



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Maestría en Ciencias Médicas, odontológicas y de la Salud
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

FRECUENCIA DE ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y GABINETE EN PACIENTES DE 8 A 17 AÑOS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA:

DRA SOFÍA BERENICE VÁZQUEZ MANZANARES

DR SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

COMITÉ TUTOR

DR. FRANCISCO GALVÁN MOLINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FRECUENCIA DE ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y GABINETE EN PACIENTES DE 8 A 17 AÑOS



DRA SOFÍA BERENICE VÁZQUEZ MANZANARES



DR SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
TUTOR
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
RESPONSABLE ENTIDAD ACADÉMICA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

COMITÉ TUTOR

Dr. Francisco Galván Molina

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Diana Molina Valdespino

Departamento de Salud Mental, Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Francisco Eduardo Rivas-Larrauri

Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano

Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune, inflamatoria multisistémica, cuando el lupus comienza en un individuo menor de 18 años de edad, comúnmente se refiere como lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp). La etiología del LESP es multifactorial e implica diversos factores: riesgo genético, mecanismos epigenéticos y desencadenantes ambientales.. La presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en LES, pueden tener un impacto negativo en el aprendizaje, actividades académicas y calidad de vida, asociándose también con un incremento en la morbimortalidad de estos pacientes.

Objetivo: Describir la frecuencia con que se presentan alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes pediátricos con diagnóstico de LES y detectar si existe asociación con las diversas manifestaciones clínicas, de laboratorio y gabinete de los pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos: Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico. Pacientes entre 8 y 17 años, diagnosticados con LES en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2022 a noviembre de 2023. Evaluados por psiquiatra infantil y de la adolescencia mediante historia clínica psiquiátrica, escala MINI KID para detección de patología psiquiátrica de acuerdo con el DSM-5.

Resultados: El LES pediátrico se presentó en una mayor frecuencia en el sexo femenino 53 (79%). Con una media de edad para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico pediátrico de 14 años \pm 2.08, con rango de edad de 8 a 17 años. Se detectaron manifestaciones neuropsiquiátricas en 26 (39%) pacientes, más frecuentes en mujeres adolescentes 17 (25%). Los diagnósticos neuropsiquiátricos más frecuentes fueron; Trastornos de ansiedad 27 (40%), cefalea 26 (39%), depresión mayor 18 (27%), síntomas cognitivos 18 (27%), delirium 3 (5%), convulsiones 3 (5%). 5 (7%) pacientes presentaron riesgo suicida El trazo electroencefalográfico se dividió en 2 tipos de patrones, el más frecuente fue el de actividad lenta difusa sin actividad paroxística, presente en 8 (12%) y en 7 pacientes (21%) se encontró actividad paroxística. En 52 (78%) pacientes el trazo electroencefalográfico fue normal.

Conclusiones Los trastornos de ansiedad sin causa psicológica y el dolor de cabeza persistente fueron los diagnósticos más frecuentes. El reconocimiento temprano de los síntomas es fundamental para prevenir secuelas neuropsiquiátricas permanentes que afectarán la calidad de vida de los pacientes. Un diagnóstico temprano, un tratamiento y seguimiento adecuado son fundamentales para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *Lupus eritematoso sistémico, pediatría, NeuroLupus*

ABREVIATURAS.

INP: Instituto Nacional de Pediatría.

LES: Lupus eritematoso sistémico

NeuroLES: Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico

LESp: Lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico

ANA: Anticuerpos antinucleares

ANCA. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Anti DNAd Anticuerpos anti-DNA de doble cadena

SAF Síndrome antifosfolípidos

ARA. Asociación reumatológica Americana

RMN: Resonancia Magnética

EEG: Electroencefalograma

EKG Electrocardiograma

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales – 5

MINI-KID. Entrevista psiquiátrica internacional para niños

ÍNDICE

Apartado	Página
Portada	1
Resumen	3
Abreviaturas	4
Marco teórico	6-22
Pregunta de investigación	6
Planteamiento del problema	22
Justificación	23
Objetivo General	23
Objetivos específicos	23
Hipótesis	24
Material y Método	24-40
Análisis Estadístico	39
Aspectos éticos	40
Resultados	42-44
Discusión	44
Conclusiones	46
Tablas y Gráficos	47-50
Referencias bibliográficas	50-52

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes tratados por diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico en los pacientes de 8 a 17 años del Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuáles son las manifestaciones de neuroLES presentes en los pacientes de 8 a 17 años tratados en el Instituto Nacional de Pediatría?

¿Existe asociación entre los datos clínicos, de laboratorio y gabinete del LES con la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes de 8 a 17 años tratados en el Instituto Nacional de Pediatría?

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune, inflamatoria multisistémica y crónica en la que diversos autoanticuerpos se dirigen contra las estructuras celulares, destacando entre éstos los anticuerpos antinucleares (ANA).⁽¹⁻³⁾

Cuando el lupus comienza en un individuo menor de 18 años, comúnmente se refiere como lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp). El lupus eritematoso pediátrico, tiene una presentación, evolución clínica y hallazgos inmunológicos que son poco diferenciados de los que manifiestan los adultos; pero existen aspectos especiales que se deben considerar en niños y adolescentes como el hecho de que las formas del lupus eritematoso sistémico pediátrico, suelen ser más graves. En el mejor de los casos, estos pacientes cursan con la enfermedad por un periodo más largo que aquellos que la adquieren en la vida adulta.⁽¹⁻⁴⁾

Con una incidencia notificada de 0.3-0.9 por 100,000 niños por año, y una prevalencia de 3.3-24 por 100 000 niños, el LESP es raro. Aproximadamente entre el 10% y el 20% de todos los pacientes con LES se diagnostican durante la infancia.⁽¹⁻³⁾

En lupus pediátrico, la edad promedio al diagnóstico es de 12.2 años, sin embargo, se han reportado casos de LES en menores de 2 años, el lapso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía de un mes a 3.3 años (media 4 meses), aunque en la clínica rara vez se ve en niños menores de 5 años.^(1,2)

En una revisión local limitada a casos pediátricos realizada en el Hospital Infantil del Estado de Sonora por Olmos y cols. en el 2006, la frecuencia de presentación anual fue de un caso por cada 5000 egresos (1/5000).⁽²⁾ La prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos entre los pacientes pediátricos con diagnóstico de LES varía de acuerdo con diversos autores del 14% -75%.⁽¹⁾

De los pacientes pediátricos que presentan neuroLES, aproximadamente el 70% desarrollarán dichas manifestaciones durante el primer año de haber sido diagnosticados. El reconocimiento temprano de los síntomas es fundamental para prevenir las secuelas neurológicas permanentes y la calidad de vida de los pacientes.⁽¹⁾

Se ha observado una mayor frecuencia de LES pediátrico en población afroamericana, asiáticos y latinos en comparación con población sajona.^(1,3)

FISIOPATOLOGIA

La etiología del LESp es multifactorial e implica diversos factores: riesgo genético, mecanismos epigenéticos y desencadenantes ambientales. Se cree que el Lupus eritematoso sistémico constituye una pérdida de tolerancia en un individuo genéticamente susceptible con progresión a la autoinmunidad que se desencadena por varios factores ambientales e infecciones⁽¹⁾

Se han identificado algunos factores de riesgo que la predisponen y se pueden dividir en factores extrínsecos e intrínsecos.^(1,3) Entre los factores extrínsecos está la exposición a la radiación ultravioleta, ya que personas expuestas constantemente a la luz solar tienen mayor posibilidad de presentar LES. Otros factores de riesgo como el uso de fármacos, uso de anticonceptivos orales, faringitis de repetición, posiblemente interactúan en un sujeto genéticamente susceptible para el desarrollo de la enfermedad. El virus de Epstein-Barr (EBV) es otro inductor propuesto y potenciador de la pérdida de tolerancia, conduce a una activación marcada de las células B que da como resultado la producción de grandes cantidades de autoanticuerpos.⁽⁵⁾

El lupus eritematoso está fuertemente asociado a factores hormonales, siendo evidente ante el hecho de que 9 de cada 10 pacientes que lo presentan son mujeres y que la enfermedad aparece frecuentemente en etapa reproductiva. La prevalencia de LES en

mujeres sugiere que los genes en los cromosomas X, los estrógenos u otras hormonas sexuales pueden promover manifestaciones de LES. De hecho, el estrógeno prolonga la vida útil de linfocitos autorreactivos, y mutaciones en el cromosoma X se han asociado con LES ^(1,5,6) En la presentación pediátrica, la incidencia en mujeres también es más frecuente, en tanto que la presentación en varones se ha descrito como de mayor severidad ^(1,5)

Los estudios genómicos han demostrado que el 70% de los adultos y hasta el 95% de los niños con LES presentan un patrón de sobreexpresión de genes relacionados con el interferón (IFN) de tipo 1. Este patrón de expresión genética se denomina la «firma» o «rúbrica» del IFN-1. Uno de los INF-1, concretamente el IFN- α , es un mediador clave en la patogenia del LES, encontrándose concentraciones séricas altas en los brotes de la enfermedad. Los niveles elevados de IFN- α están íntimamente asociados con la producción de autoanticuerpos y con la aparición de manifestaciones renales, hematológicas y del sistema nervioso central ⁽⁶⁾

Se han descrito algunos genes ligados en la presentación de antígenos como los del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), también los relacionados con apoptosis, la función de linfocitos T y B. Las variantes genéticas que están bien establecidas incluyen mutaciones muy raras en genes de codificación de factores de complemento. De hecho, una sola mutación genética que resulta en una deficiencia completa de C1q aumenta el riesgo de LES, o síntomas similares al lupus, en más del 90%.^(1,5,7) La deficiencia de C4 también es un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad y una menor cantidad de copias del gen C4 aumenta el riesgo de LESp.^(1,5,7)

Existe un riesgo 10 veces mayor de LES entre los monocigóticos en comparación con los gemelos dicigóticos. La tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos es aproximadamente del 40%. ⁽¹⁾

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

La presentación clínica es muy diversa, desde una enfermedad leve caracterizada por exantema y artritis, a una forma grave con riesgo vital en que se afectan uno o múltiples órganos. La enfermedad cursa con brotes y períodos de remisión y hay pacientes en los que los síntomas intermitentes pueden preceder al diagnóstico por meses o años. ⁽¹⁻⁷⁾

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran: síntomas constitucionales 82% (fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso), lesiones mucocutáneas, hematológicas, articulares, renales, respiratorias, cardiovasculares y neurológicas. ANA están presentes en más del 92% de los pacientes pediátricos ^(1,6,7) El LESp cursa con una mayor prevalencia de nefritis lúpica, anomalías hematológicas, fotosensibilidad, afectación neuropsiquiátrica y mucocutánea. Estas manifestaciones parecen ser más graves en los niños que en los adultos y van acompañadas de tasas más altas de morbilidad y mortalidad. ⁽⁷⁾

Además de la inmunidad celular mediada por inmunocomplejos y la lesión tisular directa, los autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos o las crioglobulinas también pueden promover lesiones vasculares trombóticas e inflamatorias en el LES. Los autoanticuerpos dirigidos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) se han descrito en un subgrupo de pacientes con nefritis lúpica y pueden iniciar vasculitis y glomerulonefritis por mecanismos dependientes de neutrófilos "pauciinmunes" similares a los descritos para la poliangeítis microscópica o la granulomatosis de Wegener. ⁽⁷⁾

Dentro de las características clínicas de pacientes con nefritis lúpica se ha reportado: proteinuria (100%), síndrome nefrótico (45-65%), cilindros granulares (30%), cilindros eritrocitarios (10%), hematuria microscópica (80%), hematuria macroscópica (1 a 2%), función renal disminuida (40 a 80%), falla renal aguda (1 a 2%) e hipertensión arterial sistémica (15 a 50%). ⁽⁸⁾

El estándar de oro para el diagnóstico de la nefritis lúpica es una biopsia renal, que está indicada en pacientes con proteinuria y sedimento urinario anormal que no se explica de otra manera. Hay 6 clases de nefritis lúpica: clase I, nefritis lúpica mesangial mínima; clase II, mesangial nefritis lúpica proliferativa; clase III, nefritis lúpica focal (activa y crónica; proliferativa y esclerosante); clase IV, lupus difuso nefritis (activa y crónica; proliferativa y esclerosante; segmental y global); clase V, nefritis lúpica membranosa; y clase VI, nefritis lúpica esclerosante avanzada. En particular, la nefritis lúpica de clase IV tiene un mal pronóstico y requiere un rápido inicio de esteroides y terapia inmunosupresora ⁽⁸⁾

El **síndrome antifosfolípidos (SAF)** es una enfermedad multisistémica caracterizada por trombosis arteriales y venosas, morbilidad del embarazo y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), a saber, anticuerpos anticardiolipinas (aCL), anticuerpos anti-B2

glicoproteína-1 y anticoagulante lúpico (LAC). El SAF se clasifica como primario o secundario cuando ocurre en el contexto de otros trastornos subyacentes, principalmente el lupus eritematoso sistémico (LES). Los anticuerpos antifosfolípidos se detectan en aproximadamente 30 a 40% de los pacientes con LES. La trombosis arterial o venosa se desarrollará en casi un tercio de estos pacientes ⁽⁹⁾

El nuevo criterio de anticuerpos antifosfolípidos ahora incluye anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I. La definición de anticardiolipina excluye los niveles "bajos" inespecíficos (que se incluyeron en los criterios ACR revisados). Los isotipos IgG, IgM o IgA están permitidos para la glicoproteína I anti- β 2 y la anticardiolipina, lo que refleja un nuevo conocimiento de que los isotipos IgA son importantes en el LES ⁽¹⁰⁾

Los criterios de clasificación además de ser usados con frecuencia en la práctica clínica, aportan homogeneidad en el ámbito de la investigación. Los criterios utilizados con mayor frecuencia son los del ACR de 1982 y actualizados en 1997, sin embargo existen otras dos clasificaciones más recientes, la de SLICC 2012 y las de EULAR/ACR del 2019. ⁽¹¹⁾

El grupo de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC) llevó a cabo la revisión de los criterios del ACR. En la población adulta se encontró con esta propuesta una sensibilidad superior respecto a los criterios del ACR de 1997 (97 frente al 83%), pero una menor especificidad (84 frente al 96%). En el 2014 Sag et al. realizaron la validación de estos criterios de clasificación en la población pediátrica, encontrando resultados similares a lo descrito previamente en adultos. La sensibilidad observada fue mayor al comparar con los criterios del ACR 1997 (98,7 frente al 76,6%), pero con una menor especificidad (85,3 frente al 93,4%). ⁽¹²⁾

Dentro de los parámetros de laboratorio para confirmar LES, se encuentra la elevación significativa de los anticuerpos antinucleares (ANA), que son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares (v. g. ADNcd, SSA/Ro, proteínas del centrómero, etc.) y citoplásmicos (v. g. aminoacil tRNA sintetasa o Jo-1, mitocondrias, etc.). El rango normal de títulos de anticuerpos antinucleares normalmente es menor que 1:40 o 1:80. La presencia de anticuerpos anti-ADN doble cadena (anti-dcADN), tienen alta especificidad para LES, lo que les hace de gran utilidad diagnóstica. ⁽¹³⁾

Los anticuerpos anti-P ribosomal están dirigidos contra 3 tipos de fosfoproteínas (P0, P1 y P2) las cuales se encuentran en la subunidad 60S ribosomal y están especialmente

relacionados con la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, tales como psicosis y depresión. Los anticuerpos anti-Sm, dirigidos contra las ribonucleoproteínas de unión con RNA, son altamente específicos, pero se encuentran presentes solo en un tercio de los pacientes, por lo que el que se encuentren negativos, no descarta la enfermedad. (9,13)

El complemento es un sistema funcional de proteínas que por vía clásica o alterna regulan la cascada enzimática que amplifica la respuesta humoral, por lo que si bien, la disminución de sus fracciones por desgaste, no es específica y pueden encontrarse bajas en patologías congénitas o infecciosas, la disminución de las fracciones C3, C4 y CH50, son indicadores indirectos de desgaste y si bien no son específicos, deben ser tomados en cuenta. Los valores de referencia son; C3: 83 - 177 mg/dL (0.83 – 1.77 g/L); complemento C4: 16 - 47 mg/dL (0.16 – 0.47 g/L). Valores dependientes de la edad. El estudio de los factores del Complemento es la determinación de los componentes de uno de los factores que influyen directamente en la inflamación llamada cascada del Complemento, entre estos factores se suelen determinar principalmente los factores C3, C4, y la actividad del complemento total o CH50.

En los pacientes con síndrome antifosfolípidos, (SAF), las tres pruebas que se incluyen son los anticuerpos anticardiolipina, dirigidos contra el complejo B2GPI/cardiolipina presentes en patología infecciosa y autoinmune, con isotipos IgG e IgM, que si bien, no son específicos, si son altamente sensibles, por lo que deben ser parte de la triada de anticuerpos de SAF, Los valores de referencia de la concentración de anticuerpos anticardiolipina en suero son; IgG - menos de 19 IU / ml; IgA: menos de 15 IU / ml; IgM es menos de 10 IU / ml. El antígeno B2GPI es un inhibidor fisiológico de la cascada de coagulación, participando en la agregación plaquetaria y la fibrinólisis, por lo que al ser destruido este antígeno por anticuerpos se presenta el riesgo de trombosis. El tercer marcador de SAF es el anticoagulante lúpico, que es un inhibidor directo de los fosfolípidos contra la cascada de coagulación, interfiriendo con las reacciones de coagulación fosfolípido-dependientes, prolongando los tiempos de coagulación. (14)

Los pacientes que presentan complejo SAF positivo, constituyen un 30% de los pacientes con LES y su presencia aumenta el riesgo de desarrollar trombosis arterial o venosa y ha sido asociado con las pérdidas fetales recurrentes. (14)

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO (NLES)

Las anomalías del sistema nervioso central comienzan con mayor frecuencia durante el primer año después del diagnóstico y pueden incluso ser la manifestación de SLEp. Las presentaciones son cefalea , trastornos del estado de ánimo, convulsiones de inicio reciente, psicosis, enfermedad cerebrovascular y corea.⁽¹⁵⁾

El diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico es excluyente; otras etiologías deben excluirse, como infecciones agudas / crónicas, drogas recreativas, enfermedades psiquiátricas primarias, neoplasias malignas, traumatismos y anomalías metabólicas.^(1,15)

Para el diagnóstico de síntomas neuropsiquiátricos, la primera herramienta, y de gran utilidad, es una adecuada anamnesis y examen neuropsiquiátrico dirigido.^(16,17)

La prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES, que pueden tener un impacto negativo en el aprendizaje, actividades laborales y calidad de vida, varían de 14.0% a 91.0% en varias series para adultos y pediátricos. Algunos autores no encontraron diferencias estadísticas entre los estudios neuropsiquiátricos infantiles y en adultos. Las diferencias en los datos reportados se han atribuido a diferencias en los diseños de estudios, en la definición de los casos, y a la ausencia de métodos diagnósticos específicos.^(3,17,18)

Las manifestaciones que han sido descritas como más comunes son; la cefalea (3-40%), la disfunción cognitiva (1-20%), los trastornos del estado del ánimo (1-20%) las convulsiones (7-10%), enfermedad cerebrovascular (7-22%) y trastornos por ansiedad (1-8%). Se ha descrito que son menos comunes el delirium (3-4.5%), la psicosis (2.5-3.5%), la polineuropatía (2-3%) y la mielopatía (1-1.5%). La neuropatía craneal (0.5-1%), la mononeuropatía (0.5-1%), la meningitis aséptica (0.5-1%), la corea (0.6%), los síndromes desmielinizantes (0.3%) y el Guillain-Barré (0.3%) se han descrito como manifestaciones de muy rara presentación.⁽¹⁸⁾

En 1999, un documento de consenso fue elaborado por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), estandarizándose la nomenclatura y las definiciones para clasificar los síndromes de lupus neuropsiquiátrico de adultos. Fue elaborado para proporcionar una descripción precisa de las 19 categorías de neuroLES y sugerencias para su diagnóstico. Aunque los datos pediátricos fueron mínimos, estas definiciones se aplican comúnmente a los pacientes pediátricos en la práctica diaria e investigación clínica.^(18,19)

Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico incluye los síndromes neurológicos del sistema nervioso central, periférico y autónomo y los síndromes psiquiátricos observados en pacientes con LES en el que se han excluido otras causas. Desde el primer informe de estupor y coma en LES por Hebra y Kaposi en 1875, una multitud de síndromes neuropsiquiátricos se han notificado en pacientes con LES.⁽¹⁹⁾ Estas manifestaciones pueden preceder a la aparición del lupus o pueden presentarse en cualquier momento del curso de la enfermedad.^(18,19) La frecuencia de las diversas manifestaciones, de acuerdo con los diversos autores se ha descrito hasta en un 65% de los pacientes con LESp.⁽²⁰⁾

La identificación de anticuerpos contra componentes de células neuronales, citocinas y otros fenómenos inmunoquímicos en el lupus neuropsiquiátrico ha proporcionado información sobre los potenciales mecanismos de la enfermedad. Sin embargo, los datos no están estandarizados o fuertemente correlacionados con síndromes neuropsiquiátricos específicos, las únicas excepciones son los anticuerpos antifosfolípidos y posiblemente antiribosomal P.^(19,20)

MECANISMOS RELACIONADOS CON LAS MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Los siguientes mecanismos están relacionados con las manifestaciones neuropsiquiátricas de neuroLES:

1. Vasculopatía. Se ha logrado establecer que más que un proceso de vasculitis, lo que ocurre es un proceso de vasculopatía, en el cual se acumulan múltiples células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos, se generan cambios proliferativos de la íntima y se produce hialinización vascular, propiciando alteraciones en la barrera hematoencefálica, lo que permite el paso de autoanticuerpos al SNC o genera pequeños infartos debido a oclusión luminal. Múltiples micro infartos, engrosamiento no inflamatorio de vasos pequeños con proliferación intimal, oclusión de pequeños vasos y embolia o hemorragia intracraneal, son manifestaciones vasculares encontradas en pacientes con LES⁽²¹⁾
2. Autoanticuerpos. Múltiples anticuerpos han sido implicados en la fisiopatología de la enfermedad, como colaboradores en la vasculopatía, además de favorecer la lesión neuronal directa.⁽²²⁾

Hay varios estudios que implican a los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en el desarrollo de NPLES en algunos pacientes, específicamente deterioro cognitivo. Los aPL pueden promover formación de micro trombos y vasculopatía no inflamatoria, lo que resulta en isquemia daño en el cerebro ⁽¹⁹⁾. Estos anticuerpos también se han asociado con un aumento Incidencia de hiperintensidades de materia blanca como se ve en la resonancia magnética (RM) y puede ser más frecuente en pacientes con LES con convulsiones, accidente cerebrovascular, mielopatía y deterioro cognitivo. ⁽²¹⁾ Anticuerpos anti-receptor NR2, que reaccionan de forma cruzada con el ADN bicatenario, pueden mediar en la muerte celular apoptótica de las neuronas, regular la fuerza sináptica y la plasticidad neuronal, con el apoyo de estudios en animales y algunos estudios en niños y adultos, los anticuerpos NR2 pueden contribuir al compromiso cognitivo con LES ⁽¹⁹⁻²³⁾. Los anticuerpos anti-ribosomales P se han relacionado con la psicosis y la depresión y podría estar involucrado en el deterioro cognitivo en LESp⁽¹⁹⁻²³⁾. Anticuerpos anti neuronales: se han relacionado con psicosis y convulsiones. El 45% de los pacientes con LES y con compromiso del SNC presentan estos anticuerpos, en contraste con solo el 5% de pacientes con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas.⁽²³⁾

Otros anticuerpos que se han encontrado asociados con LESNP son los anticuerpos antigangliósido, antineurofilamento, antiproteína ácida fibrilar glial, anti Sm y anti histonas. Los autoanticuerpos que están asociados con anomalías cognitivas en LES, como el receptor de metil-D-aspartato (también conocido como receptor NMDA o NMDAR). Entre otros, el NMDAR participa en la potenciación a largo plazo, un proceso fundamental para el aprendizaje y la formación de la memoria. ^(22,23)

3. Disfunción de plexo coroideo. El plexo coroideo posee células gliales que tienen receptores de complejos inmunes, con evidencia de depósito de complemento e IgG20.
4. Procesos proinflamatorios. Los efectos de las citoquinas tienen un papel en la patogénesis del LESNP. Se han encontrado niveles de IL-2, IL-10, IFN alfa y gamma elevados en el suero de pacientes con LESNP, e IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 TNF-e IFN a en el líquido cefalorraquídeo (LCR).⁽²²⁾
5. Efectos inmunes neuroendócrinos. Se cree que el LES activo puede dar lugar a una respuesta de estrés crónico, con la activación resultante de los sistemas noradrenérgico y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

6. Daño directo sobre el SNC. Metaloproteinasas, estrés oxidativo y toxicidad de aminoácidos excitadores. ⁽²²⁾

Aunque la depresión puede ser una manifestación de LES activo, la depresión también ocurre como una reacción después del diagnóstico de una enfermedad crónica o como efecto secundario del tratamiento (por ejemplo, corticosteroides). La depresión tiene un impacto en la vida diaria, con efectos en el sueño, el apetito, y participación en la escuela y otras actividades, así mismo puede exacerbar aún más la actividad de la enfermedad del LES por disminución de la adherencia al tratamiento ⁽²²⁾

TRATAMIENTO DEL LES

Un enfoque multidisciplinario es esencial para el manejo adecuado de LESp. A menudo se necesita la colaboración entre los inmunólogos pediatras con otros especialistas, dependiendo de la afección de los diversos órganos y sistemas. Los objetivos del tratamiento incluyen el control de la actividad de LESp, evitando exacerbación de síntomas, prevención de recaídas y minimización de efectos iatrogénicos de los medicamentos mientras se maximiza la calidad de vida del paciente. ^(1,14)

Dentro del tratamiento farmacológico del LESp se incluyen diversos medicamentos: Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento en LES, es frecuente que se administren en bolos intravenosos de dosis elevadas de esteroides por vía intravenosa. La metilprednisolona generalmente se administra en bolos; 1 g en un lapso de 2hrs, administrando en promedio 3 bolos, uno cada día, por 3 días consecutivos. ⁽¹⁴⁾

Durante el tratamiento el paciente debe ser monitorizado en cuanto a peso corporal, presión sanguínea, edema periférico, insuficiencia cardíaca, lípidos y glucosa séricos y evaluación oftalmológica. Si el paciente tiene una dosis > 7.5 mg/día de prednisona y requiere tratamiento por más de 3 meses, se deberá iniciar tratamiento con suplemento de calcio y vitamina D. ⁽¹⁴⁾

Los antimaláricos se han usado en el tratamiento del LES desde el siglo XIX y, aunque hay pocos estudios dirigidos a demostrar su eficacia, la evidencia actual hace que se recomiende el uso de hidroxiclороquina (HCQ) o cloro. Los antimaláricos tienen efectos fotoprotectores, hipolipemiantes, antiangiogénicos, antitrombóticos y, además, inhiben la función del factor activador de células B y de la fosfolipasa A2, lo que permite que estén indicados en el tratamiento de lupus cutáneo, de LES con actividad leve a moderada. ⁽¹⁴⁾

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), se recomiendan para el tratamiento de dolor e inflamación en enfermedades reumáticas. En el consenso del uso de AINES de la Sociedad Española de Reumatología se recomienda individualizar el uso con base en la variabilidad en la respuesta, los factores de riesgo de toxicidad gastrointestinal, cardiovascular, renal y hepática de cada paciente. No es posible considerar que un AINE sea mejor que otro (tanto tradicionales, como COXIBS). Hay que evitar el uso simultáneo de más de un AINE, pues esto solo aumenta la toxicidad, pero no incrementa la eficacia (efecto de techo). En procesos agudos, se deben usar durante el menor tiempo posible a la dosis máxima recomendada y, en procesos crónicos, se deben usar a la dosis mínima necesaria para mantener la respuesta clínica deseada ⁽¹⁵⁾

El uso de inmunosupresores para el LES de moderado a grave, se han sugerido durante un periodo de terapia de inducción, seguido por un periodo más largo de terapia de mantenimiento. Los 3 principales objetivos de la terapia de inducción son detener el daño, recuperar la función y controlar la actividad inmunológica. La terapia de mantenimiento se usa para consolidar la remisión y prevenir las recaídas con un programa de tratamiento que tenga un bajo riesgo de complicaciones y sea el más conveniente para el paciente, bajo el concepto actual de «tratamiento personalizado». ^(1,14,15)

Dentro de los fármacos tradicionalmente utilizados se encuentran los siguientes; el micofenolato, la ciclofosfamida, la azatioprina, el metotrexate y la ciclosporina.

El micofenolato es un inmunosupresor éster del ácido micofenólico, inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa inhibiendo la síntesis de novo de purinas. Las dosis empleadas varían ampliamente dependiendo del órgano involucrado y de la gravedad de la manifestación. Los eventos adversos que deben vigilarse son citopenias, alteración de las pruebas funcionales hepáticas, diarrea y teratogenicidad. ^(1,14,15)

La ciclofosfamida, es un agente del grupo de las mostazas nitrogenadas tipo fosforamida, que actúa en la fase S del ciclo celular evitando transcripción y replicación del DNA. Los eventos adversos que deben vigilarse son citopenias, infertilidad, teratogenicidad, trastornos mieloproliferativos, cistitis hemorrágica y cáncer de vejiga. ^(1,14,15)

La azatioprina es un inmunosupresor análogo de la purina que inhibe la síntesis de DNA disminuyendo las reservas de nucleótidos T y B, los eventos adversos que deben vigilarse son mielosupresión, hepatotoxicidad, trastornos linfoproliferativos y teratogenicidad. ^(1,14,15)

El metotrexate es un análogo estructural del ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa inhibiendo la proliferación celular, con efecto inmunosupresor. Los eventos adversos que deben vigilarse son mielosupresión, hepatotoxicidad, neumonitis, alopecia, estomatitis y teratogenicidad. ^(1,14,15)

La ciclosporina es un inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina y se utiliza principalmente en nefropatía resistente y sus principales eventos adversos son hiperplasia gingival, anemia, hipertensión arterial, hirsutismo, su principal inconveniente es la frecuencia con que se asocia a nefrotoxicidad. ^(1,14,15)

Actualmente se plantean como alternativa terapéutica los agentes biológicos, cuya acción es la inhibición en la producción de autoanticuerpos que juegan un papel fundamental en la inmunopatogenia del LES. Por lo anterior, la utilización de éstos biológicos que suprimen la función de linfocitos B. ^(1,14-16)

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se expresa selectivamente sobre linfocitos B en sus etapas de maduración, por lo que logra la depleción de dicha estirpe celular en sangre periférica, sin embargo, no disminuye los niveles séricos de IgG Y de IgM por lo que se sugiere que no elimina las células plasmáticas maduras y esto lo ha llevado a mostrar resultados controversiales al usarse contra placebo. ^(1,14-16) El rituximab pese a las controversias, continúa siendo una alternativa razonable en casos de LES de difícil control y principalmente en afección a sistema nervioso central, pese a que dentro de sus efectos se presenta paradójicamente el riesgo de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. ^(1,14-16)

El Belimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el estimulador del linfocito B y el ligando inductor de proliferación de linfocitos B, uniéndose no solo a células en etapa de maduración, sino que se une también a los receptores de células maduras en plasma. Se emplea en manifestaciones leves a moderadas como artritis, serositis o si hay afectación cutánea (ADNdc+ o consumo de C3/C4). Los eventos adversos más comunes con este fármaco biológico es la depleción de linfocitos B. ^(1,14-16)

TRATAMIENTO DEL LES NEUROPSIQUIÁTRICO

En la actualidad no existen tratamientos específicos o una terapia estandarizada para el tratamiento del NPLES, debido a que no hay estudios que demuestren la eficacia y la seguridad de los mismos.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES son un reflejo de un proceso inflamatorio sistémico, de manera que el tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador debe administrarse de manera sistémica. El uso de uno u otro inmunosupresor dependerá de si el paciente se encuentra con altos índices de actividad o se encuentra en ajustes de terapia inmunomoduladora crónica ⁽¹⁹⁻²²⁾

El tipo de compromiso del sistema nervioso central es determinante, dado que puede inclinar la balanza hacia menores dosis de inmunosupresores o inicio de terapia combinada de inmunosupresores e inmunomoduladores. ⁽²²⁾

En casos de actividad severa se recomienda la hospitalización del paciente y el inicio de pulsos de esteroides endovenosos, con posterior cambio a terapia oral combinada con inmunomoduladores o en combinación con inmunosupresores (ciclofosfamida como inducción y posteriormente azatioprina micofenolato o metotrexato). En NPLES grave refractario a la terapia inmunosupresora estándar se incluyen, entre otros tratamientos, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa y rituximab. ⁽²²⁾

La antiagregación plaquetaria o de anticoagulación se recomienda para NLES relacionada con anticuerpos antifosfolípidos, especialmente para las enfermedades cardiovasculares trombóticas y déficits cognitivos focalizados por isquemia ⁽²²⁾

Se han desarrollado tratamientos experimentales con potencial uso en casos refractarios de NPLES, con efecto sobre procesos del sistema inmune como en la activación de células T (anticuerpos monoclonales contra el ligando CD40L, CTLA-4, anticuerpos monoclonales anti-B7-1), producción de anticuerpos anti-ADN nativo, activación y depósito de complemento: anticuerpo monoclonal contra C5, activación y modulación de citoquinas ^(22,23)

Cuando se presentan crisis convulsivas, se recomienda iniciar con antiepilépticos, si se presentan por lo menos 2 episodios dentro de las primeras 24 h o bien, cuando se observa actividad epileptógena en el electroencefalograma. En convulsiones refractarias a los anticonvulsivantes, se recomienda agregar bolos de metilprednisolona intravenosa (1 gr/

día por 3 días), seguida de prednisona (1 mg/kg/día por no más de 3 meses) y disminución de acuerdo con la actividad de la enfermedad. La ciclofosfamida es otro de los inmunomoduladores recomendados en estos casos, en aplicación intravenosa a dosis de 0.75 g/m² de superficie corporal cada mes durante 12 meses. ^(22,23)

Ante síntomas coréicos, se recomienda el uso de aspirina y esquema de anticoagulantes, aunado a la utilización de antagonistas de dopamina para manejo sintomático. ^(22,23)

En caso de cuadros psicóticos, se ha recomendado el uso de prednisona a 1 mg/kg por día durante 8 semanas con disminución gradual hasta 5 mg al día y de forma concomitante puede utilizarse ciclofosfamida intravenosa a dosis de 0.75 g/m² de superficie corporal cada mes durante 6 meses, aunado al manejo sintomático con antipsicóticos. ^(22,23)

IMPACTO COGNITIVO DEL NEUROLES EN LA ADOLESCENCIA

Los estudios de neuroimagen en pacientes con LESp, describen alteraciones de la sustancia gris y blanca utilizando diferentes técnicas de resonancia magnética, con pérdida de volumen cerebral y cerebelosa, en aproximadamente el 81% de los niños. Las lesiones de la sustancia blanca pueden estar ubicadas de manera más prominente en las regiones prefrontales o frontales, es decir, regiones del cerebro donde la mielinización está en curso durante la niñez y la adolescencia ⁽²³⁾

Los niños y adolescente cursan por diversas etapas durante las cuales desarrollan habilidades sociales físicas y cognitivas, para lograr una personalidad y funcionamiento biopsicosocial para lograr una funcionalidad adecuada en la edad adulta⁽²⁴⁾

El LESp generalmente se diagnostica en niños mayores de cinco años, más comúnmente alrededor de la mitad de la adolescencia, por lo tanto, después de la época de desarrollo más agudo de la cognición. ⁽²⁵⁾

Desafortunadamente, la carga del LESp crónico puede comprometer las capacidades cognitivas en el niño o adolescente en desarrollo. De hecho, la capacidad cognitiva levemente deteriorada comúnmente conduce a deficiencias en el funcionamiento ejecutivo, la organización visual y el funcionamiento visomotor, y velocidad psicomotora. Estos hallazgos pueden observarse incluso en niños con LES que no tiene manifestaciones previas graves de NPSLE, daño orgánico o actividad aparente de la enfermedad. ^(25,26)

Los síntomas depresivos se dividen en categorías amplias de síntomas físicos, cognitivos y afectivos, y estas categorías no han sido ampliamente estudiadas en poblaciones de enfermedades crónicas infantiles⁽²⁷⁾. La diferenciación de síntomas puede ser de particular importancia ya que los síntomas físicos de la depresión (pérdida de energía, fatiga, apetito y alteraciones del sueño) son frecuentes en pacientes con LES activo.^(27,28)

EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las entrevistas clínicas en Psiquiatría del Niño y del Adolescente obtienen información sobre los síntomas y el deterioro relacionado a varios trastornos, sin embargo, la información de diagnóstico a menudo da poca precisión al diagnóstico clínico, una forma de aumentar la confiabilidad es evaluar el estado de salud mental de un niño utilizando una entrevista de diagnóstico estandarizada.⁽²⁹⁾

Dentro de las entrevistas estandarizadas para diagnósticos neuropsiquiátricos en pediatría, se encuentra la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-KID) es una breve entrevista estandarizada de diagnóstico con base en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales y la Clasificación Internacional Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud – Décima Revisión (CIE-10), aplicada para los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes.⁽²⁹⁾

La MINI-KID es una entrevista clínica, disponible en 33 idiomas, estructurada en formato y algoritmos, modular por categorías diagnósticas, con una duración mínimo de entre 15 y 20 minutos, fiable y fácil de usar tras un breve curso de formación.⁽²⁹⁾ La MINI-KID ha sido validada en México, tanto para investigación, como para la práctica clínica.^(29,30)

El instrumento usa de dos a cuatro preguntas de detección para cada trastorno. Si las preguntas se responden positivamente, se buscan síntomas adicionales y se completan las preguntas para el trastorno en particular.

El tiempo aproximado de administración es de 20 a 50 min. La entrevista ha mostrado confiabilidad y validez test-retest comparable a otras entrevistas estandarizadas de diagnóstico. Por tanto, MINI-KID es una herramienta útil para el cribado diagnóstico en Psiquiatría de niños y adolescentes. La MINI está dividida en 16 módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica.

A. Episodio Depresivo. A1. Episodio único. A2. Episodio recurrente.

- B. Distimia.
- C. Episodio (hipo) maniaco.
- D. Agorafobia.
- E. Trastorno de pánico. E3. Simple. E4. Con agorafobia.
- F. Fobia Social.
- G. Trastorno obsesivo compulsivo.
- H. Trastorno de ansiedad generalizada.
- I. Trastorno por estrés post traumático.
- J. Bulimia nerviosa.
- K. Anorexia nerviosa.
- L. Abuso de alcohol. L2. Dependencia del alcohol L3. Uso perjudicial del alcohol.
- M. Abuso de drogas. M2. Dependencia de sustancias. M3. Uso perjudicial de sustancias.
- N. Síntomas psicóticos. N8. Episodio psicótico aislado. N9. Episodio psicótico recurrente

Este instrumento determina la presencia de 16 trastornos mentales con una especificidad y sensibilidad de 85% y valor predictivo positivo de 75%; para algunos trastornos evalúa episodios actuales; para otros, episodios de por vida o ambos ⁽²⁹⁾

Sheehan et al., realizaron un estudio para investigar la validez y confiabilidad concurrentes de la (MINI-KID), breve entrevista de diagnóstico estructurada para los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes. ⁽²⁹⁾

Se encontró una concordancia sustancial a excelente de MINI-KID frente al K-SADS-PL para los diagnósticos de síndromes de cualquier trastorno del estado de ánimo, cualquier trastorno de ansiedad, cualquier trastorno por uso de sustancias, cualquier TDAH o trastorno del comportamiento y cualquier trastorno alimentario. Los resultados fueron más variables para el trastorno psicótico. La sensibilidad fue sustancial (0,61-1,00) para 15/20 trastornos individuales del DSM-IV. La especificidad fue excelente (0,81-1,00) para 18 trastornos y sustancial (> 0,73) para los 2 restantes. El MINI-KID identificó una mediana de 3 trastornos por sujeto en comparación con 2 en el K-SADS-PL y tomó dos tercios menos tiempo de administración (34 frente a 103 minutos). Las kappas entre evaluadores y prueba-reprueba fueron sustanciales a casi perfectos (0,64-1,00) para todos los trastornos MINI-KID individuales, excepto la distimia. La concordancia de la versión para padres (MINI-KID-P) con el MINI-KID estándar fue buena. ⁽³⁰⁾

Por lo anterior la MINI-KID se considera un instrumento útil en la evaluación de los pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas por LES ⁽³⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Aunque el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de baja prevalencia en población pediátrica, se ha reportado que hasta un tercio de los pacientes que desarrollarán la enfermedad, inician en esta etapa de la vida

Pese a que, en pacientes pediátricos, se han descrito formas de presentación graves, dentro de las que se encuentran las manifestaciones neuropsiquiátricas, al realizar una revisión de la literatura sobre manifestaciones neuropsiquiátricas de LES, no se encontraron estudios mexicanos prospectivos que describan la frecuencia de las distintas manifestaciones neuropsiquiátricas.

La mayoría de los estudios reportados en población pediátrica de LES son retrospectivos y transversales de las manifestaciones clínicas del LES y no contemplan la asociación de la aparición de neuro LES con otros datos clínicos sugestivos de severidad del padecimiento, ni su relación con el pronóstico en pacientes pediátricos.

En muchas ocasiones, los síntomas afectivos se han atribuido factores psicológicos asociados al impacto de la enfermedad y no se contemplan como síntomas neuropsiquiátricos del cortejo de neuro LES. Lo mismo ocurre con los cuadros de delirium que en ocasiones pasan desapercibidos por médicos no psiquiatras, atribuyendo la hipoactividad de los pacientes a anhedonia por lo que son subdiagnosticados.

Las manifestaciones psiquiátricas pueden así, pasar desapercibidas por los clínicos que se enfocan básicamente en las crisis convulsivas y los cuadros psicóticos, que son los criterios que antiguamente instauró la ACR, antes de la participación de la psiquiatría en el diagnóstico de neuro LES, pasando por alto otros cuadros psiquiátricos de elevada frecuencia, que pueden ser predictores de severidad en el padecimiento de base de esta población.

JUSTIFICACIÓN.

El LES pediátrico generalmente se diagnostica en adolescentes, cuyo sistema nervioso está aun en formación. Una adecuada anamnesis psiquiátrica, mediante algoritmos que contemplen desde un examen mental sistematizado, hasta escalas de tamizaje validadas, respaldadas por estudios de neurofisiología e imagen, permitirán una detección más fina de manifestaciones neuropsiquiátricas que pertenecen al cortejo de neuro LES, aportando a los especialistas en inmunología información que permita la detección precoz de alteraciones neuropsiquiátricas, que pudieran ser marcadores indirectos de severidad de la enfermedad y adecuar el tratamiento del LES, que previene un incremento en la morbimortalidad, así como el riesgo de secuelas neurocognitivas a largo plazo.

OBJETIVO GENERAL.

Describir la frecuencia y características clínicas de alteraciones neuropsiquiátricas que constituyen el criterio de neuro LES en pacientes de 8 a 17 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y determinar si existe asociación entre las manifestaciones neuropsiquiátricas y otras variables clínicas y de laboratorio del LES.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con lupus eritematoso sistémico

1. Describir la frecuencia y características clínicas de presentación de neuroLES.
2. Analizar si existe asociación entre neuroLES y la presencia de nefropatía, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia y síndrome antifosfolípidos
3. Analizar si existe asociación entre el tipo de alteraciones neuropsiquiátricas y el patrón electroencefalográfico (ondas lentas o paroxismos)
4. Analizar si existe asociación entre el tipo de alteraciones neuropsiquiátricas y trazo electrocardiográfico con isquemia

HIPOTESIS

1. Se espera que al menos una tercera parte de los pacientes pediátricos presenten alteraciones neuropsiquiátricas siendo principalmente la cefalea disfunción cognitiva, los trastornos del estado del ánimo, convulsiones y trastornos por ansiedad. También se ha descrito manifestaciones como el delirium, la psicosis y polineuropatías.
2. Habrá una asociación positiva entre neuroLES con la presencia de nefropatía, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia y síndrome antifosfolípidos.
3. Se espera que al menos el 60% de los pacientes pediátricos con neuroLES presenten alteraciones en el patrón electroencefalográfico (ondas lentas o paroxismos)
4. Se espera que al menos un tercio de los pacientes pediátricos con alteraciones neuropsiquiátricas presenten un trazo electrocardiográfico con isquemia

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de Estudio. Observacional, transversal, prospectivo, analítico.

Población Objetivo

Pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

Población elegible

Pacientes pediátricos por atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2022 a noviembre 2023.

Criterios de inclusión

Edad de 8 a 17 años, de cualquier sexo, cuyos padres acepten participar en el estudio, previo consentimiento informado y que los pacientes acepten participar previo asentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes que cuenten con diagnósticos neurológicos o psiquiátricos previos al diagnóstico de LES

Pacientes pediátricos con discapacidad intelectual moderada a severa en quienes no sea posible aplicar la escala.

Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis, tiroiditis autoinmune, sepsis, o que presenten alteraciones metabólicas que pudieran generar manifestaciones neuropsiquiátricas que no formen parte del cortejo de neuroLES y pudieran ser confusoras con el diagnóstico de alteraciones neuropsiquiátricas de daño autoinmune en SNC.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes pediátricos con diagnóstico de LES diagnosticados en el INP, fueron captados en el área de consulta externa, en el área de terapia ambulatoria del servicio de inmunología o en hospitalización. A todos los pacientes que acudieron por el diagnóstico antes mencionado, una psiquiatra infantil y del adolescente les invitó a participar en el estudio, y se les otorgó tiempo en un cubículo del área de salud mental para leer consentimiento y asentimiento informados. Se aclararon las dudas del mismo.

Los pacientes y padres que aceptaron participar, se trasladaron a un consultorio de la consulta externa de salud mental, en donde a los pacientes se les aplicó la escala MINI-Kid(Mini-International Neuropsychiatric Interview para niños y adolescentes.

Se contó con una hoja diseñada exprofeso para el estudio, para la recolección de variables sociodemográficas, variables relacionadas con la patología de base y estudios de laboratorio y gabinete, los que son tomados de rutina por el servicio tratante.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
NEUROLES Lupus eritematoso sistémico Neuropsiquiátrico	Incluye los 19 síndromes neurológicos. Manifestaciones del sistema nervioso central y periférico, así como los síndromes psiquiátricos observados en pacientes con LES	Cualitativa	0 = no 1 = si
Tipo de Manifestación neuropsiquiátrica	Tipo de Manifestación observada	Cualitativa	Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Numérica Continua	Años cumplidos
Edad al diagnóstico	Edad en que se diagnosticó el Les	Numérica Continua	Años cumplidos
Tiempo de evolución de LES	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el momento de la evaluación	Numérica Continua	Años cumplidos
Sexo	Condición genética y fenotípica que distingue a los individuos en masculino o femenino.	Cualitativa dicotómica	1) Varón 2) Mujer

IMC	Relación existente entre el peso y la talla	Numérica Continua	Kg/m ²
Escolaridad	Grado de estudios máximo alcanzado	Cualitativa politómica	Nominal
ESCALA MINI KID	Escala para detección de patología psiquiátrica en niños y adolescentes de acuerdo a la CIE-10 y el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV	Cualitativa politómica	Diagnósticos realizados
Tratamiento farmacológico utilizado	Definido como tipo de tratamientos que recibe para LES	Cualitativa Politómica	Tratamiento <ol style="list-style-type: none"> 1. Hidroxicloroquina 2. Glucocorticoides 3. Azatrioprina 4. Micofelonato 5. Ciclofosfamida 6. Metrotexate 7. Rituximab Belimumab
Tratamiento farmacológico utilizado para manifestaciones neuropsiquiátricas	Tipo de medicamentos que recibió para Neuro LES al presentar alteraciones neuropsiquiátricas	Cualitativa politómica	<p>Antiepilépticos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Carbamazepina 2. Ácido valproico <p>Benzodiacepinas</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Diazepam 4. Clonazepam <p>Antipsicóticos</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Haloperidol 6. Risperidona 7. Aripiprazol 8. Olanzapina <p>Inhibidores Selectivos</p>

			Recaptura Serotonina 9. Fluoxetina 10. Escitalopram Ansiolíticos 11. Hidroxicina
--	--	--	--

VARIABLES LABORATORIO Y GABINETE			
EEG Electroencefalograma	Estudio de gabinete que se utiliza para detectar anomalías relacionadas con la actividad eléctrica del cerebro. Este procedimiento realiza un seguimiento de las ondas cerebrales y las registra.	Cualitativa politémica	Descripción
RMN resonancia magnética nuclear de encéfalo o espinal	Técnica de imágenes médicas que utiliza un campo magnético y ondas de radio generadas por computadora para crear imágenes detalladas de los órganos y tejidos del cuerpo. En este caso cráneo y estructuras cerebrales	Cualitativa politémica	Descripción
EKG Isquemia en el electrocardiograma	Alteración de la repolarización en la que ocasiona depresión del segmento ST y negativización de la onda T	Cualitativa dicotómica	Si 1 No 0
VSG	Marcador inespecífico de	Cuantitativa continua	mm/h

Velocidad de sedimentación globular	de inflamación. Valor normal <10 mm/h.		
PCR reactiva	Proteína C Marcador inespecífico de inflamación. Cuyo valor normal es < 0.3 mg/dL	Cuantitativa continua	mg/dL
PRESENTACIONES CLINICAS LES			
Nefritis lúpica	Hallazgo de proteínas en orina de > 0,5g/día, eritrocituria y presencia de cilindros celulares y se corrobora por biopsia el grado de daño	Cualitativa ordinal	Grados I, II, III y IV V VI
Nefritis lúpica	Cualquier dato clínico o de laboratorio de afectación renal	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Síntomas constitucionales	Fiebre, pérdida de peso, fatiga y las adenopatías	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Lupus cutáneo	Erupción fija, la denominada erupción en mariposa o erupción malar	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Úlceras orales /nasales	Lesión en mucosas	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Alopecia no cicatricial	Pérdida de cabello	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Sinovitis	Definida como hinchazón de las articulaciones combinada con	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0

	dolor y/o limitación en el rango de movimiento. Rigidez articular por la mañana o después de una prolongada la inactividad es típica.		
Anormalidades cardiorrespiratorias	Serositis	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
PATRONES INMUNOLÓGICOS DE LES			
ANA	Anticuerpos antinucleares	Cualitativa Dicotómica VR: < 1:40 o 1:80	1 Positivo 0 Negativo
Anticuerpos Anti-dcADN	Anticuerpos anti-ADN de doble cadena	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Anticuerpos Anti-SM	Subtipo de anticuerpos antinucleares que se dirigen contra proteínas asociadas con moléculas del RNA nuclear	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Anticuerpos ENAS	Sm RNP Ro La Scl-70	Numérica Continua	VR <20 U/ml

Anticuerpos anti SSB/La	Los anticuerpos anti SS-A /Ro precipitan los ARN citoplasmáticos humanos HY1-HY5. Se unen a una glucoproteína de 60 KD y no directamente a la partícula Ro-RNP. Los antígenos son al menos dos componentes polipeptídicos: 52kD y 60kD	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Anticuerpos anti RNP	El anticuerpo anti-Sm es una inmunoglobulina dirigida contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del espliceosoma (complejo multiproteico encargado del empalme del ARN). Se ha encontrado que este es el anticuerpo más específico para LES, con una especificidad cercana al 97%.	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0

Anticuerpos anti Scl-70	Los anticuerpos anti-topoisomerasa I o Scl-70 son un subtipo de ENA, los cuales se caracterizan por estar dirigidos contra una proteína nuclear no histona de 70kD	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
CH50		Numérica Continua	<u>U/ml</u>
Anticoagulante lúpico	Anticuerpos que pueden interferir en las reacciones de coagulación mediadas por fosfolípidos	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
Anticardiolipinas IgM/IgG	Anticuerpos contra cardiolipinas	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
CLP A CLP G CLP M	Anticuerpos contra fosfolípidos	Numérica Continua	U/ml
β2glicoproteína I	Anticuerpo de la familia aPL que se une a fosfolípidos	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0
B2GP1A B2GP1M B2GP1G	Anticuerpo de la familia aPL que se une a fosfolípidos	Numérica Continua	U/ml
Síndrome antifosfolípido	Enfermedad autoinmunitaria que puede ser causa de abortos espontáneos y de	Cualitativa Dicotómica	Si 1 No 0

	formación frecuente de coágulos de sangre en las arterias y venas.		
C3 Complemento	Proteínas pertenecientes al sistema de complemento que se activan por vía clásica y que al activarse y fijarse a microorganismos generan respuesta inflamatoria	Cuantitativa continua	UI/ml
C4 Complemento	Proteínas pertenecientes al sistema de complemento que se activan por vía clásica y que al activarse y fijarse a microorganismos generan respuesta inflamatoria	Cuantitativa continua	UI/ml
Anti NMDA	anticuerpos contra receptores N-metil-D-aspartato	Cualitativa dicotómica	No 0 Si 1
Coombs directo	Son anticuerpos que pueden fijarse y destruir a las células eritrocíticas.	Cualitativa dicotómica	No 0 Si 1
Anemia hemolítica	Es una baja de la cantidad de eritrocitos por su destrucción prematura	Cualitativa dicotómica	No 0 Si 1

SERIE LEUCOCITARIA	Número de células nucleadas de la sangre LEUCOCITOS	Cuantitativa continua	$10^3/\text{mm}^3$
	Neutrófilos	Cuantitativa continua	%
	Linfocitos	Cuantitativa continua	%
HEMOGLOBINA	Hemoproteína de la sangre, de masa molecular de 64 000 g/mol, que transporta O ₂	Cuantitativa continua	g/dl
SERIE PLAQUETARIA	Número constante a lo largo de la vida que varía entre 150000-450000	Cuantitativa continua	$10^3/\text{mm}^3$
Leucopenia	Reducción del recuento de leucocitos circulantes a $< 4.000/\text{mcl}$ ($< 4 \times 10^9/\text{L}$).	Cualitativa dicotómica	Si 1 No 0
Plaquetopenia	Menos de 150.000 plaquetas por microlitro de sangre en circulación.	Cualitativa dicotómica	Si 1 No 0

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES IMPORTANTES

LESP

Enfermedad autoinmune, inflamatoria multisistémica y crónica, de inicio previo a los 18 años.

Nefritis lúpica. El estándar de oro para el diagnóstico de la nefritis lúpica es una biopsia renal, que está indicada en pacientes con proteinuria y sedimento urinario anormal no se explica de otra manera. Hay 6 clases de nefritis lúpica: clase I, nefritis lúpica mesangial mínima; clase II, mesangial nefritis lúpica proliferativa; clase III, nefritis lúpica focal (activa

y crónico; proliferativa y esclerosante); clase IV, lupus difuso nefritis (activa y crónica; proliferativa y esclerosante; segmental y global); clase V, nefritis lúpica membranosa; y clase VI, nefritis lúpica esclerosante avanzada. En particular, La nefritis lúpica de clase IV tiene un mal pronóstico y requiere una rápida inicio de esteroides y terapia inmunosupresora.

Síndrome antifosfolípido. Enfermedad autoinmunitaria que puede ser causa de abortos espontáneos y de formación frecuente de coágulos de sangre en las arterias y venas. La formación de coágulos es consecuencia de la presencia de proteínas en la sangre denominadas autoanticuerpos antifosfolipídicos (o aPL) que se forman contra los propios tejidos de la persona. Estos autoanticuerpos afectan el proceso normal de la coagulación, lo que produce un aumento de la formación de coágulos o trombosis Si bien hasta el 40% de los pacientes con LES dan resultado positivo en las pruebas de anticuerpos antifosfolipídicos, solo la mitad de ellos llega a sufrir trombosis o abortos. Como la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, el APS tiene un componente genético, aunque no se transmite directamente de padres a hijos.

Leucopenia. Reducción del recuento de leucocitos circulantes a $< 4.000/\text{mcL}$ ($< 4 \times 10^9/\text{L}$). Por lo general, se caracteriza por un menor número de neutrófilos circulantes, aunque también puede contribuir la disminución del número de linfocitos, monocitos, eosinófilos o basófilos. Por consiguiente, la función inmunitaria puede en general estar disminuida.

Plaquetopenia. Es cualquier trastorno en el cual hay una cantidad anormalmente baja de plaquetas. Menos de 150.000 plaquetas por microlitro de sangre en circulación. La trombocitopenia a menudo se divide en 3 causas principales de plaquetas bajas: Producción insuficiente de plaquetas en la médula ósea, incremento de la descomposición de las plaquetas en el torrente sanguíneo e incremento de la descomposición de las plaquetas en el bazo o en el hígado.

NEUROLES

Manifestaciones del sistema nervioso central y periférico así como los síndromes psiquiátricos observados en pacientes con LES que incluye 19 síndromes neurológicos

Sistema nervioso central

Cefalea

Meningitis aséptica

Enfermedad cerebrovascular

Accidente cerebrovascular

Ataque isquémico transitorio

Hemorragia

Trombosis

Enfermedad desmielinizante

Mielitis transversa

Movimientos anómalos

Corea

Convulsiones

Manifestaciones psiquiátricas

Ansiedad

Psicosis

Deterioro cognitivo (memoria, atención)

Trastorno del estado de ánimo (depresión, manía)

Confusión (delirium, encefalopatía)

Sistema nervioso periférico

Mononeuritis simple/múltiple

Polineuritis sensorial/motora

Guillain-Barré

Miastenia gravis

Cefalea. Síntoma que hace referencia a cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza.

Meningitis aséptica. Inflamación de las meninges de etiología no infecciosa

Enfermedad vascular cerebral (EVC). Alteración en las neuronas, que provoca disminución de flujo sanguíneo en el cerebro, acompañada de alteraciones cerebrales de manera momentánea o permanente.

Se clasifica en 2 subtipos: isquémica y hemorrágica.

Isquémica cerebral transitoria: Se produce por la interrupción del flujo sanguíneo. Los síntomas duran unos pocos minutos y el paciente se recupera totalmente en menos de 24 horas. Es considerada como una urgencia médica.

Infarto Cerebral: Aparece cuando el flujo sanguíneo se interrumpe por una obstrucción, que puede ser por causada por grasa o sangre, en un vaso sanguíneo.

Hemorragia: Se presenta cuando un vaso sanguíneo se rompe, causando un sangrado dentro del cerebro

Trombosis (enfermedad trombótica). Trastorno que implica la formación de trombos o coágulos en el sistema circulatorio. Pueden ser trombos arteriales o venosos. Muchas enfermedades cursan con este fenómeno que puede afectar a cualquier órgano interno o a la circulación general. Implica una falta de circulación (aporte de riego sanguíneo) que daña los órganos, como por ejemplo: infarto cerebral, infarto de miocardio, trombosis venosa, embolia pulmonar, entre otros

Enfermedad desmielinizante. Es cualquier afección que provoque un daño en la cubierta protectora (vaina de mielina) que rodea las fibras nerviosas del cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal. Cuando la vaina de mielina se daña, los impulsos nerviosos se ralentizan o incluso se detienen, causando problemas neurológicos.

Mielitis transversa aguda. Inflamación que afecta a la médula espinal en toda su anchura (transversalmente), bloqueando así la transmisión de los impulsos nerviosos que entran o salen de la médula espinal.

Convulsiones. Movimientos anormales secundarios a descargas eléctricas anormales

Corea. Movimientos abruptos involuntarios, irregulares de distinta amplitud que es variante de zonas corporales y sin secuencia definida

Psicosis. Patología mental caracterizada por una pérdida del contacto con la realidad y que puede acompañarse de alteraciones de la sensopercepción

Ansiedad. Estado mental que se caracteriza por una gran inquietud, una intensa excitación y una extrema inseguridad. Angustia que acompaña a algunas enfermedades, en especial a ciertas neurosis.

Deterioro cognoscitivo. Es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida o el deterioro de las funciones mentales en distintos dominios conductuales y neuropsicológicos, tales

como memoria, orientación, cálculo, comprensión, juicio, lenguaje, reconocimiento visual, conducta y personalidad

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO Conjunto de trastornos cuya principal característica subyacente sería una alteración del estado de ánimo del individuo. «Trastornos del humor (afectivos)». Suelen diferenciarse dos grupos de trastornos del estado de ánimo, en función de si incluyen o no la presencia de episodios de manía o hipomanía: los trastornos depresivos y los trastornos bipolares.

Depresión mayor, depresión unipolar o depresión clínica. Se da en aquellos casos en los que el paciente ha sufrido uno o más episodios depresivos mayores. Cuando solamente se ha experimentado un episodio depresivo mayor, el diagnóstico es de «trastorno depresivo mayor, episodio único». Cuando el número de episodios depresivos mayores sufridos es superior a uno, el diagnóstico es de trastorno depresivo mayor recurrente. Los casos de depresión en los que no se presentan episodios de manía se denominan en ocasiones como «depresión unipolar», dado que el estado de ánimo se mantiene en un único "polo" o extremo emocional. Las personas que sufren un episodio depresivo mayor o un trastorno depresivo mayor presentan un riesgo de suicidio más elevado.

Depresión psicótica o depresión psicótica mayor. Término para referirse a aquellos episodios depresivos mayores, particularmente de naturaleza melancólica, en los que el paciente experimenta síntomas psicóticos como delirios o, de forma menos frecuente, alucinaciones. Estos síntomas suelen ser congruentes con el estado de ánimo, es decir, su contenido suele estar relacionado con ideas depresivas.

MANIA. Estado de ánimo caracterizado por exaltación o euforia o con menos frecuencia irritabilidad, acompañado de aumento de la autoestima, insomnio, logorrea, distraibilidad, fuga de ideas, inquietud o agitación psicomotriz, implicación excesiva en actividades placenteras.

Síndrome confusional agudo o delirium. Trastorno funcional del sistema nervioso central, de origen exógeno o endógeno que dan lugar alteraciones dentro de múltiples esferas (cognitivas, perceptiva, del comportamiento y de la atención). La instauración de los síntomas es agudo o subagudo y su curso es fluctuante. La mayoría de los casos la etiología es multifactorial. Condición médica psiquiátrica aguda, que se presenta como consecuencia de patología sistémica o de sistema nervioso central se caracteriza por fluctuaciones en el estado de la atención y alteraciones de la cognición. Más frecuente en pacientes con

enfermedades críticas se relaciona con incremento significativo de morbimortalidad. Se ha reportado deterioro cognitivo en los sobrevivientes

Mononeuritis múltiple. Es una forma de daño a uno o más nervios periféricos. Las mononeuropatías múltiples se caracterizan por dolor, debilidad y parestesias en la distribución del nervio afectados. La afectación motora pura del nervio comienza con debilidad indolora; la afectación sensitiva pura de un nervio comienza con trastornos sensitivos y sin debilidad. A menudo, la mononeuropatía múltiple es asimétrica al principio y los nervios se pueden afectar todos a la vez o progresivamente. La afectación extensa de muchos nervios puede simular una polineuropatía.

Síndrome de Guillain-barré (sgb) (polineuritis idiopática aguda, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda). El síndrome de Guillain-Barré es una polineuropatía inflamatoria aguda y por lo general rápidamente progresiva pero autolimitada caracterizada por debilidad muscular e hipoestesia distal leve. La causa se considera autoinmunitaria.

Miastenia gravis. Esta enfermedad es ocasionada por una interrupción en la comunicación entre los nervios y los músculos. Los síntomas incluyen debilidad en los músculos de los brazos y las piernas, visión doble y dificultades para hablar y masticar.

DIAGNÓSTICOS POR ESCALA MINI KID Es una entrevista estructurada para detección diagnóstica los principales trastornos psiquiátricos del eje I del DSM-IV y del CIE-10.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El tamaño de la muestra será a conveniencia, de acuerdo con la población de nuestro hospital, se espera un total de 120 pacientes durante el periodo del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se efectuará estadística descriptiva para resumir la frecuencia, variables demográficas, datos clínicos y de laboratorio. Se realizará Chi cuadrada para comparar la presencia de criterios clínicos y de las variables de laboratorio categóricas presentes en pacientes con neuroLES versus sin neuroLES así como el cálculo de la razón de momios. Se realizará t de Student para comparar las medias de tiempo de evolución del paciente previo al diagnóstico, edad al diagnóstico y las variables numéricas de laboratorio entre pacientes con neuroLES vs sin neuroLES; en caso de que no tengan distribución normal, se efectuará prueba de U de Mann-Whitney. Se efectuará regresión logística para analizar los factores asociados a neuroLES, utilizando las variables que en el análisis bivariado tuvieron una

significancia menor de 0.1. En todos los casos se considerarán las variables que al final tengan una significancia menor de 0.05

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se seguirán los principios operativos de la Declaración de Helsinki en que se menciona que la investigación se debe basar en un conocimiento cuidadoso del campo científico (Artículo 11), una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios (Artículos 16 y 17), una probabilidad razonable que la población estudiada obtenga un beneficio (Artículo 19) y que sea conducida y manejada por investigadores expertos (Artículo 15) usando protocolos aprobados y sujetos a una revisión ética independiente. , las buenas prácticas clínicas y el reglamento de la ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

Se considera que es un estudio de riesgo mínimo ya que solo se realizará evaluación clínica psiquiátrica, por lo que no se considera que el estudio genere riesgos para la vida o la función de los pacientes, la evaluación será gratuita y los resultados de la evaluación se le harán saber tanto al familiar como al servicio tratante, sugiriéndose el manejo más adecuado para el paciente en función de los factores etiológicos y de las características clínicas neuropsiquiátricas.

Al familiar responsable y al paciente se le explicará el consentimiento informado y los objetivos del estudio. Se aclararán las dudas pertinentes y se especificará que, si no desea participar, ello no cambiará la atención que reciben en la institución y que todos los datos obtenidos en el presente estudio serán confidenciales y resguardados

PRESUPUESTO

Los gastos de papelería para el uso de escalas serán absorbidos por la investigadora. El estudio no requiere de ningún gasto extra para su realización por parte de la institución o de los familiares

LIMITACIONES.

Es posible que con la pandemia se atiendan casos más graves en el Instituto y que no se alcance el tamaño de la muestra esperado.

FACTIBILIDAD.

Se considera un estudio factible, se cuenta con 2 psiquiatras, 2 inmunólogos, un metodólogo y un nefrólogo y se piensa tener un suficiente número de pacientes.

RESULTADOS

Se contó con un total de 67 pacientes, diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría, con lupus eritematoso sistémico, mediante criterios SLICC para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. Clasificándoles como LES si al menos tenían 4 criterios, incluyendo al menos 1 criterio clínico y 1 inmunológico o nefritis lúpica demostrada por biopsia. O mediante los Criterios EULAR/ACR, considerándose estos criterios en los pacientes con ANA positivos \geq 1:80. Con puntuación de 10 o más, cumpliéndose al menos un criterio clínico.

A todos ellos se les realizó la valoración por psiquiatra infantil y del adolescente mediante historia clínica psiquiátrica con examen mental. Aplicándose la entrevista estandarizada para diagnósticos neuropsiquiátricos en pediatría, Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-KID), con base en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM 5) y la Clasificación Internacional Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud Décima Revisión (CIE-10). Para la detección detallada de manifestaciones neuropsiquiátricas que pertenecen al cortejo de neuro LES se realizó una evaluación cognitiva con el examen psiquiátrico del paciente con posible lesión orgánica cerebral.

El LES pediátrico se presentó en una mayor frecuencia en el sexo femenino 53 (79%) y 14 (21%) pacientes de sexo masculino.

Con una media de edad para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico pediátrico de 14 años \pm 2.08, con rango de edad de 8 a 17 años. El lupus eritematoso sistémico fue diagnosticado en 4(6%) pacientes en la infancia y 63 (94%) pacientes adolescentes, con escolaridad primaria 4 (6%) casos, secundaria en 41 (61%) y preparatoria de 22 (33%). (ANEXO TABLA 1)

El tiempo medio de evolución de lupus eritematoso sistémico pediátrico fue de 25 meses. Siendo el periodo de tiempo de diagnóstico más corto de 1 mes y con mayor tiempo de 72 meses.

De los criterios SLICC para la clasificación de lupus eritematoso sistémico, criterios clínicos de lupus eritematoso sistémico que los pacientes presentaron con mayor frecuencia fueron, sinovitis (Inflamación o derrame, o dolor a la palpación, en dos o más articulaciones y por lo menos 30 min de rigidez matutina) en 34 (51%), úlceras orales o

nasales (Ulceración oral o naso-faringe generalmente no dolorosa y observada por un médico) 30 (45%), nefritis (Proteinuria 24hrs mayor a 500mg/24hrs ó cilindros eritrocitarios) 24 (36%), lupus cutáneo agudo (eritema malar, lupus buloso, variantes de lupus de la necrólisis tóxica epidémica, eritema máculo-papular. Fotosensibilidad) 18 (27%) serositis (dolor pleural >1 día. Derrame pleural o frote pericárdico. Dolor típico pericárdico >1 día o derrame pericárdico frote pericárdico pericarditis por EKG) 13 (19%), hipocomplementemia (C3: 75-175 mg/dl +75, C4: +12) anemia hemolítica (Anemia normo-normo, o descenso >1 g Hb, con reticulocitosis corregida al menos 5%, acompañada de elevación de DHL y bilirrubina indirecta) 16 (24%). Trombocitopenia 9 (13%) y Leucopenia 13 (20%) [\(ANEXO GRAFICA 2 SINTOMAS CLINICOS LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO\)](#)

Dentro del perfil inmunológico, criterios SLICC: Serología para Síndrome antifosfolípidos (Ac antifosfolípidos: anticoagulante lúpico. Resultado falso positivo para la prueba rápida de reagina. Anticuerpos anticardiolipinas IgA, IgM, IgG. Anticuerpos AntiB2glicoproteína1 IgA, IgM, IgG) 28 (42%) pacientes.

Se detectaron manifestaciones neuropsiquiátricas en 26 (39%) pacientes, más frecuentes en mujeres adolescentes 17 (25%). Los diagnósticos neuropsiquiátricos que los pacientes presentaron fueron; Trastornos de ansiedad 27 (40%), cefalea 26 (39%), depresión mayor 18 (27%), síntomas cognitivos 18 (27%), delirium 3 (5%), convulsiones 3 (5%). 5 (7%) pacientes presentaron riesgo suicida [\(ANEXO GRAFICA 3 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUÁTRICAS\)](#)

El trazo electroencefalográfico se dividió en 2 tipos de patrones, el más frecuente fue el de actividad lenta difusa sin actividad paroxística, presente en 8 (12%) y en 7 pacientes (21%) se encontró actividad paroxística. En 52 (78%) pacientes el trazo electroencefalográfico fue normal. [\(ANEXO GRAFICA 4 PATRÓN DE EEG\)](#)

El tratamiento del lupus eritematoso sistémico pediátrico consistió en corticosteroides 56 (84%), más común prednisona 53 (79%), se utilizó hidroxicloroquina 55 (82%); en la gran mayoría de los casos fueron tratados con un inmunosupresor como micofenolato 35 (52%), azatioprina 13 (19%), rituximab 10 (15%), gammaglobulina humana 6 (9%), metotrexato 5 (7%) de acuerdo al cuadro clínico. El total de la muestra llevó tratamiento con medicamentos antiácidos para evitar complicaciones gastrointestinales. Más de la mitad de la muestra 36 (54%) de los pacientes requirieron tratamiento con al menos un analgésico, paracetamol 16 (24%), Ácido acetilsalicílico 11 (16%), AINES 9 (13%). 8 (12%) pacientes contaron con tratamiento antibiótico por infección como complicación en el brote de la enfermedad. 27

pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo, de estos lo que presentaron mayor frecuencia de uso fueron IECA enalapril 18 (27%) y 5 (7%) amlodipino. **TABLA 2 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO**

Estos fármacos fueron utilizados en forma combinada, dependiendo de la fase de la enfermedad y del tipo de manifestaciones clínicas presentadas.

Con respecto al tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas se obtuvo que 12 pacientes (18%) fueron tratados con al menos un ansiolítico, los más comúnmente usados fueron clonazepam 10 (83% 10/12) pacientes e hidroxicina 2 (17% 2/12) pacientes. 4 pacientes (6%) fueron tratados con antipsicótico, 3 (75% 3/4) con Haloperidol (antipsicótico típico), mientras que en 1 paciente (25% 1/4) se utilizó como antipsicótico atípico, quetiapina. El tratamiento antidepresivo se observó en 21 paciente (31%), siendo los más utilizados inhibidores de recaptura de serotonina, principalmente fluoxetina 15 (71% 15/21) y sertralina 5 (23% 5/21). 1 paciente tuvo tratamiento con duloxetina (IRSN). Ningún paciente llevó tratamiento con escitalopram. Se administró tratamiento anticonvulsivante en 13 pacientes (19%), el más utilizado fue levetiracetam 7 pacientes (53% 7/13), lamotrigina usada en 2 pacientes (15% 2/13), valproato de Mg 1 paciente (8%) y diazepam en 1 paciente.

El sexo femenino se asoció significativamente a la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas ($p = 0.035$, OR 0.26) IC (0.076, 0.903)

Se documentó asociación significativa entre la presencia criterios clínicos de lupus eritematoso sistémico específicos y algunas manifestaciones neuropsiquiátricas como serositis y delirium ($p=0.006$, OR 0.156), IC (0.088, 0.276), serositis y depresión ($p= 0.032$, OR 4.5), IC (16.3,1.2), serositis y síntomas cognitivos ($p= 0.004$, OR 7.0), IC (26.1, 1.8), serositis y convulsiones ($p = 0.011$, OR 7.8) , IC (35.4,1.7).

Asociación significativa entre sinovitis y depresión ($p = 0.013$, OR 4.9 IC (17.1,1.4), pero no entre esta y ansiedad ($p = 0.069$, OR 2.5), IC (7.1,0.91).

No se encontró asociación significativa respecto a presentar delirium y nefritis ($p = 0.072$, OR 1.1) IC (1.2, 0.9). Tampoco existió asociación significativa entre nefritis y depresión ($p = 0.23$, OR 3.7) IC (12.2,1.1), sin embargo se presenta asociación significativa entre los síntomas cognitivos y la nefritis. ($p = 0.001$, OR 8.6 IC (33, 2.1).

No se encontraron diferencias significativas entre, serología para síndrome antifosfolípidos, anemia u otros síntomas de LES con manifestaciones neuropsiquiátricas específicas.

Respecto a el perfil inmunológico del Lupus eritematoso sistémico se encontró asociación muy significativa entre Antidc ADN y delirium (P 0.000, OR 40), IC (2.7,575) y Antidc ADN asociado a la presencia de convulsiones (P 0.074, OR 5.1),IC(0.72,36.3).

El riesgo suicida, valorado por medio de la escala MINI KID como parte del apartado de depresión, mostró asociación significativa con los anticuerpos AntiRNP (P 0.056, OR 0.87) IC (0.77, 0.98) y AntiSSB La (P 0.000, OR 29.5) IC (3.4, 248) y el criterio clínico asociado fue lupus cutáneo agudo (P 0.082, OR 4.7) IC(0.71,30.8).

DISCUSIÓN

En el presente estudio de tipo prospectivo, se valoraron a 67 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico pediátrico, a lo largo de 2 año, para la detección oportuna de manifestaciones neuropsiquiátricas.

Entre el 10% y el 20% de todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico se diagnostican en la edad pediátrica. La gran mayoría en edad puberal entre los 10 - 12 años, y es poco frecuente antes de los 2 años. ⁽¹⁻³⁾

En la literatura se reporta que la edad promedio al diagnóstico es de 12.2 años, la media de edad para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico pediátrico del paciente de este estudio fue de 14 años \pm 2.08, con un rango de edad de 8 a 17 años, sólo en 4 de ellos se realizó el diagnóstico en la infancia. El 94 % de los pacientes tenían 12 años o más al momento de presentar síntomas neuropsiquiátricos.

El inicio de los síntomas y el diagnóstico varía de un mes a 3.3 años con una media 4 meses. El tiempo medio de evolución de lupus eritematoso sistémico pediátrico en la muestra fue de 2.1 años.^(1,2)

Algunos autores han definido diferencias en la distribución de la presentación de los síntomas del LES, respecto al sexo en función de la edad de inicio. En cuanto a las características de esta muestra, la distribución por sexo arrojó que la mayoría eran de sexo femenino, acorde con la literatura. ⁽³⁾.

Existe una mayor frecuencia tanto en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico, en el sexo femenino 53 (79%), como para la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, mujeres adolescentes 17 (25%) y se encontró que dicha frecuencia fue estadísticamente

significativa. Esto se ha relacionado con los cambios de las hormonas sexuales, que se presentan en la adolescencia en el sexo femenino y el inicio de la enfermedad ⁽¹²⁾.

Es sabido que los pacientes pediátricos debutan con presentaciones de LES más graves. La afectación renal y neurológica inicial se consideran frecuentes: ⁽¹³⁾ Siendo las presentaciones en varones las que se han descrito con mayor severidad. Dentro de los 19 síndromes que forman parte del cortejo de Neuro LES, se encuentra el delirium pediátrico. El cual se manifiesta como la disfunción neuropsiquiátrica aguda, que se presenta como consecuencia de la patología sistémica y que se caracteriza por fluctuaciones en la cognición y el estado de alerta y que se acompaña de otras manifestaciones cognitivas. Los pacientes varones y pediátricos tienen mayor riesgo de delirium. Siendo la prevalencia registrada de delirium en niños críticamente enfermos de entre el 20 y el 30%. La presentación depende de la gravedad del lupus eritematoso sistémico, las interacciones farmacológicas, así como el número de medicamentos implicados en el tratamiento de la patología de base: ⁽¹⁵⁾

El electroencefalograma mostró un patrón de lentificación difusa en un 71%, este patrón se ha descrito en pacientes que cursan con la presencia de delirium y que constituye un indicador indirecto de daño metabólico cerebral.

En cuanto al laboratorio, si bien se han sugerido asociaciones por otros autores con leucocitosis, anemia, plaquetopenia e hipopocomplementemia, en el presente reporte no se observó asociación entre los valores de laboratorio y la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas. ⁽¹⁴⁾

Los Antidc ADN mostró asociación significativa con la presencia de delirium y convulsiones, de igual forma la asociación significativa entre nefritis, delirium y síntomas cognitivos, apuntan a una relación entre parámetros indirectos de inflamación sistémica con el lupus eritematoso sistémico y las manifestaciones neuropsiquiátricas. Lo que está relacionado con incremento de morbimortalidad en los pacientes que las presentan. ⁽¹⁵⁾

Estudios muestran que los fármacos utilizados en el tratamiento del LES pueden ser neurotóxicos, especialmente para el cerebro en desarrollo. ⁽¹⁸⁾ La terapia utilizada conlleva el riesgo de efectos adversos tales como, glaucoma, cataratas osteoporosis prematura, disminución del crecimiento. Por otro lado, suprimir la inmunidad predispone a los pacientes

a

infecciones

(19.20).

En el presente estudio, estos fármacos fueron utilizados en forma combinada, dependiendo de la fase de la enfermedad y del tipo de manifestaciones clínicas presentadas, es posible que el daño orgánico en la enfermedad y el efecto de los fármacos para su tratamiento actúen como factores de confusión, para la detección de dichas manifestaciones neuropsiquiátricas pertenecientes al cortejo de Neuro LES.

Lo anterior obliga a sensibilizar a los médicos de otras especialidades pediátricas para realizar un adecuado tamizaje temprano de pacientes de alto riesgo para presentar cualquiera de los síndromes neuropsiquiátricos, buscando eliminar los factores de riesgo posibles de acuerdo a su condición médica y dando un manejo oportuno para evitar secuelas cognitivas a largo plazo, disminuir comorbilidades y costos para la institución y los pacientes.

CONCLUSIONES

Se encontraron manifestaciones neuropsiquiátricas en casi la mitad de la muestra, tal vez porque el screening se realizó en los pacientes del servicio de inmunología pediátrica.

Los trastornos de ansiedad sin causa psicológica y el dolor de cabeza persistente fueron los diagnósticos más frecuentes.

El reconocimiento temprano de los síntomas es fundamental para prevenir secuelas neuropsiquiátricas permanentes que afectarán la calidad de vida de los pacientes. Un diagnóstico temprano, un tratamiento y seguimiento adecuado son fundamentales para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

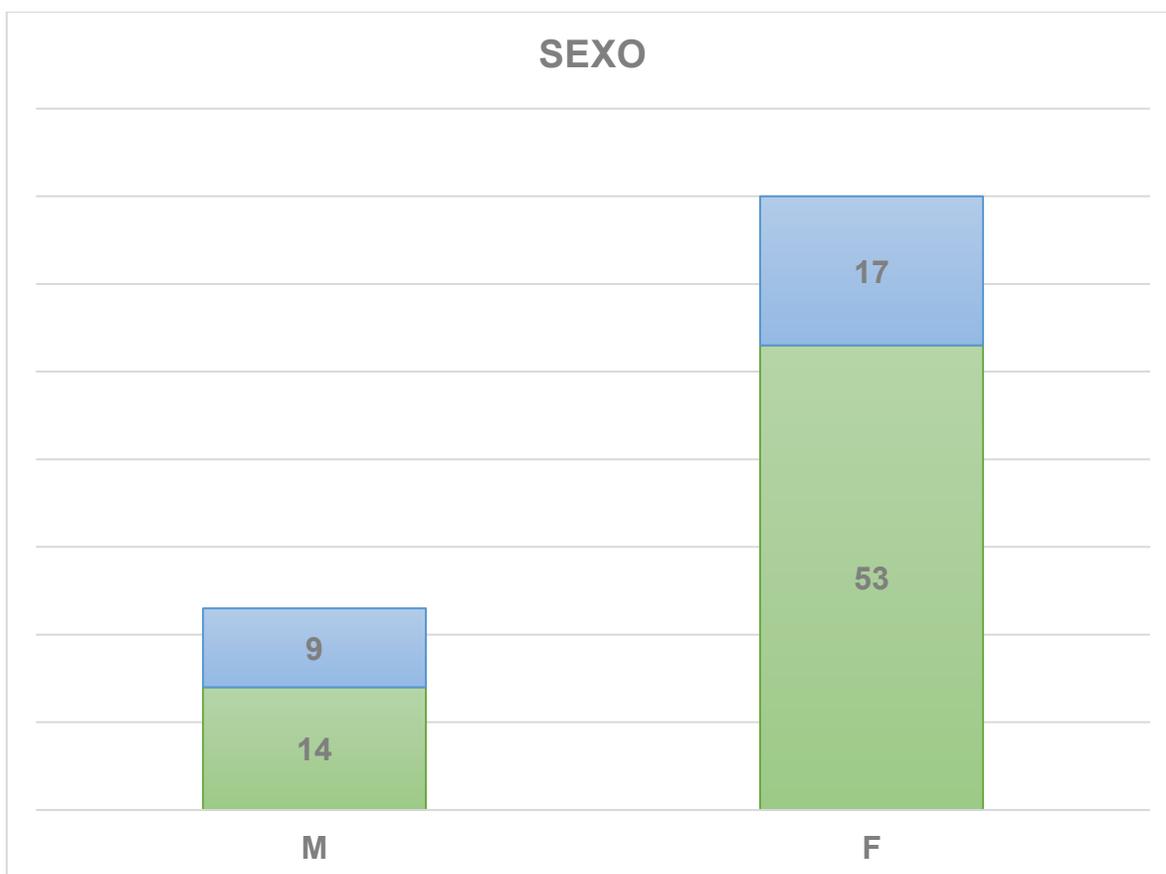
Se requieren más investigaciones para determinar la patogenia las manifestaciones neuropsiquiátricas que se presentan en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

GRAFICOS Y TABLAS

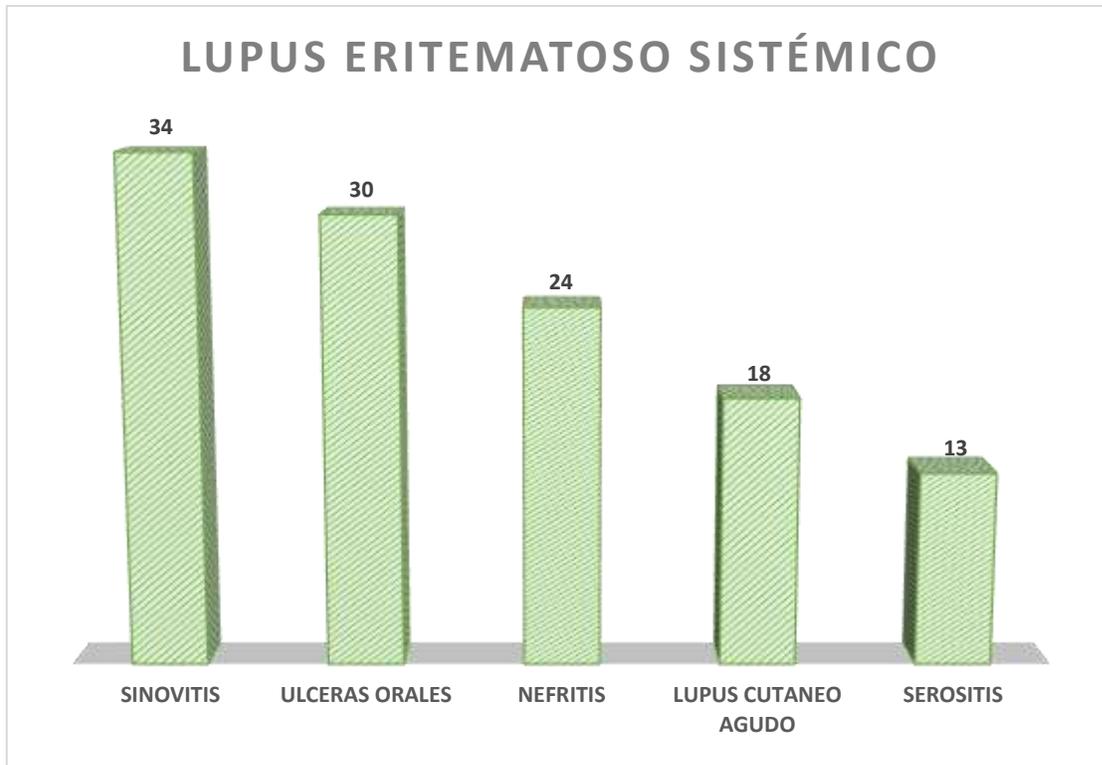
TABLA 1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

n Total		67	
LES		NEURO LES	
NO		SI	
MASCULINO	14	20%	5
FEMENINO	53	80%	36
TOTAL	67	100%	41
			12%
			9
			35%
			88%
			17
			65%
			100%
			26
			100%

GRAFICO 1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS



GRAFICA 2 SINTOMAS CLINICOS LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



GRAFICA 3 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUÁTRICAS

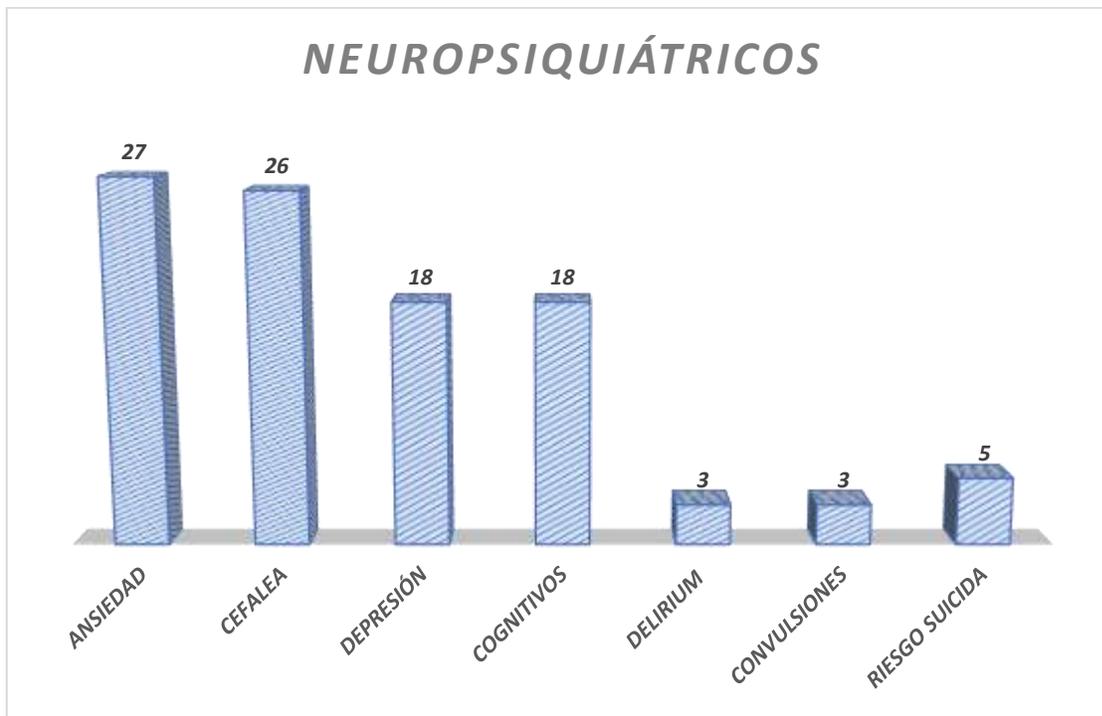
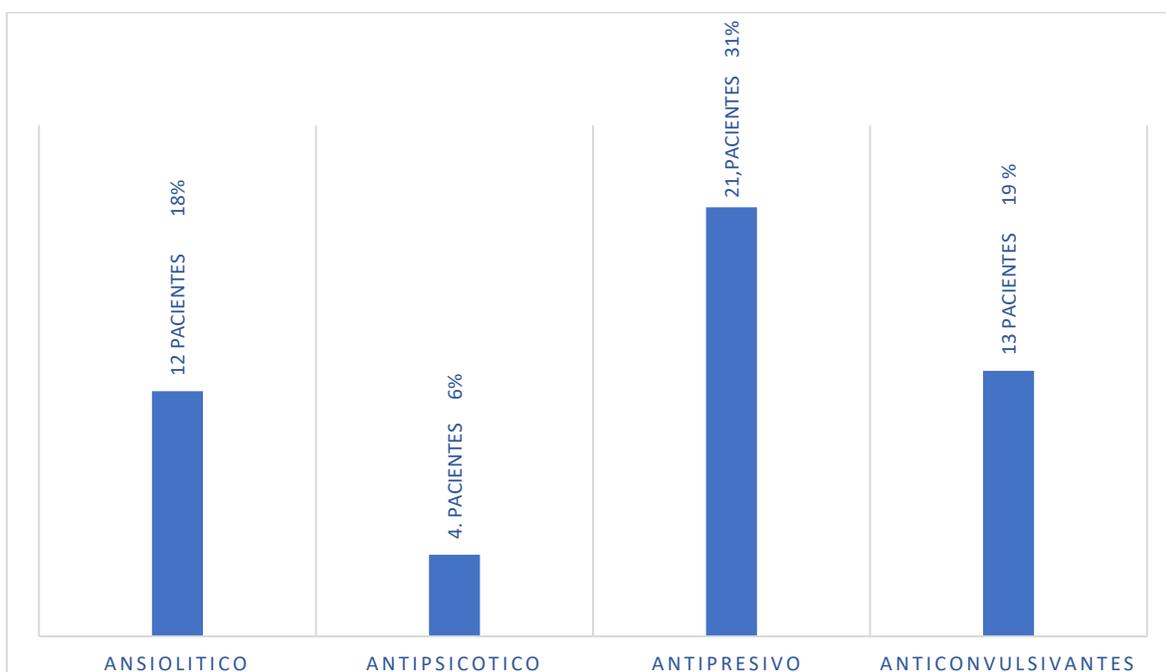


TABLA 2 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO

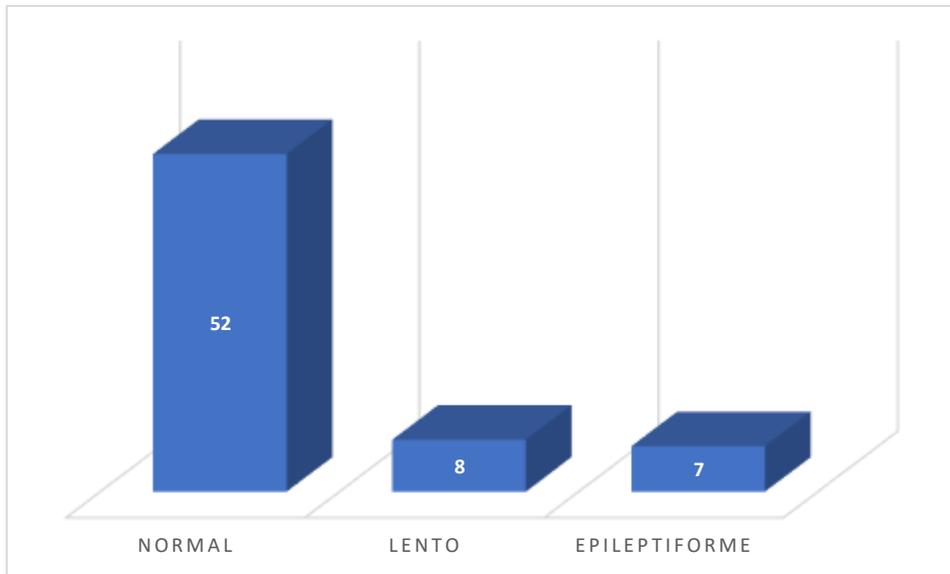
FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO.

	N	%
Corticoides	56	83. %
Hidroxicloroquina	55	82 %
Metotrexato	5	7 %
Micofenolato Mofetilo	35	52 %
Ciclofosfamida	1	1. %
Azatioprina	13	19 %
Gammaglobulina humana	6	9 %
Rituximab	10	15 %

GRAFICA 3 TRATAMIENTO NEUROPSIQUÁTRICOS



GRAFICA 4 PATRÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICO



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: A review and update. *J Pediatr.* 2018;196:22-30.e2.
a. DOI: [10.1016/j.jpeds.2018.01.045](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.045)
- 2) Olmos-García FX, Suárez-Larios LM, Velázquez-Contreras CA, Sotelo-Cruz N, Manjarrez-Orduño N. Lupus Eritematoso Sistémico en la Edad Pediátrica. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2014; 31(2):101-6.
- 3) Valenzuela P, Ladino M, Vargas N. Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: Patients features and their transition into adulthood. *Andes Pediatr.* 2021;92(3):375–81
- 4) Waterhouse E. The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & rheumatism.* 1999;42(4):599–608
- 5) Singh BK, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo.* 2020;72(3):154–69. DOI: [10.4081/reumatismo.2020.1303](https://doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1303)
- 6) Narváez J. Lupus eritematoso sistémico 2020. *Med Clin (Barc).* 2020;155(11):494–501.
- 7) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241–50. doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x).
- 8) Gob.mx. [citado el 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/173GRR.pdf>
- 9) Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569–79.
- 10) Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86doi: [10.1002/art.34473](https://doi.org/10.1002/art.34473).

- 11) 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. *Arthritis rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.
- 12) Arango C, Mosquera C. Evaluación de los criterios de clasificación SLICC en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil seguidos en una clínica pediátrica de Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(2):99–103
- 13) Méndez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(2):112–25. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.004>
- 14) Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clín (Engl Ed).* 2019;15(1):3–20. [doi: 10.1016/j.reuma.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011)
- 15) Yoshio T, Okamoto H. Pathogenesis of Neuropsychiatric Syndromes of Systemic Lupus Erythematosus. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2015;05(02):46–56. DOI: 10.4236/ojra.2015.52009
- 16) Kane BS, Dieng M, Fall BC, Sow M, Ndao AC, Djiba B, et al. Neurological involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): Our recent experience. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2019;09(02):25–34.
- 17) Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016;25(14):1542–50.
- 18) Santos-Ruiz A, Montero-López E, Ortego-Centeno N, Peralta-Ramírez MI. Efecto del confinamiento por COVID-19 en el estado mental de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc).* 2021;156(8):379–85. [doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.004](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.004)
- 19) Szmyrka M. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus - diagnosis and therapy. *Wiad Lek.* 2017;70(4):790–7
- 20) Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, Fernández-Ávila DG. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* 2015;22(1):16–30.
- 21) Khajezadeh M-A, Zamani G, Moazzami B, Nagahi Z, Mousavi-Torshizi M, Ziaee V. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int.* 2018;2018:1–7. DOI: [10.1155/2018/2548142](https://doi.org/10.1155/2018/2548142)
- 22) 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;9612033211045050 <https://doi.org/10.1177/0961203320909156>
- 23) Santos FPST, Nascimento BR, Calderaro DC, Ferreira GA, Correa H. Neuropsychiatric syndromes in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(5):206–14. doi: 10.1097/RHU.0000000000001029.
- 24) AIE'ed A, Vega-Fernandez P, Muscal E, Hinze CH, Tucker LB, Appenzeller S, et al. Challenges of diagnosing cognitive dysfunction with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1449–59. DOI: [10.1002/acr.23163](https://doi.org/10.1002/acr.23163)
- 25) Karaaslan Z, Ekizoğlu E, Tektürk P, Erdağ E, Tüzün E, Bebek N, et al. Investigation of neuronal auto-antibodies in systemic lupus erythematosus patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;129:132–7. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.006

- 26) Quilter MC, Hiraki LT, Korczak DJ. Depressive and anxiety symptom prevalence in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*. 2019;28(7):878–87. DOI: [10.1177/0961203319853621](https://doi.org/10.1177/0961203319853621) Kohut SA, Williams TS, Jayanthikumar J, Landolt-Marticorena C, Lefebvre A,
- 27) Silverman E, et al. Depressive symptoms are prevalent in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE). *Lupus*. 2013;22(7):712–20. DOI: [10.1177/0961203313488840](https://doi.org/10.1177/0961203313488840)
- 28) Davis AM, Graham TB, Zhu Y, McPheeters ML. Depression and medication nonadherence in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(9):1532–41 <https://doi.org/10.1177/0961203318779710>
- 29) Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, et al. Reliability and validity of the mini international neuropsychiatric interview for children and adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(03):313–26. doi: 10.4088/JCP.09m05305whi.
- 30) Duncan L, Georgiades K, Wang L, Van Lieshout RJ, MacMillan HL, Ferro MA, et al. Psychometric evaluation of the mini international neuropsychiatric interview for children and adolescents (MINI-KID). *Psychol Assess*. 2018;30(7):916–28.