



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**“PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO JUVENIL  
DETERMINADO POR CLÍNICA E IMÁGEN Y SU ASOCIACIÓN CON  
AUTOANTICUERPOS”**

**TESIS RECEPCIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:  
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:  
DRA. ALEJANDRA MORALES MARTÍNEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VALDEZ**

**GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO 2023**



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.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE OPERACIÓN Y EVALUACIÓN  
Unidad de Comunicación Social

## DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R-2022-1302-061

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

### REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

DRA. ALEJANDRA MORALES MARTÍNEZ

“PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO JUVENIL DETERMINADO POR CLÍNICA E IMAGEN Y SU ASOCIACIÓN CON AUTOANTICUERPOS.”

DIRECTOR DE TESIS

DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VALDEZ

---

JEFA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS

---



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Pediatría**

**Centro Médico Nacional de Occidente**



**“PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO JUVENIL  
DETERMINADO POR CLÍNICA E IMÁGEN Y SU ASOCIACIÓN CON  
AUTOANTICUERPOS”**

**Tesis para obtener el diploma de  
Reumatología Pediátrica**

**PRESENTA**

**Dra. Alejandra Morales Martínez**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE**

**Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez**

**Guadalajara, Jalisco, México 2023**

## **ALUMNO (A)**

### **Dra. Alejandra Morales Martínez**

Médico Pediatra. Residente de Reumatología Pediátrica  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
Matricula: 99286891  
Teléfono: 833-103-9670  
Correo electrónico: alemoma1092@gmail.com

## **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

### **Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez**

MNF, Reumatólogo Pediatra, Profesor Titular.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
Matrícula: 99142587  
Teléfono: 3334085882  
Correo: enanara@yahoo.com.mx

## **INVESTIGADOR ASOCIADO**

### **Dr. Antonio González Dueñas**

MNF, Médico Radiólogo  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
**Matrícula:** 991415321  
**Teléfono:** 3310429546  
**Correo:** drjagd22@gmail.com

## **ASESOR METODOLÓGICO**

### **Dr. José Alberto Tlacuilo Parra**

MNF, Reumatólogo, Doctor en ciencias, Investigador.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
Matrícula: 99140777  
Teléfono: 3338220539  
Correo: jose.tlacuilo@imss.gob.mx

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, Silvia y Alejandro, gracias por su unión, la cual me permitió tener la familia que era la mejor y la indicada, para mi aprendizaje y crecimiento. Gracias por cuidarme, protegerme y amarme. Gracias por su apoyo en todo momento. Sin ustedes, esto no estaría pasando.

Gracias a Dios por los padres que me dió, con sus virtudes, defectos y por todo su amor.

Gracias a mis hermanos Julio y Ángel, de los mejores regalos que la vida me ha dado, son mis hermanos, amigos y confidentes.

Gracias Tila, gracias doña Marina, por ser parte de la familia, por apoyarme tanto a mí, como a mi familia.

Gracias Dra. Ara, mi madre académica, mi maestra, un ejemplo de perseverancia y éxito, un honor haber sido su hija y alumna.

Gracias Dr. Tlacuilo por su apoyo y comprensión, admiro la facilidad que tiene para transmitir la metodología de la investigación.

Gracias Dr. González, por su apoyo y enseñanzas sobre la imagenología.

Gracias a todos mis pacientes, por abrirme su corazón, darme su confianza y por cada enseñanza que me dejaron.

**“La felicidad es un bien interno, no externo; por lo tanto, no depende de lo que tenemos, sino de lo que somos.”**

- Marco Aurelio

# ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	3
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....	20
<b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	21
<b>V. OBJETIVOS</b> .....	22
<b>VI. MATERIAL Y METODOS</b> .....	22
a) Tipo y diseño:.....	22
b) Universo de estudio:.....	22
c) Tamaño de la muestra: .....	22
d) Criterios selección .....	23
e) Variables del estudio .....	23
f) Desarrollo del estudio o procedimientos.....	23
g) Análisis estadístico: .....	24
<b>VII. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	24
<b>VIII. RESULTADOS</b> .....	25
<b>IX. DISCUSIÓN</b> .....	30
<b>X. CONCLUSIÓN</b> .....	33
<b>XI. RECURSOS</b> .....	34
<b>XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	35
<b>XIII. ANEXOS</b> .....	38
Anexo 1. Hoja de Recolección de datos .....	38
Anexo 2.- Consentimiento informado .....	39
Anexo 3.- Carta de Confidencialidad.....	41

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>Pág.</b>
Figura 1. Proporciones de género.	25
Figura 2. Pacientes con síntomas neuropsiquiátricos al momento de la evaluación.	25
Figura 3. Tipo de síntomas neuropsiquiátricos al momento de la evaluación.	26
Figura 4. Pacientes con síntomas neuropsiquiátricos que presentaron alteraciones en IRM.	26
Figura 5. Pacientes con alteraciones en IRM de la muestra total evaluada.	27
Figura 6. Pacientes con alteraciones en IRM que presentaban síntomas neuropsiquiátricos.	27
Figura 7. Pacientes con actividad de la enfermedad (MEX-SLEDAI >9).	28
Figura 8. Pacientes positivos a anticuerpos específicos.	29
Figura 9. Frecuencia de anticuerpos específicos positivos.	29

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla comparativa respecto a síntomas neuropsiquiátricos y su asociación con autoanticuerpos. Alteraciones por RM cerebral y su asociación con autoanticuerpos.	30
--	----

## I. RESUMEN

**Antecedentes:** El Lupus Eritematoso Sistémico juvenil (LESj), es una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica, que puede estar presente del 10-20% en la infancia o en la adolescencia. De las diferencias más notables entre el LESj y el LES en adultos, es la incidencia mayor de afectación renal y neurológica. La prevalencia del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico (LES-NP), varía mucho según las distintas series y se estima entre el 37 y el 95%. Esto se debe a múltiples factores como las definiciones utilizadas, el diseño diverso de los estudios, el tipo de población, la raza, el tipo y gravedad de los síntomas y el seguimiento de las diferentes cohortes de pacientes con LES. La fisiopatología del LES-NP no se comprende por completo, pero las manifestaciones de la enfermedad se consideran una consecuencia directa de un proceso isquémico, trombótico o inflamatorio subyacente. Se han relacionado varios autoanticuerpos, como los anticuerpos Anti-DNAds, Anti-NMDA, Anti-P-ribosomales, Anti-neuronales y Antifosfolípidos, a diferentes entidades neuropsiquiátricas. La Resonancia Magnética (RM) es el examen de referencia, para explorar las diferentes manifestaciones neurológicas del lupus. Dentro de las alteraciones más comúnmente observadas, se encuentran la atrofia cerebral, hipertensión intracraneal, hemorragia subaracnoidea, trombosis sinusal, isquemia, calcificación de los ganglios basales, infarto, mielopatía, encefalitis del tronco encefálico, encefalitis desmielinizante, encefalopatía necrotizante aguda, vasculitis de pequeños vasos con lesión multifocal y disminución de la perfusión. La presencia de afectación del SNC, puede ser indicativo de una mayor gravedad en el curso de la enfermedad y una mayor morbimortalidad. Debido a que es una entidad de gran complejidad, el diagnóstico de LES-NP puede retrasarse o infradiagnosticarse, además de que existen escasos avances en este campo y la mayoría de los tratamientos habitualmente empleados, cuentan con poca evidencia científica que los avale; por lo que es necesaria la realización de futuras investigaciones para lograr una mejor comprensión y conocimiento respecto a su abordaje, seguimiento y con ello un mejor manejo de las manifestaciones.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de afección neuropsiquiátrica, evaluada mediante clínica y por imagen de Resonancia Magnética (IRM), en pacientes con LESj y su asociación con autoanticuerpos.

**Metodología:** Estudio transversal descriptivo, en el que participaron pacientes menores de 17 años 11 meses con diagnóstico de LESj, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica, de la UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del IMSS, quienes bajo consentimiento informado, fueron incluidos en el estudio. Se recabaron los síntomas neuropsiquiátricos establecidos por los criterios de clasificación SLICC 2012, además de identificar la

actividad de la enfermedad durante la visita de seguimiento, por medio del índice de actividad MEX-SLEDAI.

Se determinaron anticuerpos específicos como Anti-DNAs, Anticardiolipinas IgG e IgM, Anti  $\beta$ 2-Glicoproteína 1 IgG e IgM y Anticoagulante lúpico y se les realizaron resonancia magnética cerebral, para identificar las diferentes lesiones sugestivas de vasculitis a nivel de SNC, estableciendo de este modo, la prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, clínicas y por imagen, la relación entre ambas y su asociación con autoanticuerpos. Todos los datos fueron registrados en una base de datos, organizados en formato de hoja de cálculo, en la herramienta Microsoft Excel y posteriormente fueron analizados en el software estadístico SPSS versión 21.

**Resultados:** El estudio constó de 42 pacientes (9 pertenecientes al género masculino y 33 al femenino) de entre 9 y 17 años, con una mediana de edad de 14 años. De estos 42 pacientes, 22 (52%) presentaron síntomas neuropsiquiátricos al momento de la evaluación, destacándose principalmente la cefalea, trastornos del estado de ánimo y crisis convulsivas. El 41% de los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos, presentaron alteraciones en la resonancia magnética. De los 42 pacientes evaluados, 13 (31%) presentaron alteraciones por IRM. De los pacientes que presentaron alteraciones en la resonancia magnética 9/13 (69%) tenían sintomatología neuropsiquiátrica. Se evaluó la actividad de la enfermedad, por medio de la escala utilizada en población mexicana, MEX-SLEDAI, encontrando 8/42 (19%) con actividad de la enfermedad, de estos 6/8 (75%) tenían síntomas neuropsiquiátricos. De los pacientes con actividad de la enfermedad 4 (50%) presentaban alteraciones por IRM. También se evaluó la relación con la positividad a anticuerpos específicos: Anti-DNAs, Anticardiolipinas IgG e IgM, Anti  $\beta$ 2-Glicoproteína 1 IgG e IgM y Anticoagulante lúpico (los que se contaban en la Unidad Hospitalaria). Se realizaron las pruebas de Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y odds-ratio, en cuanto a la relación de alteraciones en la IRM y síntomas neuropsiquiátricos con la presencia de anticuerpos específicos para LESj-NP, siendo no significativas.

**Conclusiones:** La presente investigación, resalta la importancia del diagnóstico oportuno y el seguimiento, del Lupus Neuropsiquiátrico Juvenil, al ser una entidad de gran complejidad, debido al gran número y diversidad de las manifestaciones que presenta y que pueden llegar a ser infradiagnosticadas e inapropiadamente tratadas. Nuevos estudios al respecto, pueden establecer resultados y conclusiones de mayor consistencia y aplicación clínica.

**Palabras clave:** *Lupus neuropsiquiátrico, resonancia magnética cerebral, autoanticuerpos, Anti-DNAs, antifosfolípidos.*

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **INTRODUCCIÓN**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica que se caracteriza por periodos de remisión y recurrencia. Tiene diferentes fenotipos clínicos. Su pronóstico es muy variable dependiendo del género, etnia y grupo de edad. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con LES, desarrollan la enfermedad en la infancia o en la adolescencia y se les diagnostica LES de inicio en la niñez o de inicio juvenil (LESj). Por lo general el LESj, se define por el inicio de los síntomas antes de los 16 años, pero los valores de corte varían entre los estudios, entre los 14 y 20 años. Las diferencias más notables entre los grupos de edad, incluyen una mayor incidencia de afectación renal y neurológica en el LES juvenil (LESj), que condiciona gravedad y una mayor necesidad de tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor. <sup>(1)</sup>

La prevalencia del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico (LES-NP), varía mucho según las diferentes investigaciones y se estima entre el 37 y el 95%. En 1999, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso un conjunto de definiciones para 19 síndromes de LES-NP en adultos, con la intención de homogeneizar la terminología con fines de investigación y práctica clínica, sin embargo, la prevalencia varía ampliamente según las diferentes series, todo esto debido a múltiples factores: como las definiciones disímiles utilizadas, el tipo de población, la raza y el seguimiento de las diferentes cohortes. En los últimos años se han intentado excluir manifestaciones neurológicas menores, para intentar reducir esta amplia variación en la definición y prevalencia del LES-NP. <sup>(2)</sup>

### **EPIDEMIOLOGIA**

La incidencia y la prevalencia del LES, son particularmente altas entre las poblaciones de raza negra, asiática e hispana y están asociadas con un inicio más temprano y una enfermedad más agresiva, en comparación con los caucásicos. Estas diferencias relacionadas con la etnia, afectan igualmente a los pacientes con LES en adultos y LESj. <sup>(1)</sup>

La etnia está relacionada con la variación en los fenotipos clínicos, la actividad de la enfermedad y el daño. Los grupos étnicos negros y asiáticos, tanto en el LES de inicio en la edad adulta como en el LESj, exhiben con más frecuencia compromiso renal y neuropsiquiátrico y en general, un curso más grave. <sup>(3)</sup>

En el grupo de edad pediátrica, el inicio máximo oscila entre los 12 y los 14 años de edad, siendo extraordinariamente raro antes de los 5 años. En el pequeño grupo de niños en edad preescolar con LES (<6 años de edad), ambos sexos se ven afectados por igual (1:1). En los niños en edad escolar y alrededor de la pubertad, cambia a una proporción de 4-5:1 favoreciendo a las niñas y la distribución típica de 9-10:1 después de la pubertad. <sup>(1)</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

### **1) CEFALEA**

En niños con Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico (LESj-NP), la cefalea es el síntoma más común. Se presenta en un 50 a 75% de los pacientes, reportándose hasta en un 78.5%, en un estudio realizado en Reino Unido. La cefalea tensional es la manifestación más frecuente, de los 5 tipos descritos por el ACR, basados en la clasificación de la Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza; seguida por la episódica, la cefalea “grave”, cefalea en racimos y la relacionada a hipertensión. Para considerar una verdadera cefalea por lupus, tiene que estar asociada con una patología intracraneal significativa, que incluye enfermedad cerebrovascular como vasculitis y trombosis de las venas cerebrales, sugiriendo que en todos los pacientes con cefaleas graves, se debe descartar trombosis de las venas cerebrales, infección del SNC, inflamación de las arterias cerebrales y otras patologías intracraneales asociadas al LES, antes de aceptar el diagnóstico de cefalea lúpica aislada. <sup>(4,5)</sup>

### **2) TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO**

Las alteraciones en el estado de ánimo, son reportadas como las segundas en frecuencia hasta en un 48.6%, siendo la depresión mayor la más común, seguida por disfunción cognitiva (42%), trastorno de ansiedad (23.3%), psicosis (9.3%) y estado confusional agudo (6.5%). <sup>(4,5)</sup>

## DEPRESIÓN/ANSIEDAD

El trastorno del estado de ánimo más común observado en el LESj, es la depresión. Ésta puede ser una depresión orgánica secundaria al LESj, o una depresión más reactiva, secundaria a la enfermedad crónica, siendo raramente secundaria al uso de corticosteroides. En otras investigaciones, reportan una prevalencia de depresión superior al 25% y de ansiedad en torno al 37%. La manía y el trastorno bipolar son poco frecuentes. <sup>(2,4)</sup>

## 3) PSICOSIS

Aproximadamente del 12 al 40% de los niños con LES-NP desarrollan psicosis. Las características distintivas de la psicosis asociada al LESj, son las alucinaciones visuales, que pueden ir acompañadas de alucinaciones auditivas y con frecuencia, las alucinaciones son de naturaleza amenazante. Los estudios de laboratorio y gabinete se encuentran normales. Otros estudios reportan una prevalencia más baja de psicosis de 2.3%, relacionándola frecuentemente al tratamiento con dosis altas glucocorticoides. La psicosis suele preceder o aparecer de forma temprana en la evolución de la enfermedad, se asocia a actividad lúpica y suele tener un buen pronóstico tras el tratamiento. <sup>(2,4)</sup>

## 4) DISFUNCIÓN COGNITIVA

La disfunción cognitiva, se encuentra en aproximadamente el 30% de los pacientes con LESj-NP. La mayoría presentan un deterioro cognitivo de leve a moderado y entre un 3 a 5%, presenta deterioro cognitivo grave. Generalmente desarrollan un curso benigno, con un rango de prevalencia estimada del 14-95%. Incluye una amplia gama de síntomas, que afecta el lenguaje, la atención, el razonamiento, la memoria, habilidades ejecutivas, procesamiento visual-espacial y habilidades psicomotoras. El diagnóstico se confirma, cuando el niño presenta un deterioro documentado en al menos uno de los dominios cognitivos mencionados. <sup>(2,4,5)</sup>

## 5) ESTADO CONFUSIONAL AGUDO

Se caracteriza por un nivel de conciencia fluctuante de inicio agudo, con disminución de la atención. Pueden existir condiciones subyacentes como infecciones y

alteraciones metabólicas. La punción lumbar, es útil para descartar infección. Los niveles de IL-6, IgG, anticuerpos anti-NR2 y anti-Sm en LCR, se han asociado con el estado confusional agudo. Para controlar la agitación teniendo siempre en cuenta las causas subyacentes, puede ser útil el haloperidol o fármacos antipsicóticos atípicos como la risperidona, que provocan menos efectos secundarios en forma de extrapiramidalismo. Normalmente responde bien a la combinación de corticoides e inmunosupresores clásicos y en casos refractarios, se puede utilizar ciclofosfamida, rituximab, inmunoglobulinas y plasmaféresis. <sup>(2)</sup>

## 6) ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La enfermedad cerebrovascular afecta aproximadamente a un 14.9% de los pacientes con LESj-NP, presentándose en un 87% al inicio de la enfermedad, siendo la mitad de los casos de tipo isquémico. Dentro del espectro de anomalías se encuentran: vasculitis de pequeñas arterias, hasta trombosis de la vena cerebral; la cual se ha observado en aproximadamente el 25% de pacientes con LESj-NP, y se ha visto asociada con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, particularmente el anticoagulante lúpico; la positividad de estos anticuerpos incrementa el riesgo de infarto en cualquier momento durante el transcurso de la enfermedad. Clínicamente la enfermedad cerebrovascular puede presentar desde cefalea intensa, convulsiones, hasta alteraciones cognitivas. Puede deberse tanto a un estado de hipercoagulabilidad secundario al SAF, enfermedad cardioembólica secundaria a la endocarditis de Libman-Sacks, aterosclerosis precoz y avanzada o vasculitis del SNC y es reportada en menos del 1% de los pacientes, según algunos autores. Es una de las manifestaciones más frecuentes del LES-NP, reportándose una prevalencia del 3-20% en los pacientes con LES y generando una mortalidad de hasta el 15%. Las lesiones se observan en la resonancia magnética con un realce multifocal, sugestivo de inflamación de pequeños vasos, con un angiograma normal. <sup>(2,4,5)</sup>

## 7) CONVULSIONES

Aproximadamente un 15-20% de pacientes con LES-NP, experimentaran convulsiones durante etapas tempranas de la enfermedad, siendo la edad del paciente más

temprana y actividad alta de la enfermedad, factores predictores independientes de convulsiones, a menudo asociadas con enfermedad cerebrovascular y/o disfunción cognitiva. Se han visto relacionadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anti  $\beta$ 2-glicoproteína 1. Estos pacientes, tienen un alto riesgo de daño neurológico permanente. <sup>(4,5)</sup> Los episodios convulsivos suelen ser aislados, siendo la epilepsia la menos frecuente. Los pacientes pueden tener crisis tónico-clónicas (67-88%), o con menos frecuencia, parciales simples o complejas. Suelen comenzar precozmente en el curso de la enfermedad y entre el 12 al 43% recurren, la mayoría en el primer año. La alta actividad de la enfermedad, se ha asociado con un tiempo más corto de aparición de la convulsión. El electroencefalograma (EEG), es útil para su diagnóstico y la resonancia magnética cerebral puede identificar las anomalías que causan el trastorno convulsivo. La punción lumbar, solo es útil para descartar una infección. Si el episodio es único o poco frecuente, no es necesario prescribir tratamiento antiepiléptico y hasta en 2/3 de los pacientes, se puede retirar el tratamiento antiepiléptico a largo plazo, sin recurrencias. <sup>(2)</sup>

## 8) TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Los trastornos del movimiento incluyendo la corea y la ataxia cerebelar, pueden estar presentes en un 17.7% de acuerdo con estudios realizados en población de Reino Unido y Colombia, con menos frecuencia en cohortes de la India, China e Iran. Teniendo un rango de frecuencia de 5-20%, además de asociarse con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La corea es más frecuente en pacientes pediátricos con LES, a pesar de tener una mayor prevalencia en SAF en adultos. Por lo general los pacientes solo tendrán un episodio de corea, siendo mayormente unilateral. <sup>(4,5)</sup>

### COREA

Es el trastorno del movimiento más frecuente en el LES, con variaciones en la prevalencia entre el 1 y el 4%. Común en la edad pediátrica, con predominio femenino al igual que la mayoría de los trastornos del movimiento en el LESj. Suele manifestarse en los primeros años de la enfermedad y en ocasiones, puede preceder varios años al diagnóstico. La RM cerebral suele ser normal, pero debe realizarse para descartar otras entidades. El tratamiento antidopaminérgico, los inmunosupresores, las

inmunoglobulinas, la anticoagulación o incluso la plasmaféresis, pueden ayudar a mejorar los síntomas. <sup>(2)</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

La afección ocurre de un 5 hasta un 15% de todos los pacientes con LESj, con o sin compromiso concomitante del SNC. La afectación de los nervios periféricos, involucra tanto a las neuronas sensoriales como a las motoras, pudiendo presentarse como mononeuropatía, afección de nervios craneales, polineuropatía y neuropatía autonómica. <sup>(4,5)</sup>

La mielitis transversa y la neuropatía periférica, ocurren cada una en aproximadamente 1 a 5% de los pacientes. Con una menor frecuencia se encuentran la polineuropatía, mononeuritis, miastenia gravis, neuropatía craneal, enfermedad desmielinizante y síndrome de Guillain-Barré. <sup>(4)</sup>

### **9) MIELITIS TRANSVERSA**

Es una manifestación rara que ocurre en el 1-2% de los pacientes con LES. Se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y suele presentarse como una mielitis transversa de rápida evolución. Puede asociarse a otras manifestaciones del LES-NP, siendo la más frecuente la Neuromielitis Óptica (NMO), cuya asociación con mielitis aguda, se conoce como síndrome de Devic. Se debe realizar RM cerebral para descartar Esclerosis Múltiple (EM) y es necesario un estudio del LCR para excluir mielitis infecciosa. <sup>(2)</sup>

### **10) NEUROPATÍA PERIFÉRICA**

La Neuropatía periférica se notificó entre el 1.5 % y el 14 % de los pacientes con LES, con aproximadamente 2/3 atribuibles al propio LES. El tipo más frecuente son las polineuropatías periféricas, que pueden ser axonales, desmielinizantes o mixtas y por orden de frecuencia, sensitivas y sensitivo-motoras. El electromiograma (EMG), es una prueba fundamental para el diagnóstico. Los síntomas más comunes son la miastenia y el entumecimiento, seguidos de dolor en las zonas afectadas. <sup>(2)</sup>

## 11) MENINGITIS ASÉPTICA

La meningitis aséptica es reportada en el 0.6 % de los pacientes con LES. Puede ser causada por el propio LES, como reacción a algunos fármacos o a infecciones. Se caracteriza por fiebre, cefalea y pleocitosis linfocítica o polimorfonuclear del LCR, con microbiología negativa. <sup>(2)</sup>

## OTROS SÍNTOMAS

Otras presentaciones neurológicas poco frecuentes en LESj, son la diabetes insípida, síndrome de Parkinson, compromiso de nervios craneales y leucoencefalopatía. <sup>(4)</sup>

La afectación ocular, ocurre hasta en un 25% de los casos, siendo los hallazgos más frecuentes el pseudotumor cerebral, el edema de papila y las alteraciones visuales. La enfermedad vascular retiniana, que consiste en oclusión arterial o venosa, manchas algodinosas, edema del disco óptico, hemorragias retinianas o neuropatía óptica isquémica, se puede encontrar hasta en un 10% de los pacientes. <sup>(4)</sup>

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación de 1982 para LES, habían definido como “trastornos neurológicos” solo dos manifestaciones del sistema nervioso central, las crisis convulsivas y la psicosis. Fue hasta 1999, que se desarrolló por consenso, la Nomenclatura ACR (American College of Rheumatology) y se definieron los síndromes de Lupus Neuropsiquiátrico en Adultos, proporcionando una descripción precisa de la categoría de LES-NP. <sup>(3,4)</sup>

Las diversas clasificaciones, han desarrollado y validado varios conjuntos de criterios de clasificación para el LES de inicio en la edad adulta, pero no existen criterios específicos para LESj. Los criterios de clasificación del ACR, publicados por primera vez en 1982, se actualizaron en 1997 (ACR-1997) utilizándose ampliamente con éxito en estudios y entornos clínicos. Como reflejo de la complejidad clínica y patológica del LES, tanto los criterios ACR-1982 como los ACR-1997 incluyen once criterios clínicos, de los cuales cuatro deben cumplirse para que un paciente sea clasificado con LES. <sup>(3,4)</sup>

Existe otra clasificación del Grupo Colaborador Clínico Internacional de Lupus Sistémico (SLICC), del año 2012 (SLICC-2012), en respuesta al inconveniente entre otros, del uso limitado de los criterios ACR-1997 en pacientes con LESj. Esta clasificación incluye 17 criterios: 11 clínicos y 6 inmunológicos, y exige para la clasificación en ausencia de nefritis lúpica comprobada por biopsia, la presencia de 4 criterios, que incluyen al menos un criterio clínico y uno inmunológico. Cuando la nefritis lúpica comprobada por biopsia está presente con ANA y / o anti-DNAds positivo, un paciente puede clasificarse con LES, incluso en ausencia de otros criterios.

(4)

En los últimos años, se realizó una iniciativa internacional que desarrolló los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR 2019. Teniendo como meta mantener la alta especificidad de los criterios ACR, y una sensibilidad cercana a los criterios SLICC 2012. Los datos de validación alcanzaron este objetivo, con una especificidad del 93% (como los criterios ACR) y una sensibilidad del 96 % (frente al 97% de los criterios SLICC). Estos nuevos criterios de clasificación utilizan anticuerpos antinucleares (ANA) positivos como criterio de entrada y tienen elementos ponderados, que van desde 2 puntos (para delirio, fiebre no infecciosa y anticuerpos antifosfolípidos) hasta 10 puntos (para nefritis lúpica de clase III o IV). El punto de corte para la clasificación es 10, alcanzado solo por nefritis de clase III/IV. Los elementos se organizan en dominios, dentro de los cuales solo se cuenta el elemento más alto. En lugar de muchas exclusiones definidas, se usa una regla para todas, que los elementos se deben atribuir al LES y se cuentan solo, si no hay un diagnóstico alternativo más probable. Sin embargo, se espera que estos criterios sean validados externamente en otras cohortes. <sup>(6-8)</sup>

## **ANTICUERPOS**

La patogenia del LESj-NP es muy variable y sigue siendo desconocida. Los casos post mortem indican una patología vascular, con eventos trombóticos, microinfartos, vasculitis e inflamación perivascular. Además de las agresiones vasculares tanto trombóticas como inflamatorias, se cree que la patogenia del LESj-NP, está mediada

inmunitariamente por autoanticuerpos que acceden al SNC o citocinas inflamatorias, pero lo más probable es que ambos trabajen en conjunto. <sup>(9)</sup>

La patogenia se ha relacionado con vasculitis y varios autoanticuerpos, como los anti-P- ribosomales, antineuronales y antifosfolípidos. <sup>(10)</sup> Los Anticuerpos Antifosfolípidos, están asociados a diferentes entidades neuropsiquiátricas y pueden estar implicados en la patogénesis de manifestaciones graves como convulsiones, enfermedad cerebrovascular y corea. El deterioro cognitivo, la psicosis y la depresión, se han asociado con varios anticuerpos como anticardiolipinas (aCL), anti-receptor de glutamato NR2 (anti-NR2) y anti-N-metil-D-Aspartato (anti-NMDA). El mecanismo sugerido, es una disfunción secundaria a los anticuerpos, que incluyen oclusión vascular y lesión por interrupción de múltiples neurotransmisores, considerándose una herramienta de investigación. <sup>(4)</sup>

### **ANTICUERPOS ANTI-DNAdS**

Los estudios que comparan LESj y LES en adultos, muestran también, que los anticuerpos anti-DNAdS, están presentes con mayor frecuencia en LESj (61-93% frente a 25-78%). En particular, los títulos altos de anticuerpos anti-DNAdS, se asocian con el inicio de la enfermedad pospuberal y la presencia de afectación renal, en la que los complejos inmunes, juegan un papel clave. En general, los anticuerpos anti-DNAdS, se pueden usar para monitorear la actividad de la enfermedad en todos los grupos de edad. <sup>(4)</sup>

Los pacientes con LESj prepúberes, exhiben con menos frecuencia una positividad de ANA en el momento del diagnóstico, tienen títulos medios de anticuerpos anti-DNAdS más bajos y menor afectación renal y musculoesquelética, pero con más afectación neuropsiquiátrica. <sup>(3)</sup>

### **ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS**

El primer mecanismo fisiopatológico en el lupus neuropsiquiátrico, es la posible existencia de una vasculopatía no inflamatoria, donde los principales agentes iniciadores, son los anticuerpos antifosfolípidos. Estos intervienen en la cascada de la coagulación, uniéndose y activando a las células endoteliales, produciendo un estado

procoagulante, que trae como consecuencia trombosis e isquemia de vasos de diferente calibre a nivel cerebral, con estos microinfartos, los trombos llevan a defectos en la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, causan una mayor susceptibilidad del SNC a los mediadores inflamatorios. Clínicamente las manifestaciones neuropsiquiátricas, son principalmente de carácter focal. <sup>(9,11)</sup>

La importancia de buscar activamente los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con LESj, se debe a que están presentes en un rango más elevado en comparación con los adultos, aproximadamente en un 40 hasta un 65%, incluso sin manifestaciones clínicas de SAF y se relacionan con un mayor riesgo de complicaciones neurológicas, tanto focales como difusas.<sup>(5,12)</sup> Son también, un marcador bien establecido de hipercoagulabilidad y aumento del riesgo de trombosis, así como de síntomas neurológicos focales, siendo los pacientes con triple positividad (Anticuerpos anticardiolipinas, anti  $\beta$ 2-glicoproteína 1, así como anticoagulante lúpico) con el mayor riesgo. <sup>(12,13)</sup>

El anticoagulante lúpico y las anticardiolipinas, son factores de riesgo bien establecidos de trombosis en niños con LESj, especialmente el anticoagulante lúpico. <sup>(4,13)</sup>

El segundo mecanismo autoinmune es de tipo inflamatorio, donde los principales agentes iniciadores, son los anticuerpos anti-P ribosomales o anti-N-metil-D-aspartato (NMDA). También se han visto asociados los anticuerpos Anti-endoteliales y los Anti-neuronales. <sup>(11)</sup>

## **ANTICUERPOS ANTI-P RIBOSOMALES**

Los anticuerpos Anti-P ribosomales, reconocen un determinante antigénico en las proteínas ribosomales (P0, P1, P2), expresado en la superficie celular de neuronas encargadas del control de las emociones, funciones cognitivas y memoria. Estos anticuerpos mediante su acción directa sobre estas neuronas, lleva a la inhibición de la síntesis proteica, al influjo de calcio al espacio intracelular y finalmente a la apoptosis. Están asociados principalmente al LES-NP de carácter difuso. Tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de psicosis o trastornos del estado de ánimo del 27 y 80% respectivamente, con una prevalencia mayor en jóvenes que en

adultos (20-40% vs 10-20%). Otros estudios reportan una prevalencia del 20 al 42% en el LESj. <sup>(9,11)</sup>

Debido a que, en otros estudios, se han observado niveles elevados de anti P-ribosomales sin involucro del SNC, se consideran inespecíficos. La presencia de estos anticuerpos, se ha utilizado para la diferenciación de la psicosis asociada a LES, de otras formas de psicosis. <sup>(4)</sup>

### **ANTICUERPOS ANTI-N METIL-D-ASPARTATO**

Uno de los biomarcadores experimentales más prometedores para un componente neuronal son los anticuerpos anti-N metil D aspartato (NMDA); estos son un subconjunto de Ac anti-DNA de doble cadena, que ejercen una reacción cruzada contra la subunidad NR2 del receptor N-metil-D-aspartato. Ampliamente distribuido en diferentes áreas cerebrales como la amígdala, el hipotálamo anterior e hipocampo, al ejercer acción sobre este receptor promueve la sobreexcitación y consecuente apoptosis celular. Al permeabilizar la barrera hematoencefálica, pueden pasar y ejercer sus efectos sobre las neuronas; asociando títulos elevados con déficit cognitivo, como compromiso de la memoria a corto plazo y trastornos del estado de ánimo como depresión. <sup>(9,11)</sup>

### **ANTICUERPOS ANTI-NEURONALES**

Estos anticuerpos son capaces de reaccionar contra una amplia variedad de antígenos neuronales de 22 a 130 kDa; sin embargo, no se han podido identificar claramente. Diversas investigaciones han demostrado títulos elevados de estos anticuerpos en suero y LCR de personas con LES-NP difuso; se han observado mayores concentraciones de dichos anticuerpos en pacientes con psicosis, que en los que no presentan cuadros psicóticos; adicionalmente, los niveles disminuyen cuando mejora el episodio agudo, demostrando una asociación importante, pero se requieren estudios con un mayor número de individuos para determinar su sensibilidad y especificidad diagnóstica. Entre ellos se encuentran los anti-GFAP, que son anticuerpos contra un filamento intermedio que se encuentran predominantemente en las neuronas (astrocitos), que son importantes para el mantenimiento de la sangre y la barrera

cerebral, y los anti-MAP2, que son anticuerpos específicos del citoesqueleto neuronal, asociados en algunos estudios con el LES-NP en adultos. <sup>(9)</sup>

### **ANTICUERPOS ANTI-ENDOTELIALES**

Estos se han relacionado con la disrupción endotelial de la barrera hematoencefálica en pacientes con LES-NP, mecanismo importante en la patogénesis de esta enfermedad. Un estudio mostró títulos elevados de estos anticuerpos en 5 de 14 sujetos con LES-NP, principalmente en aquellos con psicosis y depresión. <sup>(9)</sup>

### **ANTICUERPOS ANTI-ACUAPORINA 4**

Las acuaporinas (AQP), son canales transmembrana encargados del transporte de agua por medio de la formación de poros en la membrana celular. En los seres humanos, las AQP son capaces de transportar agua, son las AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 y AQP8. El énfasis es la AQP4, que se encuentra en los astrocitos y células gliales, siendo la única presente en estas células. <sup>(11)</sup>

Se describió un autoanticuerpo IgG1 específico (91%) y sensible (73%), que se une a las AQP4 expresadas en los astrocitos relacionado con la neuromielitis óptica (NMO). Los IgG-NMO o anti-AQP4, son autoanticuerpos IgG1 que se unen a la AQP4 y activan el complemento, iniciándose así el depósito de inmunocomplejos que atacan la membrana celular, produciendo un infiltrado leucocitario que desencadena la lesión en el SNC, con la consiguiente pérdida de la mielina, llevando a la aparición de la NMO. En el 1-2% de los pacientes con LES se produce mielitis, de los cuales entre el 21 y el 48%, ocurren bajo el contexto del espectro de neuromielitis óptica. Se podría considerar que los anti-AQP4 pueden estar presentes en los pacientes con LES, pero no es frecuente encontrarlos. <sup>(11)</sup>

Existe evidencia de que un pequeño número de pacientes con LESj con anticuerpos anti-acuaporina 4, experimentaron manifestaciones neurológicas y que estos autoanticuerpos se correlacionaron con una mayor probabilidad de experimentar síntomas neurológicos y menor probabilidad de tener compromiso cutáneo o anticuerpos anti-DNAd detectables. <sup>(13)</sup>

## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

En una investigación realizada en el año 2006, se observaron anomalías en la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada por emisión de positrón único (SPECT), en el 88.6%, 92.5% y el 85.7% de los pacientes, respectivamente. Las anomalías más frecuentes en la TC y RM cerebral, fueron la atrofia cerebral y la enfermedad cerebrovascular (EVC). El 60% de los pacientes, presentaba un examen oftalmológico anormal, siendo la vasculitis el hallazgo más común. <sup>(10)</sup>

Las anomalías reportadas en la TC (88.6%) fueron: atrofia cerebral, hipertensión intracraneal, hemorragia subaracnoidea, trombosis sinusal, isquemia, calcificación de los ganglios basales. En la RM (92.5%) se reportaron: atrofia cerebral, hipertensión intracraneal, infarto, mielopatía, encefalitis del tronco encefálico, encefalitis desmielinizante, encefalopatía necrotizante aguda, vasculitis de vasos pequeños con lesión multifocal. En el SPECT cerebral (85.7%) se observó disminución de la perfusión cerebral en 4 episodios de convulsiones y 2 de psicosis. El SPECT es una herramienta sensible pero inespecífica, en el diagnóstico inicial de LES-NP. Es útil en pacientes con psicosis o afectación cerebral difusa. En el electroencefalograma (70.4%), se observaron picos epilépticos y ondas lentas. <sup>(10)</sup>

## **RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)**

La RM es el examen de imagen de referencia para explorar las manifestaciones neurológicas centrales del lupus, tanto por afectación cerebral, vascular o inflamatoria, como por patologías de la médula espinal (mielitis). Incluye sistemáticamente secuencias T1, T2, Flair, difusión y una secuencia T1 tras inyección de gadolinio. La RM, suele ser patológica cuando las anomalías clínicas son focales en lugar de difusas. La expresión radiológica del neurolupus en la RM, puede retrasarse unos días. <sup>(14)</sup> Destaca como el estudio de mayor utilidad para descartar diagnósticos diferenciales y para identificar anomalías en personas con síntomas focales. Es la modalidad de imagen más utilizada en la investigación y el diagnóstico del LES-NP. Sin embargo, no hay un solo hallazgo de imagen que sea diagnóstico, ya que la RM cerebral puede ser normal, especialmente en pacientes con síndromes difusos que incluyen dolores

de cabeza, disfunción cognitiva y enfermedad psiquiátrica. Cuando hay anomalías en las neuroimágenes, los hallazgos comunes incluyen hiperintensidades de la sustancia blanca, observadas en imágenes potenciadas en T2, atrofia cerebral y pequeños infartos corticales. Un estudio retrospectivo en 185 pacientes con LESj, describió hallazgos anormales en la RM en el 92.5% de los pacientes que desarrollaron LES-NP, siendo la atrofia cerebral y el infarto los más comunes. Sin embargo, la prevalencia de anomalías ha sido reportada como más baja en otros estudios. <sup>(11,13)</sup>

A diferencia del LES-NP focal (ej. enfermedad cerebrovascular) que a menudo se correlaciona con anomalías en las neuroimágenes, los hallazgos en el LES-NP difuso, suelen ser normales. Las lesiones más comunes asociadas con LES-NP difuso, son cambios de sustancia blanca de alta intensidad periventriculares y subcorticales observados en imágenes potenciadas en T2, seguidas de atrofia cerebral y pequeños infartos corticales. <sup>(9)</sup>

La atrofia cerebral en el lupus, es el resultado de un proceso crónico como lo demuestran los siguientes factores de riesgo: edad, duración de la enfermedad, terapia con corticosteroides a largo plazo y presencia de anticuerpos anticardiolipinas. Para otros autores, sin embargo, no está demostrada esta asociación. <sup>(14)</sup>

Las hiperintensidades T2 de sustancia blanca, se localizan preferentemente en las regiones periventricular y subcortical frontal y parietal. Las secuencias Flair (cancelan la señal asociada a LCR), se utilizan para permitir una mejor detección de hiperseñales en T2, que se encuentran en un 24 a un 86% de pacientes con neurolupus. Las lesiones periventriculares, están asociadas a síndrome antifosfolípidos, mientras que el edema y las señales hiperintensas en T2 en la médula espinal, ocurren en la mielitis transversa, presente en el 1-2% de los pacientes con LESj. <sup>(14,15)</sup>

Las hiperintensidades de la materia gris (corteza y ganglios basales) a veces muy extensas, parecen ser más específicas especialmente si están aisladas, es decir, sin hiperintensidades de la sustancia blanca y podrían estar relacionadas con el daño neuronal directo por autoanticuerpos Anti-neuronales. <sup>(14)</sup>

Las secuencias de difusión, distinguen entre lesiones recientes (difusión restringida) y tardías (difusión aumentada), sobre todo en las lesiones lacunares, presentes en el 21

al 60 % de los pacientes con neurolupus, frente al 5 al 12.5 % neurológicamente asintomáticos. <sup>(14)</sup>

La RM muestra alteraciones en el 54 al 87% de los pacientes con manifestaciones neurológicas. Sin embargo, también se han encontrado anomalías del 26 al 65% en pacientes asintomáticos. En el evento agudo, hasta un 13 a 46% de los pacientes con neurolupus, pueden tener una resonancia magnética normal. <sup>(14)</sup>

Dentro de las manifestaciones neurológicas que pueden no presentar anomalías en la RM, se encuentran preferentemente la meningitis aséptica, cefalea, psicosis y convulsiones (58%). <sup>(14)</sup>

La RM convencional, permite detectar lesiones isquémicas o hemorrágicas y tromboflebitis cerebral, con buena sensibilidad. Tiene sin embargo algunas limitaciones, como la ausencia frecuente de anomalías en pacientes con neurolupus y las lesiones observadas no necesariamente reflejan un proceso lesional agudo, ya que puede persistir después de la remisión clínica y ocurrir en ausencia de manifestación clínica. <sup>(14)</sup>

## **ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR**

Esta técnica, permite la detección de anomalías invisibles en la resonancia magnética convencional, mediante la identificación y cuantificación de metabolitos cerebrales, cuyos niveles varían según la región cerebral observada y según las modificaciones celulares. Las biomoléculas medidas, son generalmente N acetil aspartato (NAA), colina total (Cho) incluyendo fosfocolina, glicerofosfocolina y colina y mioinositol (ml). La creatina-fosfocreatina (Cr) que está presente en el tejido glial y en las neuronas a un ritmo estable, sirve como referencia para estimar la concentración de otros metabolitos. Los niveles se miden en regiones de interés, preferentemente la sustancia blanca frontoparietal y periventricular, así como los ganglios basales, cuya vascularización terminal los expone más a trastornos microcirculatorios que la sustancia gris cortical beneficiada por una vascularización rica en vías de sustitución. <sup>(14,15)</sup> El NAA, que refleja la cantidad e integridad de las células neuronales, se reduce constantemente en la sustancia blanca y en la sustancia gris, incluso en casos de RM de apariencia normal, pero especialmente en las hiperintensidades de la sustancia

blanca, en comparación con sujetos sanos. Por otro lado, se observa un aumento de la colina total durante el neurolupus, en las lesiones activas y en la sustancia blanca aparentemente normal en la RM. La colina se libera durante los fenómenos de desmielinización y el aumento de su tasa refleja una alteración de las membranas celulares y destrucción de la mielina pero sin que sea posible, distinguir fenómenos agudos o crónicos. <sup>(14,15)</sup>

### **RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL (IMRf)**

La resonancia magnética funcional (IMRf) es un tipo de "modalidad de resonancia magnética cerebral avanzada" que se sabe más sensible para detectar daño cerebral a nivel de la micro estructura de forma temprana. Su uso en LES-NP es limitado y aún no está validado. Un pequeño estudio piloto en el año 2007, observó diferencias en los patrones de activación de redes neuronales en niños con LESj en comparación con controles sanos, destacándolo como un enfoque prometedor. Otro estudio transversal realizado en el 2013, identificó una asociación entre las diferencias en los patrones de activación cerebral y cambios específicos en la función cognitiva en LESj, postulándose que los pacientes con LESj, inicialmente compensan bien los cambios inducidos por la enfermedad, aumentando la activación de ciertas áreas del cerebro. Sin embargo, la disfunción cognitiva se vuelve clínicamente evidente cuando estos mecanismos compensatorios fallan. <sup>(13)</sup>

### **TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA**

Permite un análisis semicuantitativo de la perfusión cerebral, pero solo de la sustancia gris (corteza y núcleos grises centrales). Su rol no está claro en el LES-NP, se utiliza por lo general en la presentación aguda de déficits neurológicos, para excluir infartos o hemorragia intracraneal. Es mucho menos sensible que la RM, para evaluar lesiones de la sustancia blanca. <sup>(14,15)</sup>

### **TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTO ÚNICO (SPECT)**

La SPECT cerebral, es una modalidad que mide el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo regional en el cerebro. La hipoperfusión es la anomalía más comúnmente observada en la SPECT. Esta puede predecir lesiones en la RM y ser reversible en

caso de remisión clínica. Los estudios en pacientes pediátricos, han mostrado anomalías en el LES-NP, pero los cambios en el estado clínico a lo largo del tiempo, no coincidieron con los hallazgos de la SPECT, ni tampoco fue específica para el LES-NP difuso. Por lo general, se aprecian lesiones focales en pacientes con duración prolongada de la enfermedad, usualmente en el lóbulo parietal y temporal, y ocasionalmente en los ganglios basales, por lo que pudiera detectar alteraciones crónicas antes de la presencia de daño irreversible. Los estudios han mostrado hipometabolismo en la sustancia blanca parietooccipital y frontal, asociado con LES-NP en adultos. Sin embargo, hay datos limitados en LES-NP pediátrico y estos hallazgos, se consideran inespecíficos. <sup>(9,15)</sup>

## **ANGIOGRAMA**

La vasculitis de SNC en LESj, es un tipo de vasculitis secundaria. El rol del angiograma, se centra en encontrar hallazgos típicos de estenosis u oclusión, como el “patrón en cuentas o rosario” de los vasos. La angiorresonancia magnética ha sustituido este estudio de imagen. <sup>(15)</sup>

## **ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)**

El EEG se usa comúnmente como una herramienta de diagnóstico adjunta. Si bien los EEG muestran con frecuencia un patrón generalizado de ralentización en pacientes con LES-NP, algunos estudios han demostrado que es relativamente insensible, cuando no hay un trastorno convulsivo. <sup>(9)</sup>

## **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

Aunque las manifestaciones neuropsiquiátricas sean diversas, los pacientes con LES-NP han sido tratados a base de diferentes inmunosupresores como glucocorticoides (GC), Azatioprina (AZA), Ciclofosfamida (CYC), Micofenolato (MMF) e Inmunoglobulina IV (IVIG). En varios estudios, los pacientes comenzaron su tratamiento con glucocorticoides y un agente inmunosupresor. A los 12 meses el 36.8% de los pacientes presentaba remisión completa, el 55.2% remisión parcial y con menor frecuencia, empeoramiento de los síntomas. En otro estudio se observó, que 7 de cada 10 pacientes mostraron solo una remisión parcial y 3 de cada 10 mostraron

solo una estabilización de los síntomas, utilizándose la Inmunoglobulina IV o Rituximab en pacientes que no muestran una respuesta adecuada a los agentes inmunosupresores más baratos y disponibles (como terapias de inducción basadas en la asociación de GC y CYC o AZA). <sup>(16)</sup>

La evidencia de buena calidad con respecto al diagnóstico y tratamiento del LESj es limitada. El panel de expertos se abstuvo de ser demasiado específico con respecto a los procedimientos de diagnóstico, los intervalos de seguimiento o los tratamientos farmacológicos específicos. Enfatizando en la necesidad de más investigación sobre los procedimientos de diagnóstico, así como el tratamiento en esta población. <sup>(17)</sup>

El LES-NP engloba una serie de entidades de gran complejidad, sobre las que se tiene poco conocimiento profundo. Los avances e investigaciones han sido escasas en los últimos años y la mayoría de los tratamientos habitualmente empleados cuentan con escasa evidencia científica que los avale. Los síndromes de LES neuropsiquiátrico son frecuentes en las poblaciones de lupus pediátrico y, a menudo, plantean desafíos diagnósticos y terapéuticos, ya que afectan desde un 20 a un 95% de los LESj y se asocian con una morbilidad significativa y mayores tasas de mortalidad <sup>(2,12)</sup>

### **III. JUSTIFICACIÓN**

La implicación neuropsiquiátrica en Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESj), es una complicación grave, que engloba un grupo heterogéneo de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, asociadas con un incremento de la actividad y daño general de la enfermedad. El LES-NP parece ser más común y agresivo entre niños y adolescentes en comparación con el LES de inicio en adultos, acumulando más daño durante el curso de la enfermedad y expresando puntajes más altos en las diferentes escalas de actividad lúpica.

La falta de evaluaciones estandarizadas y las limitaciones de las pruebas neuropsicológicas disponibles, contribuyen al subdiagnóstico y a las estimaciones imprecisas de la prevalencia, la incidencia y la gravedad del deterioro cognitivo.

Para evitar retrasos diagnósticos y terapéuticos, se debe considerar la participación de LES-NP en todos los pacientes con LESj. Debido a que el involucro neuropsiquiátrico

es una complicación que puede incrementar la actividad de la enfermedad y causar discapacidad y un daño significativo, el diagnóstico y el tratamiento oportunos del LES-NP, son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir el daño.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El involucro neuropsiquiátrico en el Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, es una complicación grave, que puede ser resultado de patología mediada por autoanticuerpos, vasculitis, incremento de la permeabilidad y disfunción de la barrera hematoencefálica, teniendo como resultado la presencia de anticuerpos neuropáticos específicos y diversas citocinas que promueven la inflamación y daño celular. Por lo tanto, al existir una inflamación sistémica crónica, el daño a otros órganos, los efectos secundarios del tratamiento, las diferencias inmunológicas, neuroanatómicas y del desarrollo entre niños y adultos, pueden contribuir potencialmente a las manifestaciones del LES-NP, jugando un rol importante. Su prevalencia esta subestimada, debido a la ausencia de evaluaciones estandarizadas, a las limitaciones en las pruebas neuropsicológicas, al costo de los estudios de imagen y de autoanticuerpos específicos, además de los pocos estudios multicéntricos y multiétnicos, enfocados en identificar la prevalencia de LES-NP juvenil.

La presencia de Lupus Neuropsiquiátrico, está asociada a actividad alta de la enfermedad y a un índice de daño mayor, que contribuye al incremento de la mortalidad, ensombreciendo el pronóstico, por lo que debe de considerarse en todos los pacientes con LESj, para evitar el retraso diagnóstico y terapéutico, previniendo así las complicaciones y disminuyendo la mortalidad.

Existen pocos estudios que reporten la frecuencia de esta entidad en nuestro país y menos aún en población pediátrica, por lo que surgió la siguiente pregunta:

¿Existe asociación entre la presencia de afección neuropsiquiátrica en los pacientes con lupus juvenil detectada por clínica o imagen, con la positividad de sus autoanticuerpos?

## V. OBJETIVOS

### Objetivo general

Determinar la prevalencia de afección neuropsiquiátrica, evaluada mediante clínica y por imagen de Resonancia Magnética (IRM), en pacientes con LESj y su asociación con autoanticuerpos.

### Objetivos específicos

- Detectar la prevalencia de manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con LESj.
- Determinar la prevalencia de alteraciones del SNC evaluados por Resonancia Magnética en pacientes con LESj.
- Determinar la asociación entre las manifestaciones clínicas neurológicas y las alteraciones de imagen, con la presencia de anticuerpos positivos.

## VI. MATERIAL Y METODOS

**a) Tipo y diseño:** Estudio transversal descriptivo.

**b) Universo de estudio:** Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, del servicio de Reumatología Pediátrica, de la UMAE Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente.

**c) Tamaño de la muestra:** Para el cálculo del tamaño de muestra se realizó partiendo del principio de una población finita (extraída de los archivos de consulta de pacientes con LESj durante el año 2022). De donde se consideraron los siguientes elementos:

El tamaño de la muestra se calculó con el objetivo de estimar una proporción (prevalencia) poblacional.

Muestra poblacional: finita.

a) Tamaño poblacional: 130 pacientes

b) Prevalencia esperada del factor estudiado: 50%

c) Nivel de confianza de acuerdo con el tamaño de la muestra: 95%

Con un tamaño de muestra estimado en 50 pacientes

Calculo muestral realizado mediante el paquete estadístico: Epi Info 6

#### **d) Criterios selección**

##### **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes de hasta 17 años 11 meses, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil.
2. Género indistinto

##### **Criterios de no inclusión:**

- 1.- Padres o pacientes que no aceptaron su participación y/o realización del estudio de imagen.
- 2.- Pacientes que no se realizaron RM cerebral.
- 3.- Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con sospecha o enfermos por infección por SARS COV2.

#### **e) Variables del estudio**

- **Variable independiente:** Pacientes con LES juvenil.
- **Variable dependiente:** Prevalencia de afección neuropsiquiátrica, evaluada mediante clínica y por imagen de Resonancia Magnética (IRM) y su asociación con la presencia de autoanticuerpos.

#### **f) Desarrollo del estudio o procedimientos**

- 1.- Una vez que el paciente acudía a consulta externa a su cita programada a Reumatología pediátrica, se le explicó al padre o tutor, el objetivo del presente estudio; y, si estaba de acuerdo se le invitaba a participar en el mismo, mediante la firma del consentimiento bajo información.
- 2.- Se evaluó el índice de actividad de la enfermedad mediante el MEX-SLEDAI.
- 3.- Durante la entrevista clínica de la consulta, se interrogó de manera dirigida si presentaba sintomatología neurológica al momento de la evaluación; después se procedió a llenar la hoja de recolección de datos, la información obtenida.
- 4.- Se otorgó solicitud de RM cerebral con gadolinio fase TOF y difusión/perfusión para que fuera programada.

5. Se otorgaron solicitudes de laboratorio para la determinación de anticuerpos Anti-DNAds, antifosfolípidos: anticardiolipinas IgM e IgG, anti  $\beta$  2 glicoproteína I IgM e IgG, y anticoagulante lúpico.

6.- Se recabaron los resultados en una hoja de Excel para su posterior análisis estadístico.

**g) Análisis estadístico:**

Todos los datos fueron registrados en una hoja de cálculo en la herramienta Microsoft Excel, y posteriormente fueron analizados en el software estadístico SPSS. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar normalidad en la distribución de edades. Para la estadística descriptiva de medidas de tendencia central, se empleó la mediana. Para la estadística inferencial, al comparar variables cualitativas se empleó la prueba chi cuadrada y/o la prueba exacta de Fisher, se consideró una diferencia como estadísticamente significativa, cuando el valor de p observado, fuera  $< 0.05$ .

## **VII. ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación fue aprobada por el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y el Comité de Ética en Investigación (CEI), número 1302, apegándose en todo momento a los principios tanto éticos como científicos, que en conjunto justifican la investigación de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, cumplió con los siguientes artículos: 13, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 39, 113 y 116. También cumplió con las Pautas 1, 4, 6, 8, 9, 12, 17, 23, establecidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) 2016.

## VIII. RESULTADOS

El estudio constó de 42 pacientes (9 pertenecientes al género masculino y 33 al femenino) (Figura 1) de entre 9 y 17 años, con una mediana de edad de 14 años.

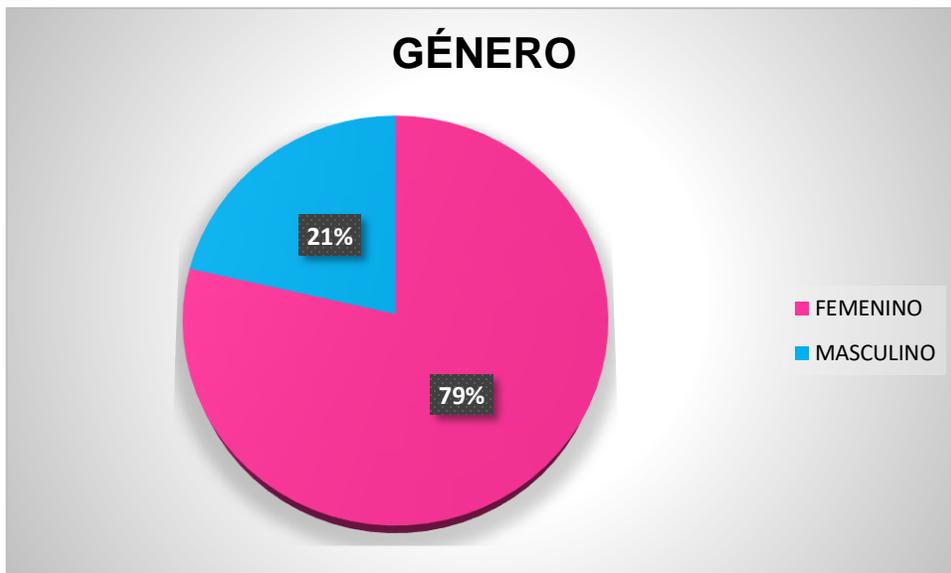


Figura 1. Proporciones de género.

De los 42 pacientes evaluados, 22 (52%) presentaron síntomas neuropsiquiátricos al momento de la evaluación (Figura 2), destacándose principalmente la cefalea, trastornos del estado de ánimo (ansiedad/depresión) y crisis convulsivas (Figura 3), de estos 9/22 (41%) presentaron alteraciones en la resonancia magnética (Figura 4).

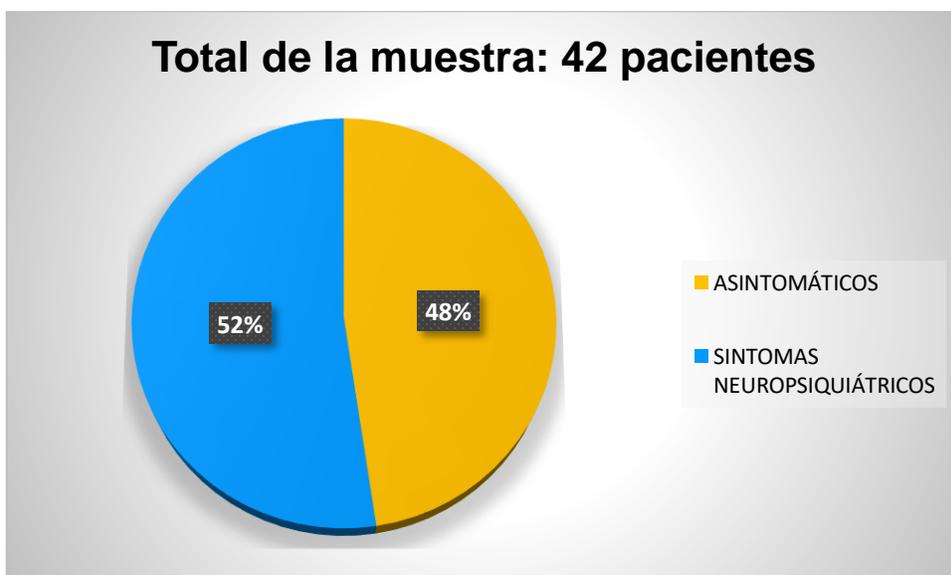


Figura 2. Pacientes con síntomas neuropsiquiátricos al momento de la evaluación.

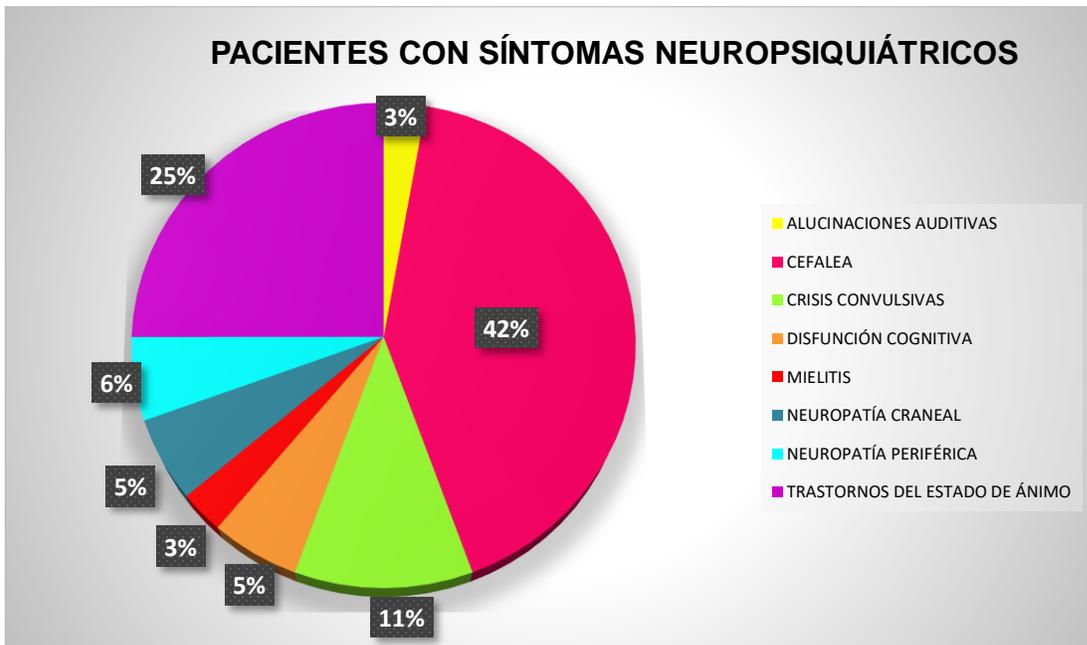


Figura 3. Tipo de síntomas neuropsiquiátricos al momento de la evaluación.

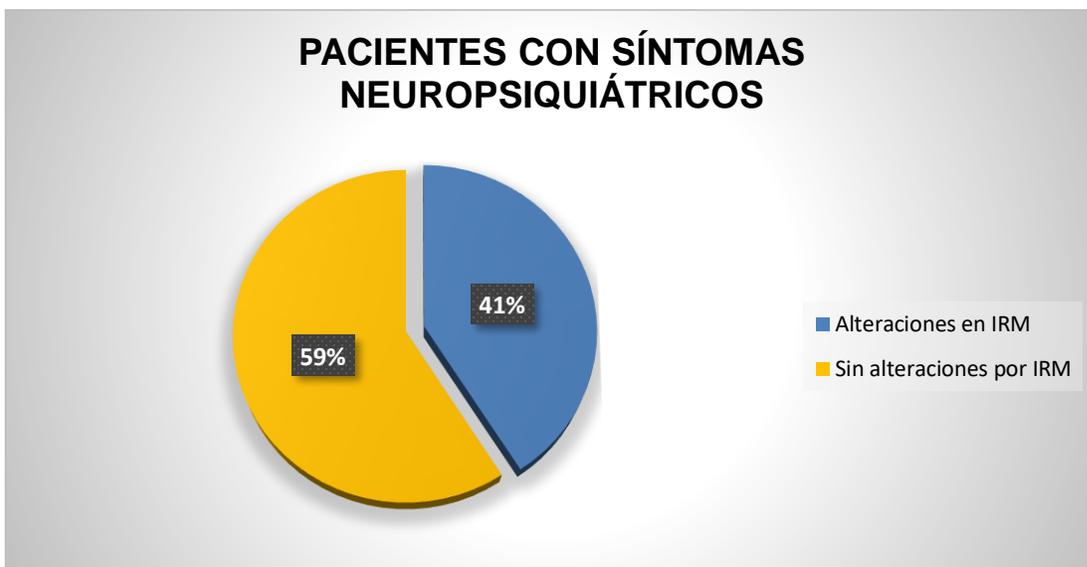


Figura 4. Pacientes con síntomas neuropsiquiátricos que presentaron alteraciones en IRM.

De los 42 pacientes evaluados, 13 (31%) presentaron alteraciones por IRM (Figura 5), destacándose principalmente, trombosis de senos venosos, como el seno transversal, sagital, sigmoideo; así como lesiones hiperintensas en sustancia blanca, cortical, subcortical, periventricular, cuerpo calloso, cerebelo; también zonas de desmielinización, enfermedad vascular isquémica y atrofia generalizada. De los pacientes que presentaron alteraciones en la resonancia magnética 9/13 (69%) tenían sintomatología neuropsiquiátrica (Figura 6).

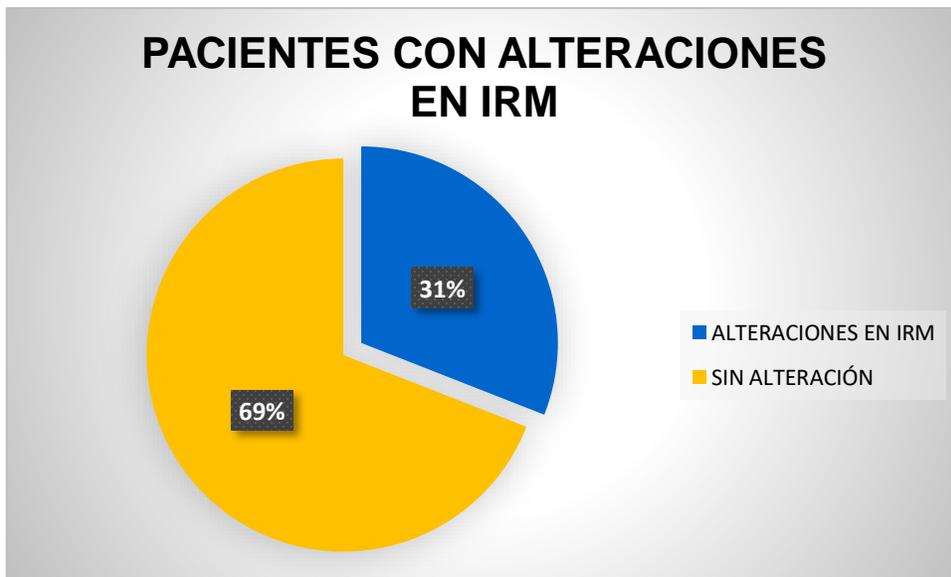


Figura 5. Pacientes con alteraciones en IRM de la muestra total evaluada.

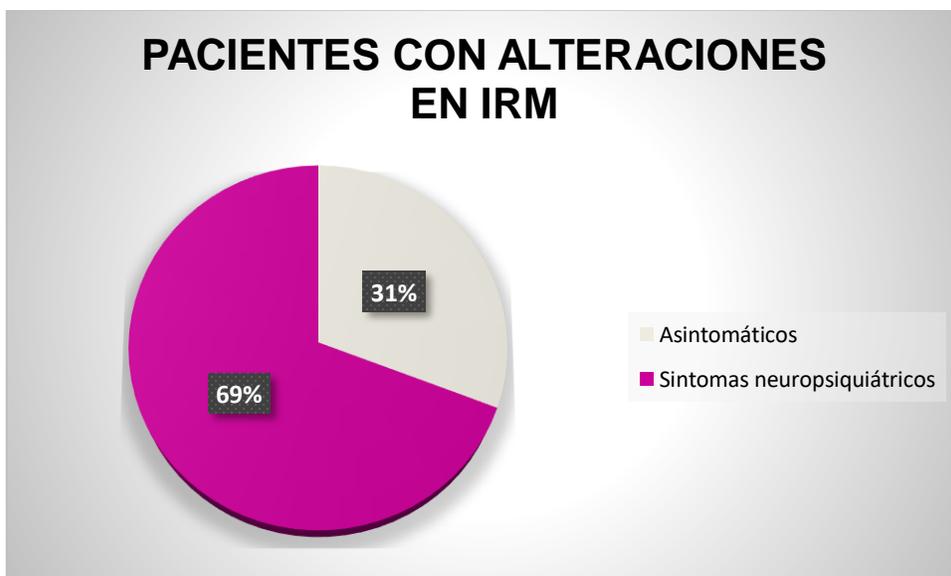


Figura 6. Pacientes con alteraciones en IRM que presentaban síntomas neuropsiquiátricos.

Se evaluó la actividad de la enfermedad, por medio de la escala utilizada en población mexicana, MEX-SLEDAI, considerando activos, aquellos pacientes con un puntaje igual o arriba de 9, de acuerdo con la evaluación del médico, al momento de la consulta. Encontrando 8/42 (19%) con actividad de la enfermedad (Figura 7), de estos 6/8 (75%) tenían síntomas neuropsiquiátricos y 2/8 (25%) se encontraban asintomáticos. De los pacientes con actividad de la enfermedad 4 (50%) presentaban alteraciones por IRM.

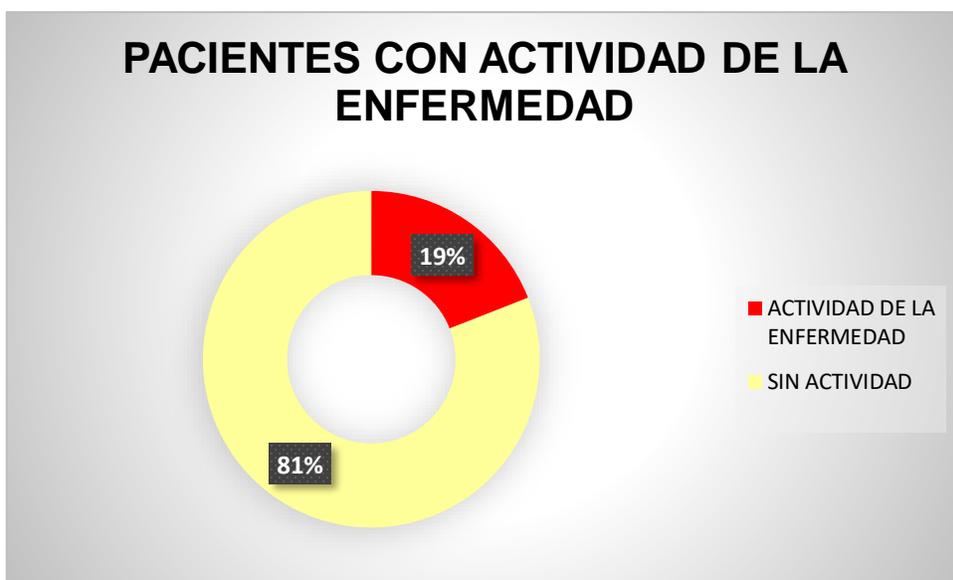


Figura 7. Pacientes con actividad de la enfermedad (MEX-SLEDAI >9)

También se evaluó la relación con la positividad a anticuerpos específicos: Anti-DNAbs, Anticardiolipinas IgG e IgM, Anti  $\beta$ 2-Glicoproteína 1 IgG e IgM y Anticoagulante lúpico (los que se contaban en la Unidad Hospitalaria), solo contamos con un paciente que presentaba AQP-4 positiva, realizada por medio externo. Se encontraron 30/42 (71%) pacientes positivos a anticuerpos específicos (Figura 8), de los cuales, el más frecuentemente encontrado fue el Anti-DNAbs en un 52%, seguido de la Anti  $\beta$ 2-Glicoproteína 1 con 21% y las Anticardiolipinas IgG e IgM con un 20% (Figura 9).

## PACIENTES POSITIVOS A ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

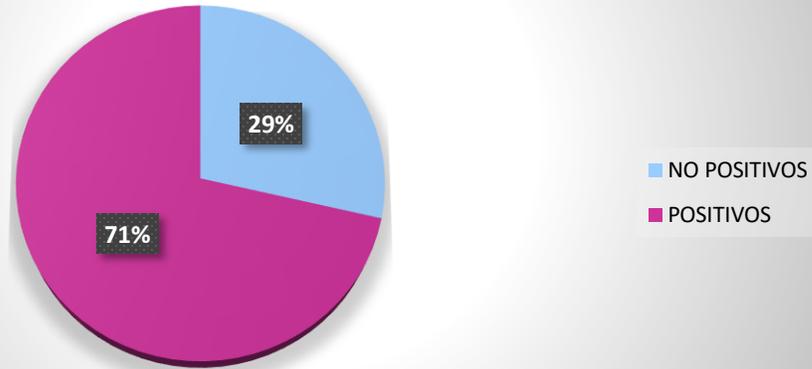


Figura 8. Pacientes positivos a anticuerpos específicos.

## ANTICUERPOS ESPECÍFICOS POSITIVOS

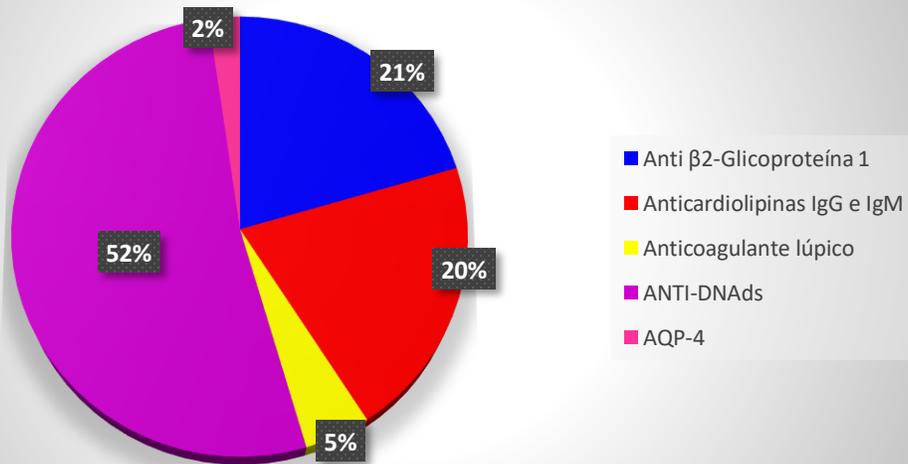


Figura 9. Frecuencia de anticuerpos específicos positivos.

Se realizaron las pruebas de Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y odds-ratio, en cuanto a la relación de alteraciones en la IRM y síntomas neuropsiquiátricos con la presencia de anticuerpos específicos para LESj-NP, siendo no significativas. (Tabla 1).

*Tabla 1. Tabla comparativa respecto a síntomas neuropsiquiátricos y su asociación con autoanticuerpos. Alteraciones por RM cerebral y su asociación con autoanticuerpos.*

<b>Síntomas neuropsiquiátricos (n=22)</b>					
	Anticuerpos Positivos	%	Anticuerpos Negativos	%	Prueba Chi cuadrada/Prueba exacta de Fisher*
Anticuerpos Anti-DNAds	12	54.5	10	45.4	0.926
Anticuerpos anticardiolipinas	4	18.1	18	81.8	0.713*
Anticuerpos Anti Beta 2 Glicoproteína 1	4	18.1	18	81.8	0.713*
Anticoagulante lúpico	0	0	0	0	NA
<b>Alteraciones en la Resonancia Magnética (n=13)</b>					
	Anticuerpos Positivos	%	Anticuerpos Negativos	%	Prueba Chi cuadrada/Prueba exacta de Fisher*
Anticuerpos Anti-DNAds	6	46.1	7	53.8	0.62
Anticuerpos anticardiolipinas	3	13.6	10	76.9	1.0*
Anticuerpos Anti Beta 2 Glicoproteína 1	5	38.4	8	61.5	0.106*
Anticoagulante lúpico	1	7.6	12	92.3	1.0

## **IX. DISCUSIÓN**

Se ha reportado una prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas de LESj, de entre 37-95% (Carrion, 2021) y de 6-91% en el estudio de Sarwar, 2021. En el presente estudio, se encontró una prevalencia alta del 52%.

En el estudio de Benseler, 2007, la principal manifestación neuropsiquiátrica encontrada fue la cefalea en un 66%, seguido de psicosis en un 36%. En el presente estudio el principal síntoma documentado fue también la cefalea 42%, pero seguida en frecuencia, por los trastornos del estado de ánimo como ansiedad y depresión, presentes en el 25%. En el estudio realizado por Giani, 2021 también reportó a los trastornos del estado de ánimo, como segundos en frecuencia, pero en un 48%.

Las crisis convulsivas, fueron la tercera manifestación en frecuencia en este estudio, con un porcentaje menor (11%), al 15% reportado previamente por Carrion, 2021; al de Giani, 2021 de 19% y al de Benseler, 2007, de 20%. La presencia de crisis convulsivas, ha sido asociada previamente (Carrion, 2021) a menor edad del paciente, actividad alta y a etapas tempranas de la enfermedad. En el presente estudio, tres de los 4 pacientes con crisis convulsivas tenían actividad alta de la enfermedad (MEX-SLEDAI >9), pero ninguno tuvo edad menor a 11 años, ni tampoco se encontraban en etapas iniciales o tempranas de la enfermedad.

Otras manifestaciones neuropsiquiátricas menos frecuentes encontradas en este estudio, fueron la neuropatía periférica (parestesias) en un 6%, dentro del rango reportado por Carrion, 2021 (1.5-14%), seguida de neuropatía craneal en un 5% (neuritis óptica y alteración de los 7° y 8° pares craneales) y mielitis transversa en una paciente (3%), concordantes con los reportes de Giani, 2021 (5.6%) y Carrion, 2021 (1-2%).

Respecto a la disfunción cognitiva, en este estudio se encontró solo en 2 pacientes, (5%), a diferencia de los estudios de Carrion, 2021 que reportan un rango de 14-95% y los reportados por Benseler, 2007 de 27% y por Giani, 2021 de 42%. Sin embargo, en el presente estudio no se utilizó una herramienta específica para la evaluación de la función cognitiva, habiendo aplicado únicamente un cuestionario de signos y síntomas, basado en los criterios de clasificación, SLICC 2012, lo que pudiera originar una menor identificación de esta afección en los pacientes estudiados, aunque en contraparte en una paciente se identificó alteración en 2 dominios cognitivos, el de atención y el de memoria.

Diversos estudios como los reportados por Yu, 2006, Rubinstein, 2015 y Manca, 2021, comprobaron la relación entre el Lupus neuropsiquiátrico juvenil y los distintos autoanticuerpos específicos, los cuales han sido también utilizados como biomarcadores potenciales, para la detección oportuna y/o el seguimiento de estos pacientes. En el presente estudio, un 71% de los pacientes evaluados, fueron positivos a al menos un anticuerpo LESj-NP específico. Los autoanticuerpos evaluados fueron solamente Anti-DNAs, Anticardiolipinas, Anti Beta 2 Glicoproteína 1 y Anticoagulante

lúpico, al no disponerse de otros autoanticuerpos específicos como anti-P ribosomales, anti-NMDA, anti-endoteliales y Anti-Acuaporina 4; éste último, leído solo en una paciente con neuritis óptica. Muscal reportó en 2007, que los anticuerpos más prevalentes en LESj-NP, son los anti P-ribosomales y los antifosfolípidos. En este estudio, los segundos anticuerpos en frecuencia, después de los anticuerpos anti-DNADs, fueron los antifosfolípidos: Anti  $\beta$ 2-Glicoproteína 1 en el 21% y los anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM en un 20%, estos últimos con una frecuencia mayor a la reportada por Manca en 2021, de entre 10 y 14.5%. Los anticuerpos antifosfolípidos, se han reportado hasta en un 40 a 65% de los pacientes con LESj, una frecuencia mayor en población pediátrica que en adultos (Marin, 2018; Muscal, 2007). En el presente estudio, se encontraron positivos en el 46%.

El anticuerpo reportado en los estudios de Benseler, 2007 y Greenan, 2021, con mayor riesgo de trombosis cerebral fue el anticoagulante lúpico. En esta investigación, se encontró mayormente la presencia de Anti  $\beta$ 2-Glicoproteína 1 y de anticardiolipinas, asociados a la presencia de alteraciones en IRM, aunque sin significancia estadística. El anticoagulante lúpico, fue encontrado en solo el 5% de los pacientes.

En el presente trabajo, no se encontró una relación estadísticamente significativa, entre la positividad de autoanticuerpos LESj-NP específicos y las manifestaciones neuropsiquiátricas, derivado posiblemente del tamaño de la muestra.

La asociación entre las manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas y las alteraciones en la resonancia magnética, se reportó en un 54-87% por Lefèvrea, 2012 y en un 92.5%, en el estudio realizado por Yu, en el 2006. En el presente estudio, la mayoría de los pacientes con alteraciones en la resonancia magnética, presentaban alteraciones neuropsiquiátricas (69.2%), que si bien no fue una relación estadísticamente significativa, constituye un hallazgo relevante, que sugiere la necesidad de abordaje y seguimiento de estos pacientes, con el estudio de imagen. Las alteraciones por IRM más frecuentes, fueron trombosis múltiple del seno venoso sagital superior, trombosis del seno venoso transverso, trombosis del seno sigmoideo, desmielinización frontal y parietal, lesiones de tipo desmielinizante en sustancia blanca, lesiones hiperintensas en T2 en cerebelo, sustancia blanca cortical,

subcortical, periventricular, parietal, cuerpo caloso y tallo cerebral, y en menor frecuencia, atrofia cerebral generalizada y enfermedad vascular cerebral isquémica. Estas manifestaciones fueron reportadas con alta frecuencia en estudios previos, como los de Lefève, 2012, O'Neill, 2015 y Greenan, 2021.

No se encontró significancia estadística entre la presencia de manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas y alteraciones en la IRM, posiblemente debido al tamaño de la muestra. Así mismo, el diseño transversal del presente estudio constituyó también un sesgo para los resultados obtenidos.

La naturaleza del presente estudio y el tamaño de la muestra analizada, dificultan la interpretación de los resultados obtenidos, por lo que se establece necesario, la realización de estudios longitudinales, de cohorte, con mayor número de pacientes, que permitan una evaluación basal al diagnóstico y la evaluación de los cambios clínicos, bioquímicos y por imagen, durante el seguimiento, así como un adecuado análisis e interpretación de los resultados obtenidos.

## **X. CONCLUSIÓN**

La presente investigación, resalta la importancia del diagnóstico oportuno y el seguimiento, del Lupus Neuropsiquiátrico Juvenil, al ser una entidad de gran complejidad, debido al gran número y diversidad de las manifestaciones que presenta y que pueden llegar a ser infradiagnosticadas e inapropiadamente tratadas. Nuevos estudios al respecto, pueden establecer resultados y conclusiones de mayor consistencia y aplicación clínica.

## **XI. RECURSOS**

### **Humanos**

Personal médico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente UMAE:

1. Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez, médico adscrito al servicio de Reumatología Pediátrica y profesor titular de la subespecialidad. Responsable de la investigación y supervisión del manuscrito.
2. Dr. José Antonio González Dueñas Médico adscrito al servicio de Imagenología, encargado de la revisión y corroboración de alteraciones a nivel de SNC por medio de estudio de imagen (RM cerebral).
3. Dr. José Alberto Tlacuilo Parra, Jefe de Investigación. Asesor metodológico.
4. Alejandra Morales Martínez. Médico Residente de la especialidad en Reumatología Pediátrica, encargado de la captación de pacientes, recolección de datos y escritura de tesis.

Pacientes del servicio de Reumatología Pediátrica con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

### **Materiales**

Computadora, hojas tamaño carta, lápices, cuestionarios en hojas de papel, expediente clínico y electrónico, equipo de RM de la UMAE Pediatría, pruebas de laboratorio estandarizadas, para la determinación de los anticuerpos Anti-DNAs y antifosfolípidos.

### **Financiamiento o recursos financieros**

No se requirió financiamiento externo, todo el material requerido fue proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus - Are children miniature adults? Clin Immunol. 2022 Jan; 234:108907.
- 2.- Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vílchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. Autoimmun Rev. 2021;20(4):102780.
- 3.- Lythgoe H, Lj M, Hedrich CM, Aringer M. Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. Clin Immunol. 2022 Jan; 234:108898.
- 4.- Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(8):564-571.
- 5.- Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. Lupus. 2021;30(12):1955-1965.
- 6.- Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. Rheumatology (Oxford). 2020;59(Suppl5):v4-v11.
- 7.- Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3S):S14-S17.
- 8.- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78:1151–1159.
- 9.- Rubinstein TB, Putterman C, Goilav B. Biomarkers for CNS involvement in pediatric lupus. Biomark Med. 2015;9(6):545-558.
- 10.-Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. Lupus. 2006;15(10):651-657.
- 11.- Marín J, Posso-Ossorio I, Vargas S, Nieto-Aristizábal I, Ríos-Serna L, Tobón G. Anticuerpos asociados al lupus neuropsiquiátrico: rol fisiopatológico, prevalencia y utilidad diagnóstica: Rev Colomb Reumatol. 2019; 26(2):111–117.
- 12.- Muscal E, Myones BL. The role of autoantibodies in pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2007;6(4):215-217.
- 13.- Greenan-Barrett J, Doolan G, Shah D, Virdee S, Robinson GA, Choida V, et al. Biomarkers Associated with Organ-Specific Involvement in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7619.

- 14.- Lefèvre G, Zéphir H, Michelin E, Semah F, Warembourg F, Pruvo JP, et al. Diagnostic and treatment tools in psychiatric or central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne*. 2012;33(9):503-513.
- 15.- O'Neill J., Fomorca L. *Connective Tissue Disease*. En: Jhon O'Neill, editor. *Essential Imaging in Rheumatology*. Springer Science/Business Media. New York; 2015. 347-379.
- 16.- Constantin A, Năstase D, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive therapy of systemic lupus erythematosus associated peripheral neuropathy: A systematic review. *Lupus*. 2020;29(12):1509-1519.
- 17.- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788-1796.
- 18.- Sato S, Temmoku J et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the quest for symptom-specific biomarkers.2020. *Fukushima J Med Sci*. 2020; 66(81):1-9.
- 19.- Monahan RC, van den Beukel MD, Borggreven NV, et al. Autoantibodies against specific post-translationally modified proteins are present in patients with lupus and associate with major neuropsychiatric manifestations *RMD Open* 2022;8:e002079.
- 20.- Zardi EM, Giorgi C & Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do?, 2018. *Postgraduate Medicine*, 130:6, 536-547.
- 21.- Kivity S, Agmon-Levin N, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015; 13:43.
- 22.- Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus*. 2021 Sep 14;13(9):e17969.
- 23.- Manca E. Autoantibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE): Can They Be Used as Biomarkers for the Differential Diagnosis of This Disease?. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Oct;63(2):194-209.
- 24.- Jeong HW, Her M, Bae JS, Kim SK, Lee SW, Kim HK, et al. Brain MRI in neuropsychiatric lupus: associations with the 1999 ACR case definitions. *Rheumatol Int*. 2015 May;35(5):861-9.
- 25.- Carbajal-Alonso HL, García-Moreno NP, Rodríguez-Arreola B, Barrera de León JC. Trastorno depresivo en pacientes pediátricos mexicanos con lupus eritematoso sistémico (LES) [Depressive disorder in Mexican pediatric patients with systemic lupus erythematosus (SLE)]. *Gac Med Mex*. 2016 Jan-Feb;152(1):36-42. Spanish. PMID: 26927642.

26.- Costelloe CM, Amini B, Madewell JE. Risks and Benefits of Gadolinium-Based Contrast-Enhanced MRI. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020 Apr;41(2):170-182. doi: 10.1053/j.sult.2019.12.005. Epub 2019 Dec 10. PMID: 32446430.

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1. Hoja de Recolección de datos

NÚMERO DE FOLIO:				
GÉNERO:		EDAD:		MEX-SLEDAI:
RM CEREBRAL				
ANTICUERPOS ASOCIADOS: ANTI-DNA				
ANTICUERPOS ASOCIADOS: ANTIFOSFOLÍPIDOS		ANTICARDIOLIPINAS	ANTI-B2 GLUCOPROTEINA	ANTICOAGULANTE LUPICO
SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS	PRESENCIA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO		PRESENCIA ACTUAL	
	SI	NO	SI	NO
CEFALEA				
TRASTORNOS DEL ÁNIMO (depresión, ansiedad).				
PSICOSIS (alucinaciones visuales, auditivas)				
DISFUNCIÓN COGNITIVA (confusión, pérdida de memoria, bajo rendimiento escolar)				
ESTADO CONFUSIONAL AGUDO				
CONVULSIONES				
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO (corea, movimientos parkinsonianos)				
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (isquemia, infarto, trombosis seno venoso)				
MENINGITIS ASÉPTICA				
MIELITIS TRANSVERSA				
SÍNDROME DESMIELINIZANTE				
NEUROPATIA PERIFÉRICA				
POLINEUROPATIA				
NEUROPATIA CRANIAL				
MONONEURITIS MÚLTIPLE				
TRASTORNOS AUTONÓMICOS				
SD. GUILLAIN BARRÉ (polirradiculopatía desmielinizante aguda)				

## **Anexo 2.- Consentimiento informado**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **Nombre del estudio: “PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO JUVENIL DETERMINADO POR CLÍNICA E IMAGEN Y SU ASOCIACIÓN CON AUTOANTICUERPOS”**

Folio:

Guadalajara, Jalisco a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2022

Lugar: Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

Se me ha explicado que el fin de este estudio consiste en buscar, por parte de un doctor Reumatólogo de niños, si mi hijo/hija portador de Lupus, tiene algún síntoma que afecte su cerebro y nervios. Con la participación se espera conocer cuántos niños, niñas y adolescentes de Lupus tratados en este hospital, están afectados a nivel de su cerebro. Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, sin quedarme con alguna duda, el motivo de la realización de este estudio.

Se me informó que la participación de mi hijo/hija consiste en sacarle un poco de sangre (aproximadamente medio tubito del tamaño de mi dedo medio) para buscar un tipo de sustancia que se produce en el cuerpo, que reacciona contra sus defensas. Además de la realización de un estudio especial de la cabeza que se llama resonancia magnética, como si fuera una radiografía, inyectándole por la vena una sustancia y con eso poder ver mejor su cerebro.

Entiendo que este estudio representa un riesgo mínimo, al sacarle sangre para conocer la sustancia que constituyen las defensas del cuerpo, pudiendo presentar moretón o molestia en el lugar de donde se le sacó sangre. Así como al inyectarle una sustancia por la vena para poder pintar las imágenes y ver mejor su cerebro, pudiendo presentar una posible reacción alérgica a esta sustancia, algunos de los síntomas que pudiera presentar en este caso son: hinchazón de la cara o del cuerpo, enrojecimiento o en muy pocos casos, dificultad para respirar, sin embargo, en caso de que así lo requiera, sería trasladado en camilla al área de urgencias para administración de medicamentos hasta que mejore su reacción alérgica.

El principal beneficio es el de conocer cuántos niños, niñas y adolescentes están afectados a nivel de su cerebro, para así en un futuro poder tener una prueba que nos ayude a encontrar esta afectación y poder iniciar de manera temprana un tratamiento en los pacientes que salgan con esta afectación. En aquellos pacientes en los que se detecte alguna alteración en el estudio de imagen asociado a la sustancia que ataca a sus defensas, se dará el tratamiento pertinente para su manejo (en caso de existir en

la unidad hospitalaria), llevando un control y seguimiento en la consulta externa de Reumatología Pediátrica.

Se me explicó, que, si lo deseo, se me podrá dar información sobre los resultados, una vez que se haya concluido la investigación. Además, que tengo el derecho a participar o no, en el presente estudio, así como poder retirarme del mismo en cualquier momento que lo desee o considere conveniente.

Se me informó que tengo la seguridad que toda la información y datos registrados son completamente anónimos, serán guardados en la más estricta privacidad y manejados en forma totalmente confidencial. Los resultados serán analizados por el investigador responsable del proyecto, además de ser resguardados por un espacio de 5 años, en la computadora personal del alumno, cumplidos esos años, serán destruidos. En caso de publicar los resultados del estudio, los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo/hija.

He leído o me han leído este consentimiento informado, me han dado tiempo para revisar esta información y se me ha dado la oportunidad para hacer preguntas acerca de mis dudas, las cuales se me han aclarado totalmente. Doy fe de que a mi hijo se le explico hasta su total entendimiento sobre en qué consiste su participación en el estudio, estando de acuerdo en participar en él.

	Autorizo que se incluya a mi hijo/hija en el protocolo de investigación		NO Autorizo que se incluya a mi hijo/hija en el protocolo de investigación
--	---	--	--

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAR

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a los investigadores responsables: Dra. Araceli Arellano Valdez, Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: enanara@yahoo.com.mx y/o Alejandra Morales Martínez, Médico Residente en la especialidad de Reumatología Pediátrica, con Teléfono 3668-3030 ext. 32621 y correo electrónico: [alemoma1092@gmail.com](mailto:alemoma1092@gmail.com). En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

### Anexo 3.- Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a 19 de septiembre de 2022

Yo, C. **Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez** (investigador responsable) del proyecto titulado **“PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO JUVENIL DETERMINADO POR CLÍNICA E IMAGEN Y SU ASOCIACIÓN CON AUTOANTICUERPOS”**, con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a **19 de septiembre de 2022**, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto



Nombre y Firma

**Dra. Araceli Arellano Valdez**  
PEDIATRA REUMATÓLOGO  
INTERNISTA  
MAT 99142587 D.G.P. 2112312



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Martes, 18 de octubre de 2022**

**Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"PREVALENCIA DE LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO JUVENIL DETERMINADO POR CLÍNICA E IMAGEN Y SU ASOCIACIÓN CON AUTOANTICUERPOS"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-1302-061

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**M.E. Ruth Alejandra Castillo Sánchez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Imprimir

