)	1 (2)
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture <i>or</i> upper gastrointestinal tract surgery ever	1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 if >1)	1 (2)
Osteomyelitis	1
Skin	
Scarring chronic alopecia	1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1
Skin ulceration (excluding thrombosis) for >6 months	1
Premature gonadal failure	1
Diabetes (regardless of treatment)	1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if >1 site)	1 (2)

\* Damage (nonreversible change, not related to active inflammation) occurring since onset of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least **6 months** unless otherwise stated. Repeat episodes must occur at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.

\*Daño por Lupus Eritematoso Sistémico:<sup>97</sup> Es el cambio no reversible, no relacionado con inflamación activa, que se produce desde el diagnóstico de LES comprobada por

evaluación clínica y presente durante al menos 6 meses, independientemente que su causa sea por la propia enfermedad, por drogas o comorbilidad.

\*Fecha de comienzo de los síntomas: se refiere a la fecha en que surge la primera manifestación relacionada con la enfermedad.

\*Fecha del diagnóstico de la enfermedad: se refiere al momento en que el paciente cumple 4 o más de los 11 criterios de la clasificación de LES (ACR 1997).

\*Duración de la enfermedad: es el intervalo entre el comienzo de los síntomas y el momento actual o fecha de muerte.

\*Tiempo de seguimiento: es el intervalo entre la fecha del diagnóstico y la última consulta.

## Anexo No. 2 Variables.

NOMBRE.	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	TIPO DE VARIABLE.	UNIDADES.
Sexo	Género al que pertenece el sujeto de estudio.	Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Años de vida que tiene el sujeto de estudio.	Numérica continua	Meses.
Lesiones focales hiperintensas de la sustancia blanca.	Lesión de la sustancia blanca cerebral de alta intensidad, mayor capacidad de emisión de la señal.	Dicotómica.	Si/No.
Atrofia cerebral.	Condición caracterizada por una disminución del tamaño o por destrucción de los tejidos y células del cerebro.	Dicotómica.	Si/No.
Encefalopatía posterior reversible.	Encefalopatía causada por lesión en la sustancia blanca cerebral, en áreas posteriores de los hemisferios cerebrales.	Dicotómica.	Si/No.
Edema cerebral.	Acumulación de líquido en los espacios intra y extracelulares cerebrales.	Dicotómica.	Si/No.
Vasculitis en vasos cerebrales.	Inflamación de vasos sanguíneos en el cerebro.	Dicotómica.	Si/No.
Infarto cerebral.	Muerte de masa encefálica debido a falla en el fallo en la irrigación sanguínea.	Dicotómica.	Si/No.
Trombosis venosa cerebral.	Formación de un coágulo de sangre en el interior de in vaso sanguíneo cerebral.	Dicotómica.	Si/No.
Resonancia magnética normal.	Estudio de imagen utilizada para diagnóstico de enfermedades o situaciones patológicas mediante la obtención de imágenes sin necesidad de utilizar rayos X.	Dicotómica.	Si/No.
Meningitis aséptica.	Inflamación de las	Dicotómica.	Si/No.

	meninges debida sin evidencia de infección viral o bacteriana.		
Enfermedad cerebrovascular.	Conjunto de trastornos de la vasculatura cerebral con conlleva disminución del flujo sanguíneo cerebral con afectación transitoria o permanente de la función.	Dicotómica.	Si/No.
Disfunción cognitiva.	Destrucción parcial o total de una o varias funciones cognitivas (funciones intelectuales).	Dicotómica.	Si/No.
Cefalea.	Dolor de cabeza persistente y grave que puede ser o no migrañoso y no responde a analgésicos narcóticos.	Dicotómica.	Si/No.
Trastornos del movimiento.	Conjunto de movimientos anormales, resultado de alteraciones a nivel de sistema nervioso central.	Dicotómica.	Si/No.
Crisis convulsivas.	Actividad neuronal cerebral que expresa movimientos físicos peculiares como contracción y distensión repetida y temblorosa de uno o varios músculos de forma brusca y generalmente violenta.	Dicotómica.	Si/No.
Estado confusional agudo.	Disminución de la actividad de la consciencia de forma aguda.	Dicotómica.	Si/No.
Trastorno de ansiedad.	Referido a diversas formas de enfermedad mental caracterizados por miedo, ansiedad anormal y patológica.	Dicotómica.	Si/No.
Trastorno del estado de ánimo.	Alteración de del estado de ánimo.	Dicotómica.	Si/No.
Psicosis.	Alteraciones graves en la percepción de la realidad, alucinaciones, incoherencia,	Dicotómica.	Si/No.

	alteraciones del pensamiento lógico, conducta anormal.		
Síndrome de desmielinización	Proceso que daña la capa de mielina de las fibras nerviosas, que conlleva a mal funcionamiento de órganos o músculos.	Dicotómica.	Si/No.
Mielopatía.	Conjunto de síntomas que afectan de forma crónica la médula espinal.	Dicotómica.	Si/No.
Trastorno autonómico.	Alteración crónica con discapacidad para la regulación de las funciones del sistema nervioso autónomo.	Dicotómica.	Si/No.
Mononeuropatía.	Término utilizado para cualquier afección de un solo tronco nervioso.	Dicotómica.	Si/No.
Neuropatía craneal.	Condición que genera insensibilidad, disestesias o alodinas ante algún estímulo o espontáneamente, por afección de un nervio craneal.	Dicotómica.	Si/No.
Plexopatía.	Presencia de dolor, disminución del movimiento o sensibilidad de tractos nerviosos conocidos como plexos.	Dicotómica.	Si/No.
Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda.	Neuropatía inflamatoria que corresponde al grupo de Síndrome de Guillain Barré.	Dicotómica.	Si/No.
Miastenia gravis.	Enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica caracterizado por grados variables de debilidad muscular.	Dicotómica.	Si/No.
Anticuerpos antinucleares.	Inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares o citoplasmáticas).	Dicotómica.	Positivo/Negativo. Patrón difuso/moteado.
Anticuerpos anti-DNA doble cadena.	Anticuerpos dirigidos contra el DNA de doble cadena.	Numérica continua.	UI/mL

Anticuerpos anti-Ro.	Anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles: tipo Ro.	Numérica continua.	UI/mL
Anticuerpos anti-La.	Anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles: tipo La.	Numérica continua.	UI/mL
Anticuerpos anti-Sm.	Anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles: tipo Sm.	Numérica continua.	UI/mL
Anticuerpos anti-RNP.	Anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles: tipo RNP.	Numérica continua.	UI/mL
Anticoagulante lúpico.	Inmunoglobulina IgM que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular.	Numérica continua.	Ratio >1.5
Anticardiolipina IgA.	Anticuerpos IgA que reconocen fosfolípidos que forman las membranas celulares, específicamente la cardiolipina, en la membrana interna de las mitocondrias.	Numérica continua.	UI/mL
Anticardiolipina IgG.	Anticuerpos IgG que reconocen fosfolípidos que forman las membranas celulares, específicamente la cardiolipina, en la membrana interna de las mitocondrias.	Numérica continua.	UI/mL
Anticardiolipina IgM.	Anticuerpos IgM que reconocen fosfolípidos que forman las membranas celulares, específicamente la cardiolipina, en la membrana interna de las mitocondrias.	Numérica continua.	UI/mL
Anti-beta2-glicoproteína IgA.	Anticuerpos IgA que reconocen fosfolípidos aniónicos como beta 2 glucoproteína, protrombina y anexina V, asociados a trombosis.	Numérica continua.	UI/mL
Anti-beta2-glicoproteína IgG.	Anticuerpos IgG que reconocen fosfolípidos aniónicos como beta 2 glucoproteína,	Numérica continua.	UI/mL

	protrombina y anexina V, asociados a trombosis		
Anti-beta2-glicoproteína IgM.	Anticuerpos IgM que reconocen fosfolípidos aniónicos como beta 2 glucoproteína, protrombina y anexina V, asociados a trombosis	Numérica continua.	UI/mL
Trombocitopenia.	Reducción del número de plaquetas en sangre periférica menor a 100,000/mm <sup>3</sup> .	Numérica continua.	<100,000cel/mm <sup>3</sup>
hipocomplementemia	Grupo de proteínas séricas del sistema inmune que cumplen una función en el desarrollo de la inflamación. Fracciones C3 y/o C4.	Numérica continua.	C3 < 110mg/dL. C4 <12mg/dL.
Linfopenia.	Reducción del número total de linfocitos en sangre periférica menor a 1500/mm <sup>3</sup> .	Numérica continua.	<1500cel/mm <sup>3</sup>
Hipertensión arterial sistémica.	Elevación de la presión arterial (sistólica/diastólica) por arriba del percentil 95 para la edad, peso y talla del paciente.	Dicotómica.	Si/No.
Síndrome orgánico cerebral.	Alteraciones de la memoria, orientación u otras funciones intelectuales de inicio rápido y características clínicas fluctuantes. Incapacidad para concentrarse.	Dicotómica.	Si/No.
Alteraciones visuales.	Cambios retinianos típicos: cuerpos citoides, hemorragias, exudados, neuritis óptica.	Dicotómica.	Si/No.
Miositis.	Dolor o debilidad muscular proximal, con elevación de CPK y/o aldolasa, cambios electromiográficos o biopsia diagnóstico.	Dicotómica.	Si/No.
Artritis.	Mas de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación.	Dicotómica.	Si/No.

Cilindros urinarios.	Presencia de restos cuerpos celulares granulosos o eritrocíticos.	Dicotómica.	Si/No.
Hematuria.	Más de 5 eritrocitos por campo.	Dicotómica.	Si/No.
Fiebre.	Temperatura mayor de 38°C.	Continua.	Temperatura >38°C.
Proteinuria.	Más de 0.5g/día de proteínas en 24hr.	Continua.	>0.5g/día.
Piuria.	Más de 5 leucocitos por campo.	Dicotómica.	Si/No.
Alopecia.	Pérdida anormal del cabello.	Dicotómica.	Si/No.
Úlceras orales.	Pérdida de solución de continuidad superficial, pequeña, redondeada, blanquecina y de borde delimitado a nivel de mucosa oral.	Dicotómica.	Si/No.
Pleuritis.	Dolor pleurítico con derrame, frote o engrosamiento pleural.	Dicotómica.	Si/No.
Pericarditis.	Dolor pericárdico con frote pericárdico, derrame, cambios electrocardiográficos o ecocardiografía.	Dicotómica.	Si/No.
Hipocomplementemia.	Disminución de C3 o C4 al menos en la mitad del límite normal.	Dicotómica.	Si/No.
Cataratas.	Opacidad parcial o total del cristalino.	Dicotómica.	Si/No.
Retinopatía.	Enfermedad no inflamatoria de la retina.	Dicotómica.	Si/No.
Filtración glomerular.	Medida de función renal estimada en mg/dL	Dicotómica.	Si/No.
Insuficiencia renal terminal.	Incapacidad de los riñones para filtrar toxinas y otras sustancias de desecho sanguíneo.	Dicotómica.	Si/No.
Hipertensión pulmonar.	Aumento de la presión en arterias pulmonares.	Dicotómica.	Si/No.
Fibrosis pulmonar.	Enfermedad intersticial con sustitución de tejido pulmonar por tejido conectivo.	Dicotómica.	Si/No.

Reducción pulmonar.	Disminución de las áeras de intercambio gaseoso y propiedades elásticas del pulmón.	Dicotómica.	Si/No.
Infarto pulmonar.	Destrucción o muerte de células pulmonares debido a una falta del aporte sanguíneo.	Dicotómica.	Si/No.
Angor pectoris.	Dolor de carácter opresivo, retroesternal, ocasionado por aporte insuficiente de sangre al musculo cardiaco.	Dicotómica.	Si/No.
Infarto miocárdico.	Necrosis isquémica del corazón (por falta de sangre y luego oxígeno) por obstrucción de las arterias que lo irrigan.	Dicotómica.	Si/No.
Cardiomiopatía.	Enfermedad del músculo cardiaco, con deterioro de la función del miocardio.	Dicotómica.	Si/No.
Enfermedad valvular.	Condición que afecta las válvulas cardiacas.	Dicotómica.	Si/No.
Claudicación.	Detención de alguna función de las extremidades inferiores que producen detención de la marcha por dolor.	Dicotómica.	Si/No.
Pérdida de tejido menor.	Pérdida de tejido en región acral (pulpejo).	Dicotómica.	Si/No.
Pérdida de tejido significativo.	Pérdida de tejido	Dicotómica.	Si/No.
Trombosis venosa.	Formación de coagulo dentro de una vaso sanguíneo venoso.	Dicotómica.	Si/No.
Infarto intestinal.	Muerte de tejido intestinal por interrupción del suministro sanguíneo.	Dicotómica.	Si/No.
Insuficiencia mesentérica.	Incapacidad para mantener irrigación de vasos sanguíneos mesentéricos.	Dicotómica.	Si/No.
Peritonitis crónica.	Inflamación peritoneal que se manifiestan por dolor abdominal, estreñimiento, vómito y fiebre.	Dicotómica.	Si/No.
Estenosis	Estrechez luminal	Dicotómica.	Si/No.

gastrointestinal.	gastrointestinal.		
Atrofia muscular.	Disminución del tamaño y fuerza muscular.	Dicotómica.	Si/No.
Atrofia deformante.	Disminución del tamaño muscular con deformación notoria del sitio comprometido.	Dicotómica.	Si/No.
Osteoporosis.	Disminución de la densidad del tejido ósea, con fragilidad ósea.	Dicotómica.	Si/No.
Necrosis avascular.	Pérdida temporal o permanente de la entrada de sangre en los huesos.	Dicotómica.	Si/No.
Osteomielitis.	Inflamación de la médula ósea y del hueso.	Dicotómica.	Si/No.
Alopecia cicatrizal crónica.	Pérdida anormal del cabello, malformación, daño y destrucción del folículo piloso.	Dicotómica.	Si/No.
Cicatrización extensa del panículo adiposo.	Proceso de reparación de tejidos anormal en el tejido adiposo.	Dicotómica.	Si/No.
Ulceración de la piel.	Pérdida de la solución de continuidad	Dicotómica.	Si/No.
Insuficiencia gonadal prematura.	Reducción o falta de función de la gametogénesis o esteroidogénesis testicular u ovárica.	Dicotómica.	Si/No.
Diabetes mellitus.	Conjunto de trastornos metabólicos que comparten la característica de presentar concentraciones elevadas de glucosa en sangre.	Dicotómica.	Si/No.
Malignidad.	Masa anormal de tejido, dañino o maligno.	Dicotómica.	Si/No.
Falla para crecer.	Resultado de una inadecuada nutrición para mantener el desarrollo y crecimiento físico.	Dicotómica.	Si/No.
Pubertad retrasada.	Pubertad que se presenta >13 años en niñas y >14 años en niños.	Dicotómica.	Si/No.
SLEDAI (MEX-	Índice que mide la	Numérica continua.	-Actividad leve o

SLEDAI) (SLEDAI-2K)	actividad de la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico.		moderada: 4-7 -Actividad severa: > 8 puntos.
SLICC/ACR pediátrico.	Índice que mide el daño ocasionado en Lupus Eritematoso Sistémico.	Numérica continua.	-Leve -Moderado. -Severo.

### Anexo No. 3 Hoja de recolección de datos.

#### PROTOCOLO NEUROLUPUS-IRM

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Fecha del Ingreso a INP: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla \_\_\_\_\_

#### PADECIMIENTO ACTUAL.

Fecha de dx de LES: \_\_\_\_\_

Fecha del 1er síntoma de LES (¿Cuál?): \_\_\_\_\_

CRITERIOS DE ACR 1997				
	CRITERIO	SI	NO	VALOR
<b>1</b>	NEUROLÓGICO.			
	CONVULSIONES			
	PSICOSIS			
<b>2</b>	ERITEMA MALAR			
<b>3</b>	ERITEMA DISCOIDE			
<b>4</b>	FOTOSENSIBILIDAD.			
<b>5</b>	ULCERA ORALES.			
<b>6</b>	ARTRITIS.			
<b>7</b>	SEROSITIS.			
<b>8</b>	AFECCIÓN RENAL			
	PROTEINURIA			
	CILINDROS CELULARES			
<b>9</b>	AFECCIÓN HEMATOLÓGICA.			
	ANEMIA HEMOLÍTICA			
	LINFOPENIA			
	TROMBOCITOPENIA			
<b>10</b>	ANA			
<b>11</b>	INMUNOLÓGICOS			
	DNA NATIVO			
	ANTI-SM			
	AC LIPINA IGM			
	AC LIPINA IGG			
	AC LUPICO			
	AC LUPICO			
	AC LUPICO RATIO			

#### Síntomas neurológicos (Fechas)

##### Sistema Nervioso Central.

Meningitis aséptica \_\_\_\_\_

Enfermedad cerebro vascular \_\_\_\_\_

Disfunción cognitiva \_\_\_\_\_

Cefalea \_\_\_\_\_

Trastorno del movimiento (corea) \_\_\_\_\_

Crisis Convulsivas \_\_\_\_\_

Estado Confusional agudo\_\_  
Trastorno de ansiedad \_\_\_\_\_  
Trastorno del estado de ánimo \_\_\_\_\_  
Psicosis \_\_\_\_\_  
Sx Desmielinización \_\_\_\_\_  
Mielopatía (mielitis transversa) \_\_\_\_\_

**Sistema Nervioso Periférico.**

Trastorno autonómico \_\_\_\_\_  
Mononeuropatía \_\_\_\_\_  
Neuropatía craneal \_\_\_\_\_  
Plexopatía \_\_\_\_\_  
Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda \_\_\_\_\_  
Miastenia gravis \_\_\_\_\_

Hipertensión (mm/Hg): \_\_\_\_\_

**Indicación de IRM (Fecha):** \_\_\_\_\_

Fecha de IRM: \_\_\_\_\_

Reporte de IRM:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Análisis de laboratorio** (más recientes en relación a evento neurológico)

ANA: \_\_\_\_\_ patrón: \_\_\_\_\_ título: \_\_\_\_\_

Anti DNA (Título): \_\_\_\_\_

Anti Ro (Título): \_\_\_\_\_

Anti La (Título): \_\_\_\_\_

Anti Sm (Título): \_\_\_\_\_

Anti RNP (Título): \_\_\_\_\_

Anticoagulante lúpico: \_\_\_\_\_

Anticoagulante lúpico: \_\_\_\_\_

Anticoagulante lúpico ratio: \_\_\_\_\_

Anticardiolipina IgA: (Título) \_\_\_\_\_

Anticardiolipina IgG: (Título) \_\_\_\_\_

Anticardiolipina IgM: (Título) \_\_\_\_\_

Anti B2 glicoproteína IgA (Título): \_\_\_\_\_

Anti B2 glicoproteína IgG (Título): \_\_\_\_\_

Anti B2 glicoproteína IgM (Título): \_\_\_\_\_

Otros autoanticuerpos: \_\_\_\_\_

Punción lumbar (Fecha):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Cultivos de PL: \_\_\_\_\_

**Biometría hemática.**

Leucocitos (mm<sup>3</sup>): \_\_\_\_\_

Neutrófilos (mm<sup>3</sup>): \_\_\_\_\_

Linfocitos (mm<sup>3</sup>): \_\_\_\_\_

Plaquetas (mm<sup>3</sup>): \_\_\_\_\_

**Coombs directo** (Titulo) \_\_\_\_\_

**Química sanguínea y electrolitos séricos.**

Glucosa (mg/dL): \_\_\_\_\_

Creatinina (mg/dL): \_\_\_\_\_

**Examen general de orina:**

Proteínas: \_\_\_\_\_

Hematuria: \_\_\_\_\_

Cilindros: \_\_\_\_\_

**Recolección de orina en 24hrs:**

Proteinuria (g/día): \_\_\_\_\_

**Reactantes de fase aguda de la inflamación:**

Proteína C Reactiva (mg/dL): \_\_\_\_\_

Velocidad de Sedimentación Globular (mm/Hr): \_\_\_\_\_

**Pruebas de funcionamiento hepático:**

AST (UI/L): \_\_\_\_\_

ALT (UI/L): \_\_\_\_\_

GGT (UI/L): \_\_\_\_\_

DHL (UI/L): \_\_\_\_\_

Tiempos de coagulación:

Tiempo de protrombina (TP): \_\_\_\_\_

INR: \_\_\_\_\_

Tiempo de tromboplastina (TTP): \_\_\_\_\_

**Tratamientos de LES.**

Esteroides: \_\_\_\_\_

Hidroxicloroquina: \_\_\_\_\_

Metotrexate: \_\_\_\_\_

Azatioprina: \_\_\_\_\_

Ciclofosfamida: \_\_\_\_\_

Ciclosporina: \_\_\_\_\_

Micofenolato: \_\_\_\_\_

Rituximab: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

Tratamiento para Neurolupus:

Esteroides: \_\_\_\_\_

Metotrexate: \_\_\_\_\_

Azatioprina: \_\_\_\_\_

Ciclofosfamida: \_\_\_\_\_

Ciclosporina: \_\_\_\_\_

Micofenolato: \_\_\_\_\_

Rituximab: \_\_\_\_\_

Farmacos antiepilépticos: \_\_\_\_\_

Índice SLEDAI 2K (¿QUÉ PUNTOS?) o SLEDAI-MEX.

-2-4 puntos.

-4-8 puntos.

->8 puntos.

Leve a moderada: 1-5 puntos: \_\_\_\_

Severa / grave: >>8 puntos: \_\_\_\_

Índice SLICC/ACR Pediátrico.

-Leve (puntos): \_\_\_\_

-Moderada (puntos): \_\_\_\_

-Severa (puntos): \_\_\_\_

Evolución

ÚLTIMA CONSULTA.

-Estado neurológico.

-Tratamiento neurológico.