



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**Incidencia y factores de riesgo de manifestaciones
neuropsiquiátricas en pacientes con Lupus Eritematoso
Generalizado.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dr. John Hernández Flores

TUTORES DE TESIS:

**Dra. Juanita Romero Díaz
Dr. Diego Luis Carrillo Pérez**

Ciudad de México, 2019



INCMNSZ



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 tesis

Incidencia y factores de riesgo de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dra. Juanita Romero Díaz
Médico Adscrito al departamento de Reumatología e Inmunología
Tutora de tesis

Dr. Diego Luis Carrillo Pérez
Médico Adscrito a la Dirección Médica
Tutor de tesis

Dr. John Hernández Flores
Residente de cuarto año de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

Dedico este proyecto a mi familia, pilar fundamental en mi vida, quienes han estado siempre presentes, pese a la distancia y me han apoyado durante toda mi formación.

A mis maestros y personal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán quienes me han hecho sentir como en casa, me han enseñado y se han convertido en una fuente de inspiración y conocimiento.

A mi tutora la Dra. Juanita Romero Díaz quien ha tenido la paciencia y sabiduría para culminar este trabajo conmigo.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Generalidades.....	1
1.2 Epidemiología.....	1
2. MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTICAS EN EL LUPUS	2
2.1 Antecedentes generales.....	2
2.2 Manifestaciones específicas.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
5. HIPÓTESIS CIENTÍFICA.....	7
6. OBJETIVOS	7
6.1 Objetivos generales	7
6.2 Objetivos específicos.....	8
7. METODOLOGÍA	8
7.1 Diseño: Cohorte de inicio.....	8
7.2 Descripción de la Cohorte.....	8
8. RESULTADOS.....	9
9. DISCUSIÓN.....	14
10. CONCLUSIONES	15
11. BIBLIOGRAFIA	16
12. ANEXOS.....	19

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE MANIFESTACIONES NEURO-PSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.

1. MARCO TEÓRICO.

1.1. Generalidades.

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune multisistémica que se asocia a depósitos de complejos inmunes, producción de autoanticuerpos, y una gran diversidad de manifestaciones clínicas, considerada el prototipo de las enfermedades autoinmunes. La prevalencia de lupus en EUA se reporta de 15-50/100,000 habitantes, afectando con mayor frecuencia a mujeres hasta en un 90% (1).

El LEG es una enfermedad con manifestaciones clínicas heterogéneas, puede afectar prácticamente cualquier órgano o sistema del organismo.

Si bien el término de lupus eritematoso fue introducido en el siglo XIX, para describir lesiones cutáneas, la heterogeneidad clínica de esta enfermedad obligó a determinar 11 criterios diagnósticos, necesitando 4 para establecer el diagnóstico de manera formal. (2)

1.2 Epidemiología.

En cuanto a lupus eritematoso generalizado se sabe que las personas de ascendencia hispana tienen una prevalencia mayor de esta enfermedad a nivel mundial. La supervivencia estimada a 10 años es de alrededor de 70% (1).

El registro de lupus de Georgia determinó una incidencia de 5.6 por 100,000 para el período de 2002-2004, con una prevalencia 9 veces mayor entre mujeres contra hombres. (3)

En 2008 la cohorte multiétnica LUMINA (Lupus en poblaciones minoritarias: naturaleza vs educación) en Estados Unidos documentó que la raza hispana se

asoció significativamente con un desarrollo del LEG de forma más temprano comparado con la población caucasica (4). En 2016 el mismo grupo determino en 640 pacientes la asociación de patrones de expresión del LEG con características demograficas y clínicas, documentando que la población hispana desarrollaba más rápido criterios para LEG a edades más tempranas y con mayor incidencia comparados con otros grupos etnicos (5).

2. MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTICAS EN EL LUPUS

2.1 Antecedentes generales.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son una complicación grave del lupus eritematoso generalizado, éste se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones neurológicas que involucran tanto al sistema nervioso central y/o periférico y su diagnóstico siempre ha sido un reto para la comunidad médica mundial. (6) Para simplificar el diagnóstico la Sociedad Americana de Reumatología (ACR) propuso en 1999, un sistema de clasificación y nomenclatura que incluye 19 manifestaciones neurológicas, 12 correspondientes al sistema nervioso central y 7 al sistema nervioso periférico (7).

Fisiopatología

Al hablar sobre la fisiopatología del lupus neuro-psiquiátrico uno se enfrenta a un escenario poco dilucidado, algo que ha ayudado a entenderlo es el descubrimiento de que pacientes con neurolupus tienen dañada su barrera hemato-encefálica; esto se crea una condición predisponente que facilita el paso de sustancias potencialmente patogénicas de la circulación sistémica hacía el sistema nervioso central (SNC) (8). Por otro lado, la inflamación periférica es responsable del daño y alteración de la barrera hemato-encefálica y de la activación de mecanismos de transporte que regulan el paso de moléculas al cerebro. (9) Estudios in vitro ha mostrado el importante rol de INF- γ en la alteración de la barrera hemato-encefálica y promoviendo la migración transendotelial de células T CD4⁺(10). Sin embargo,

hasta este momento no se ha dilucidado el mecanismo que explique de forma contundente la gran variabilidad de manifestaciones neuropsiquiátricas.

2.2 Manifestaciones específicas.

El sistema nervioso es uno de los principales órganos afectados en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). En fechas recientes la investigación en los eventos neuropsiquiátricos ha tenido un auge. Uno de los retos que los médicos enfrentan es realizar el diagnóstico y establecer el manejo de pacientes con estas manifestaciones, su importancia resalta ya que son la fuente de morbilidad más importante en el LEG y su mortalidad es solo superada por la de la nefritis lúpica. (1), a continuación, describiremos las manifestaciones más importantes.

a. Cefalea

La cefalea es observada de forma frecuente en la población general y la prevalencia de la cefalea o de los diferentes tipos de cefaleas no difieren entre los pacientes con LEG o la población general. La cefalea ocurre hasta en 40% de los pacientes con LEG y comúnmente se asocia con otros eventos neuropsiquiátricos (11). Sin embargo, en menos del 1% de los casos, está relacionada con actividad de ña enfermedad.

b. Trastornos de estado de ánimo (depresión y ansiedad)

Los trastornos del estado de ánimo son la segunda manifestación más frecuente observada en LEG ocurren hasta en un 20% de los pacientes con LEG. Estos trastornos tienen un origen multifactorial y pueden ocurrir solos o en asociación con otras manifestaciones neuropsiquiátricas. (12) Muchos factores han sido asociados con estos trastornos incluyendo anticuerpos anti-P ribosomal, anticuerpos séricos antiendoteliales (AECA), anticuerpos anti-fosfolipidos (aPL) y TNF α (13).

c. Alteraciones cognitivas

Las alteraciones cognitivas son definidas por la ACR como déficits significativos en una o todas las siguientes funciones cognitivas: atención simple o compleja, razonamiento, herramientas de ejecución, memoria, procesamiento visual-espacial, lenguaje y velocidad psicomotriz. Estas alteraciones son observadas en un 20 a 60% de los pacientes con LEG. (14).

d. Convulsiones

Los pacientes con LEG tienen mayor riesgo de presentar convulsiones que la población en general, ocurriendo en 5 a 20% de los pacientes con LEG. Los factores de riesgo para convulsiones incluyen actividad de la enfermedad, sexo femenino, raza, anticuerpos anti-fosfolípidos y la edad (15).

e. Enfermedad cerebrovascular (EVC)

Los eventos cerebrovasculares se han reportado en 4 a 18% de los pacientes con LEG. Siendo el EVC isquémico la manifestación más frecuentemente observada, seguida del ataque isquémico transitorio, la hemorragia subaracnoidea/intracraneal, isquemia crónica multifocal y trombosis del seno. Los factores de riesgo potenciales incluyen los relacionados al LEG (síndrome anti-fosfolípidos) y los no relacionados al LEG (hipertensión, diabetes, dislipidemia) (15).

f. Psicosis

Ésta es definida como una alteración grave en la percepción de la realidad caracterizada por ilusiones y/o alucinaciones, en la ausencia de delirium, causando angustia clínica o discapacidad social, ocupacional o en áreas relevantes del funcionamiento (7). Además, la psicosis en ausencia de causas farmacológicas o alteraciones electrolíticas, es considerado un criterio de clasificación de la ACR de 1997. Se ha reportado una incidencia del 3 al 12% en pacientes con LEG en diferentes cohortes (14). Los factores de riesgo incluyen la presencia de anticuerpos anti-P ribosomal en suero y LCR, además de anticuerpos anti-endoteliales en suero (16).

g. Mielopatía

Esta se puede presentar como mielopatía transversa con involucro en una sección de la medula espinal o como mielopatía longitudinal definida como aquella que afecta a más de tres segmentos. Es una manifestación rara reportada en 1-3.4% en los pacientes con LEG (17).

h. Meningitis aséptica

Se considera una de las manifestaciones más infrecuentes en las manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG, ocurriendo en 1-2.7% de las cohortes de pacientes con LEG (12,14). La etiología es multifactorial, en 60% de los pacientes se identifican causas no relacionadas con LEG como medicamentos (AINEs, azatioprina y trimetoprim/sulfametoxazol), infecciones y malignidad (17).

i. Estado confusional agudo

Se define como una alteración en el nivel de conciencia con reducción en la concentración, incapacidad para mantener la atención, acompañado por una alteración cognitiva y/o cambios en el ánimo o el comportamiento. Se presenta en 0.9-8% de los pacientes con LEG (7,14).

j. Síndrome desmielinizante

Es una manifestación poco frecuente en pacientes con LEG, la clasificación de la ACR incluye la encefalomiелitis aguda o recidivante con evidencia de lesiones neurológicas discretas. (7) Se ha reportado una frecuencia del 4% y una incidencia de 1.5 casos por 1000 pacientes-año. Aproximadamente el 40% se produce al inicio de la enfermedad. (18).

k. Trastornos del movimiento

Corea fue el único trastorno del movimiento que se incluyó en los criterios de clasificación (7). Los trastornos del movimiento se han reportado en 0-6% en los pacientes con LEG. Corea ha sido asociada a la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos y eventos isquémicos (17).

I. Involucro del sistema nervioso periférico (SNP)

El involucro del SNP ha sido observado en 5-15% de los pacientes con LEG, este se puede presentar como una neuropatía axonal (mononeuritis múltiple, polineuropatía axonal sensorial o sensori-motora), polineuropatías desmielinizantes o plexopatías. Los pacientes con involucro del SNP por lo general tiene un tiempo de evolución de LEG mayor, actividad baja de la enfermedad y escores de daño acumulativo mayor, lo que se asocia con presencia de dolor crónico y deterioro en la calidad de vida, además un número significativo de pacientes presentan ya sea previamente, concomitante o subsecuentemente involucro del SNC (19).

La posible asociación entre LEG y Miastenia gravis (MG) ha sido documentado en numerosos reportes de caso y series de casos. Se ha reportado en 0.2-10% en los pacientes con LEG. La coexistencia de LEG y MG causa un curso más grave del cuadro miasténico comparado con MG sin LEG y necesita un tratamiento inmunosupresor más agresivo (20).

3. JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso generalizado tienen una alta prevalencia y están asociados a una gran morbi-mortalidad. En estudios previos que incluyen población hispana, se muestran resultados que sugieren una mayor prevalencia de estas manifestaciones. Existe poca información sobre la incidencia de estas manifestaciones en nuestra población y no existe hasta el momento la caracterización de factores de riesgo establecidos para estos eventos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Generalizado es una enfermedad sistémica de gran morbi-mortalidad que afecta la calidad de vida de los pacientes y son las manifestaciones neuropsiquiátricas complicaciones graves del espectro de esta enfermedad.

Destaca el poco o nulo conocimiento que se tiene de la incidencia de dichas manifestaciones, así como los factores de riesgo asociadas a dichas manifestaciones.

Por lo anterior desarrollamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la incidencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado y cuáles son los factores de riesgo asociados?

5. HIPÓTESIS CIENTÍFICA

Las manifestaciones neuropsiquiátricas tienen una incidencia alta en población hispana de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

Existen factores de riesgo asociados con la presentación de las manifestaciones neuropsiquiátricas.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivos generales

Determinar la incidencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en una cohorte incipiente de pacientes con LEG.

6.2 Objetivos específicos

Determinar la tasa de incidencia de cada una de las manifestaciones neuropsiquiátricas.

Identificar las variables asociadas con el desarrollo de manifestaciones neuropsiquiátricas.

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño: Cohorte de inicio.

7.2 Descripción de la Cohorte.

En octubre de 1999, en el Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ, se estableció una cohorte de pacientes con LEG de reciente diagnóstico, definido como ≤ 1 año de haber reunido ≥ 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (21). Actualmente se tienen incluidos **241** pacientes con un promedio de seguimiento de 6 años, en todos los pacientes de la cohorte se han realizado las siguientes evaluaciones:

Las evaluaciones consisten en una revisión **basal** en la que se recaban antecedentes familiares y personales, factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, somatometría, datos demográficos, actividad física, calidad de vida y características clínicas de la enfermedad. Se obtiene una muestra de sangre para la determinación serológica de marcadores de riesgo cardiovascular y aquellos relacionados a la enfermedad.

Durante el año, se realizan evaluaciones **intermedias** en promedio 3-4 veces en consulta externa de Reumatología. En estas evaluaciones se recaba información clínica, se realiza el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K y Mex-SLEDAI) (22), y se interroga el tratamiento empleado.

Así mismo, de manera **anual** se realizan evaluaciones para actualizar la información demográfica, somatometría, índice de daño acumulado (SLICC/DI) (23), actividad física, calidad de vida y nuevos eventos familiares y personales de enfermedad cardiovascular.

Además, se realiza una evaluación de **deterioro cognitivo**; en 2009 se incluyeron a 100 pacientes en la evolución de funciones neurocognitivas.

El SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) es un índice validado que registra la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días. Incluye 24 variables clínicas y de laboratorio, así como exámenes inmunológicos. La actividad puede oscilar entre 0 y 105 puntos (0= inactivo, 1-5= actividad leve, 6-10= actividad moderada, 11-19= actividad alta y ≥ 20 actividad muy alta). Permite definir también recaídas, mejoría, actividad persistente y remisión (23). Existe una versión simplificada y validada de este índice en español para pacientes mexicanos (Mex-SLEDAI) (22) (**Anexos**).

Por otro lado, el SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) es un índice clínico validado que valora el daño crónico y que incluye 41 variables que abarcan 12 sistemas, así como comorbilidades asociadas a LEG o a su tratamiento. Las manifestaciones deben ser persistentes de forma continua al menos durante 6 meses. El puntaje máximo es de 47 (23, 24) (**Anexos**).

8. RESULTADOS

Se evaluaron 241 pacientes incluidos en la cohorte. Se documentaron manifestaciones neuropsiquiátricas en 12 pacientes antes de integrar el diagnóstico de LEG, adicionalmente se documentaron manifestaciones neuropsiquiátricas en

76 pacientes después de haber realizado el diagnóstico. En 51 pacientes (21.2%) se presentó solo una manifestación NP durante el seguimiento, solo un paciente (0.5%) presentó 6 eventos durante su seguimiento, el subtipo de manifestación más frecuente fue la cefalea con un 43% seguido de trastornos del estado de ánimo con 32% y en tercer lugar con un 20% cada una se encuentran la polineuropatía y las convulsiones. (Tabla 1).

El promedio de seguimiento fue de 9.39 años. Se identificaron 159 manifestaciones neuropsiquiátricas en 88 pacientes durante 2263 años paciente de seguimiento. La tasa de incidencia fue de 70.7 manifestaciones NP por cada 1000 años/paciente. En cuanto a la tasa de incidencia la cefalea se presentó en 20.7 eventos por 1000 año/paciente, (Tabla 2).

La mayor parte de las manifestaciones NP se presentaron en los primeros años de evolución de la enfermedad: 49.2% a los 2 años y 65.7% a los 5 años (Tabla 6).

Del total de manifestaciones el 82.9% fueron neurológicas, mientras que el 17.1% fueron psiquiátricas.

Dentro de las características basales de la Cohorte, 223 (92%) fueron mujeres, la edad promedio de ingreso fue de 27.2 ±9.1 años. El tiempo de evolución del Lupus al ingreso de la Cohorte fue de 5.4 ± 3.8 meses.

Tabla 1. Manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LUPUS observados en la cohorte.

Manifestaciones Neuropsiquiátricas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado	
Variable	Pacientes LEG N = 241
Eventos NP antes del diagnóstico de LEG*, — n (%)	12 (5)
Eventos NP después del diagnóstico de LEG*, — n (%)	76(32)
Cualquier evento NP durante FU*, — n (%)	88(37)
Tiempo transcurrido del 1 ^{er} evento NPSLE, años, <i>Me(min-Max)</i>	2.3 (0.01 – 13.1)
Número de eventos NP por paciente:	

Ningún evento NP	153(63.5)
1	51(21.2)
2	23(9.5)
3	11(4.6)
4	1(0.5)
5	1(0.5)
6	1(0.5)
Subtipo de eventos NPSLE:	
Síndrome de Guillan Barre— n (%)	0
Meningitis Aséptica— n (%)	1(1)
Disautonomía— n (%)	1(1)
EVC— n (%)	7(8)
Isquemia cerebral— n (%)	5(6)
Síndrome Multifocal— n (%)	1(1)
Trombosis del seno— n (%)	1(1)
Hemorrágico— n (%)	0
Síndrome Desmielinizante— n (%)	1(1)
Cefalea— n (%)	38(43)
Mononeuropatía— n (%)	6(7)
Trastornos del Movimiento— n (%)	3(3)
Miastenia Gravis— n (%)	0
Neuropatía craneal— n (%)	8(9)
Polineuropatía— n (%)	18(20)
Convulsiones— n (%)	18(20)
Trastornos del ánimo— n (%)	28 (32)
Psicosis— n (%)	0

Tabla 2. Tasa de Incidencia de cada una de las manifestaciones NP en los pacientes de la cohorte.

Manifestación	Numero de eventos	Tasa de incidencia (eventos por 1000 año/pacientes)
Cefalea	47	20.76
Trastorno afectivo	27	11.93
Crisis Convulsivas	24	10.60
Polineuropatía	21	9.27
Neuropatía craneal	8	3.53
EVC	7	3.09
Mononeuropatía	6	2.65
Ansiedad	6	2.65
Desorden de movimiento	4	1.76

Mielopatía	3	1.32
Estado confusional agudo	2	0.88
Disfunción cognitiva	2	0.88
Meningitis aséptica	1	0.44
Disautonomía	1	0.44
Síndrome desmielinizante	1	0.44
Guillan barré	0	0
MG	0	0
Plexopatía	0	0

Respecto a las cefaleas siendo estas la manifestación neuropsiquiátrica que con mayor frecuencia se encontró en los pacientes de la cohorte; al analizar el subtipo destacó cefalea tensional con un 53% seguida de migraña sin aura en un 34.1%. (Tabla 3). En cuanto al trastorno del ánimo con mayor incidencia documentamos que el trastorno depresivo mayor fue la manifestación más frecuente con un 63% (Tabla 4). En tanto que el subtipo de crisis convulsiva con mayor frecuencia fue tipo generalizada que se presentó en el 79.2% de esta manifestación (Tabla 5).

Tabla 3. Distribución y tasa de incidencia de los subtipos de cefalea observadas.

Tipo de cefalea	n(%)	Tasa de incidencia (eventos por 1000 años/paciente)
Migraña sin aura	16 (34.1)	7.07
Migraña con aura	4 (8.5)	0.44
Tensional	25 (53.2)	3.09
Cluster	1 (2.1)	0.44
No específico	1 (2.1)	21.21
Total	47 (100)	20.76

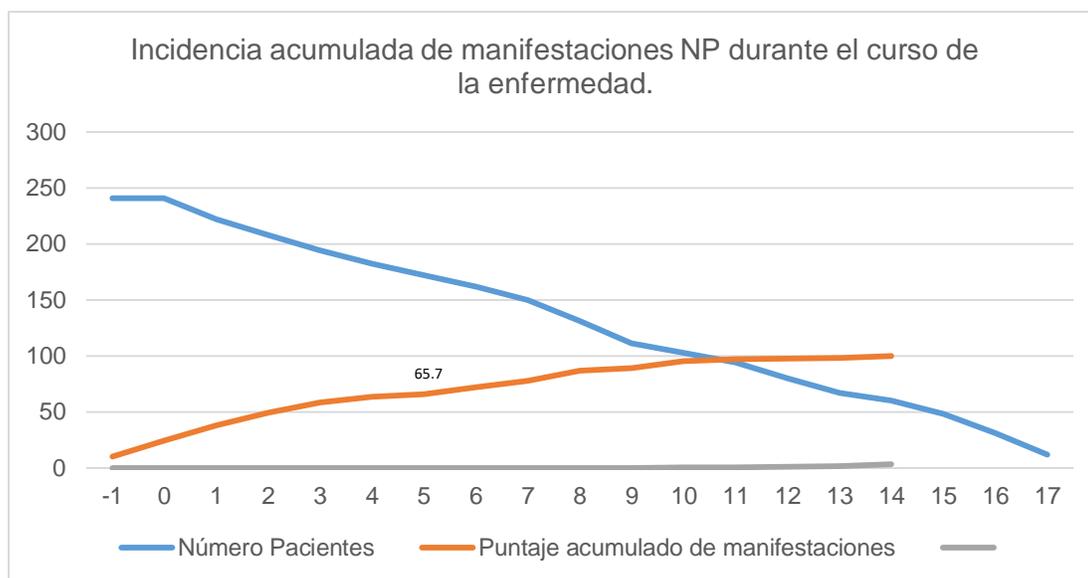
Tabla 4. Distribución y tasa de incidencia de los subtipos de trastornos afectivos Observados en la cohorte.

Tipo de trastorno Afectivo	n (%)	Tasa de incidencia (eventos por 1000 años/paciente)
Trastorno depresivo mayor	17 (63.0)	7.52
Depresión	9 (33.3)	3.97
Maniaco	0 (0)	0
Mixto	1 (3.7)	0.44
Total	27 (100)	11.93

Tabla 5. Distribución y tasa de incidencia de los subtipos de Crisis convulsivas Observados en la cohorte.

Tipo de convulsiones	n(%)	Tasa de incidencia (eventos por 1000 años/paciente)
Generalizadas	19 (79.2)	8.39
Parciales/Focales	5 (20.8)	2.21
Total	24 (100)	10.6

Tabla 6. Incidencia acumulada de manifestaciones NP durante el curso de la enfermedad.



9. DISCUSIÓN

Este estudio muestra que las manifestaciones neuropsiquiátricas en el Lupus Eritematoso Generalizado tienen una prevalencia e incidencia significativa, particularmente en nuestra población hispana, que concuerda con la información reportada por otras cohortes internacionales.

Al igual que se ha documentado en otras series las manifestaciones NP se presentan en los primeros años del curso de la enfermedad, lo cual representa un aspecto importante en su aprendizaje, caracterización y sospecha diagnóstica ya que en un porcentaje no despreciable, estas anticiparon al diagnóstico del Lupus o fueron parte del cuadro clínico debutante.

La cefalea como manifestación NP mostró una incidencia importante en nuestra Cohorte, siendo la manifestación más frecuente sin embargo se debe mencionar que en cuanto a esta manifestación el poder de atribución al Lupus es bajo.

En nuestro estudio las manifestaciones neurológicas graves (crisis convulsiva, mielopatía, mononeuropatía, neuropatía craneal, etc) presentaron una tasa de incidencia de 35 por 1000 pacientes año, un poco más alto que el documentado en cohortes internacionales, lo que generaría un punto importante de concientización en nuestro centro de trabajo y en la población hispana afectada por LEG.

Los hallazgos de este estudio apoyan la necesidad de implementar un abordaje inicial para identificar oportunamente la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas y poder otorgar un tratamiento temprano a pacientes con LEG.

10. CONCLUSIONES

Las manifestaciones neuropsiquiátricas tienen una prevalencia significativa en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado. Estas tienen un gran impacto en la funcionalidad de los pacientes y afectan su calidad de vida. Dentro de las manifestaciones neuropsiquiátricas la cefalea tuvo la mayor frecuencia, seguida de las alteraciones del estado de ánimo, dos condiciones con alta morbilidad. Es importante tener una sospecha clínica inicial de las manifestaciones neuropsiquiátricas muy alta, para poder integrar el diagnóstico e iniciar manejo de forma oportuna.

11 BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz N, D. Stock A, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019 (15);137-152.
2. Duarte C, Couto M, Ines L, Liang MH. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In Lahita RG. *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. London: Elsevier, 2011:673-96.
3. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2): 357-68.
4. Bertoli AM, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS, for the LUMINA study group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:500-504.
5. Ugarte Gil MF, Pimentel-Quiroz VR, Vilá LM, Reveille JD, McGwin G y Alarcón GS. Factors associated with disease expresión patterns in systemic lupus erythematosus patients: results from LUMINA (LXXVII), a multiethnic US cohort. *Lupus* (2016) 0,1-6.
6. Enrico Maria Zardi, Chiara Giorgi & Domenico Maria Zardi (2018): Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Posgraduate medicine*, 2018; 1492309.
7. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4):599-608.
8. Faria R, Gonçalves J, Dias R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus involvement: Towards a Tailored Approach to Our Patients? *Rambam Maimonides Med J* 2017;8(1). doi: 10.5041/RMMJ.10276.
9. Gualtierotti R, Guarnaccia L, Beretta M, et al. Modulation of Neuroinflammation in the Central Nervous System: Role of Chemokines and Sohingolipids. *Adv Ther* 2017;34(2):396-420.
10. Sonar SA, Shaikh S, Joshi N, Atre AN, Lal G. IFN- γ promotes transendothelial migration of CD4+ T cells across the blood-brain barrier. *Inmunol Cell Biol* 2017;95(9):843-853.

11. Mitsikostas DD. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004 feb; 127(5):1200-1209.
12. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, et al. Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 jul;67(7):1837-1847.
13. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2016 feb;15(2):124-138.
14. Unterman A, Nolten JES, Boaz M, Abady M, et al. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011 aug;41(1):1-11.
15. Hanly JG, Li Q, Su L, et al. Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2018.
16. Perricone C, Pendolino M, Olivieri M, et al. Neuropsychiatric manifestations associated with anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2015 mar;17(3):171-8.
17. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 mar; 69(3):529-535.
18. Piga M, Chessa E, Peltz MT, et al. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: Do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmunity reviews*. 2017 mar;16(3):244-252.
19. Toledano P, Orueta R, Rodriguez-Pintó I, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of large cohort from a single centre. *Autoimmunity Reviews* 2017 jul;16(7):750-755.
20. Bekircan-Kurt CE, Tuncer Kurne A, Erdem-Ozdamar S, et al. The Course of Myasthenia Gravis with Systemic Lupus Erythematosus. *European Neurology*. 2014;72 (5-6):326-329.

21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
22. Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2004 Oct;31 (10):1934-40.
23. Gladman DD, Ginzler E, Goldsith CH, Fortin P, Liang M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis y Rheumatology*. Vol 39, N 3, March 1996, pp 363-369.
24. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Petri M, Nived O, Snaith M, Sturfelt G. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):373-6.

12. ANEXOS

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Fecha: ___/___/___ Nombre: _____

Item	Score	Puntuación
Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata ¹	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1	
Neuropsiquiátrico		
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1	
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1	
Mielitis transversa ⁸	1	
Renal		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3	
Pulmonar		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
Cardiovascular		
Angina o bypass coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	

¹ **Catarata:** Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopio.

² **Cambios en la retina:** Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. **Atrofia óptica:** Documentada por examen oftalmoscópico.

³ **Afectación cognitiva:** Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.

⁴ **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

⁵ **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

⁶ **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como parestia, debilidad, etc.

⁷ **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

⁸ **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Item	Score	Puntuación
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<i>Sistema vascular periférico</i>		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
<i>Gastrointestinal</i>		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Musculoesquelético</i>		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)	
<i>Cutáneo</i>		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Ulceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
<i>Fallo gonadal prematuro</i>	1	
<i>Diabetes (indistintamente del tratamiento)</i>	1	
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1</i>	1(2)	
Total		
Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.		

Nombre:	Registro:	Fecha:
MEX-SLEDAI		
El puntaje total del índice clínico Mex-SLEDAI es la suma total de los puntos de cada variable. Se toma en cuenta la variable que está presente en la fecha de la cita o su ocurrencia en los últimos 10 días:		
CALIF	DESCRIPCIÓN	DEFINICIÓN
8	Trastorno neurológico	Psicosis: capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, pensamiento desorganizado. Debe excluir la presencia de uremia, tóxicos y drogas.
		EVC: síndrome reciente: se excluye aterosclerosis.
		Convulsiones: de inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas, secundarias a drogas.
		Síndrome orgánico cerebral: función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración perceptual, lenguaje incoherente insomnio o somnolencia diurna, aumento de la actividad sicomotora. Deben excluir causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
		Mononeuritis: Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos.
		Mielitis: Paraplejia de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga o intestino excluyendo otras causas.
6	Trastorno renal	Cilindros granulosos o eritrocitarios Hematuria ≥ 5 eritrocitos por campo. Excluyendo otras causas (litiasis). Proteinuria: de inicio reciente $>0.5\text{g/L}$ en muestra aislada. Aumento de creatinina: $>5\text{mg/dL}$
4	Vasculitis	Úlceras, gangrena, vasculitis en purpura de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
3	Hemolisis	Hb $<12\text{gr/dl}$ y con reticulocitos corregidos $>3\%$.
	Trombocitopenia	$<100,000$ plaquetas. No debido a drogas u otras causas.
3	Miositis	Mialgias y debilidad muscular proximales asociadas con elevación de CPK.
2	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.

2	Afección mucocutánea	<p>Eritema malar de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar.</p> <p>Úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas.</p> <p>Alopecia. Áreas difusas de alopecia, caída fácil del cabello.</p>
2	Serositis	<p>Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico.</p> <p>Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible.</p> <p>Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra-abdominales).</p>
1	Fiebre Fatiga	<p>> 38 °C después de exclusión de proceso infeccioso.</p> <p>Fatiga inexplicable.</p>
1	Leucopenia Linfopenia	<p>Leucocitos < 4000/mm³, no secundario a uso de drogas.</p> <p>Linfocitos < 1200/mm³ no secundario a uso de drogas.</p>