



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“Relación de la IL-6 con el diagnóstico y el pronóstico
del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico”**

Trabajo de tesis para optar por el título de Magíster en Enfermedades Sistémicas
y Autoinmunes

Autor: Claudia F. Centurión – Wenninger

Director/Tutor de tesis: Dr. Alan Flores, PhD

San Lorenzo – Paraguay

2019

Resumen

Relación de la IL – 6 con el diagnóstico y el pronóstico del LES neuropsiquiátrico

El diagnóstico se sustenta en las características clínicas utilizando nomenclatura y descripción de caso ACR-1999, síndromes clínicos inespecíficos con métodos diagnósticos sin patrones específicos, determinan gran discrepancia en la frecuencia reportada (14% -75%), faltando una herramienta diagnóstica confirmatoria única. En revisión de la literatura, resalta la fuerte correlación reportada por varios autores entre niveles de IL-6 y compromiso neuropsiquiátrico del LES, motivando la búsqueda de esta relación, con la determinación de sus valores en plasma por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, multiplexado. Se logró incluir 10 casos (criterios SLICC: inclusión de pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica atribuibles al LES para uso en estudios prospectivos y al menos un criterio diagnóstico mayor establecido por How). Optimizando precisión diagnóstica, cuatro pacientes debutaron con compromiso neuropsiquiátrico, la presentación clínica más frecuente fue depresión mayor (n=4 casos), psicosis, convulsiones, neuropatía periférica (n=3 casos) y accidente cerebrovascular o mielitis (1 caso); 50% (n=5) presentó más de un compromiso neuropsiquiátrico. En contexto de actividad severa del LES (SLEDIAI-2K en primeros 10 días de inclusión con mediana de puntuación de 16,5), en pacientes con daño crónico (mediana de puntuación 3 en SLICC/ACR-DI) y condicionó discapacidad moderada a la inclusión al estudio (mediana de puntuación 2 en escala HAQ-versión española) en 50% (n=5 pacientes) y discapacidad laboral autoreportada en 40% de los pacientes al seguimiento a 30 días. No se detectó la IL-6 en el plasma, excepto en una paciente con afectación difusa y focal (valor: 1,16 pg/ml, negativo, rango de referencia en adultos sanos: 0 – 5 pg/ml), resultado probablemente del bajo nivel de reclutamiento, principal limitación del estudio. Esto impidió el análisis de comparación y de asociación y el alcanzar significancia estadística con los resultados.

Palabras clave: lupus neuropsiquiátrico, SLEDAI, SLICC/ACR-DI

4.3.4.	Criterios de inclusión	46
4.3.5.	Criterios de exclusión	46
4.3.6.	Reclutamiento de datos	46
4.4.	Variables del estudio	48
4.5.	Instrumentos de trabajo	52
4.6.	Mediciones	56
4.7.	Tamaño de la muestra	57
4.8.	Análisis y gestión de datos	58
4.9.	Normas éticas	58
5.	RESULTADOS	60
6.	DISCUSIÓN	67
7.	VALIDACIÓN	74
8.	CONCLUSIÓN	75
9.	BIBLIOGRAFÍA	77
10.	ANEXOS	113

Lista de Tablas

Número de tabla	Página
Tabla 1. Criterios EULAR/ACR 2019 para el diagnóstico de LES	8
Tabla 2. Criterios SLICC/ACR-DI	12
Tabla 3. Evaluación del compromiso neurológico en el LES	15
Tabla 4. Frecuencia del NPSLE: serie de estudios con criterios ACR-1999	16
Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los participantes	61
Tabla 6. Casos y controles, características diagnósticas y de clasificación	63
Tabla 7. Principales mediciones en los casos y controles	65
Tabla 8. Escala de Fazekas para lesiones en sustancia blanca encefálica	115

Lista de figuras

Número de la figura	Página
Figura 1. Nomenclatura y definición de caso ACR-1999 para NPSLE	1
Figura 2. Abordaje diagnóstico del NPSLE	19
Figura 3. Cálculo del tamaño de muestra	115
Figura 4. Imágenes de resonancia de caso NPSLE-202 ^a	66
Figura 5. Imágenes de resonancia de caso NPSLE-476 ^a	66
Figura 6. Cuestionario SLEDAI-2K	113
Figura 7. Escala HADS	114
Figura 8. Cuestionario SLICC/ACR-DI	116
Figura 9. Cuestionario HAQ-versión española	118
Figura 10. Aprobación Comité de Ética	119
Figura 11. Consentimiento informado	120
Figura 12. Hoja informativa para el participante del estudio	121

Relación de la IL – 6 con el diagnóstico y el pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico

Introducción

En la actualidad, el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico (NPSLE, por sus siglas en inglés, Neuro-Psychiatric Systemic Lupus Erythematosus; de aquí en adelante se lo identificará como **NPSLE**) se sustenta en los signos y síntomas de la presentación clínica aplicando la nomenclatura y descripción de caso (ver **Figura 1**) del Colegio Americano de Reumatología (de aquí en adelante se lo identificará como **ACR**, por sus siglas en inglés, American College of Rheumatology) de 1999, aunque, lo inespecífico de estas características clínicas obstaculiza el diagnóstico ¹⁻⁴.

Figura 1:
Nomenclatura y definición de casos para síndromes neuropsiquiátricos en el LES
(1999, American College of Rheumatology)

Sistema Nervioso Central
Meningitis aséptica
Enfermedad cerebrovascular
Síndrome desmielinizante
Cefaleas
Trastornos de los movimientos (Corea)
Mielopatías
Convulsiones
Estado confusional agudo
Trastorno por ansiedad
Disfunción cognitiva
Trastornos del estado del ánimo
Psicosis

Sistema nervioso periférico
Poliradiculoneuropatía desmielinizante subaguda (Sde. de Guillain - Barré)
Trastornos autonómicos
Mononeuropatías
Miastenia gravis
Neuropatía de los pares craneales

Esta dificultad se explica porque el lupus eritematoso sistémico (de aquí en

adelante, LES) presenta etiopatogenia compleja, notable variedad de presentaciones clínicas, evolución clínica impredecible y, además, existe escasa contundencia para el diagnóstico de las pruebas de laboratorio y de imagenología aplicadas. Actualmente, las pruebas para diagnosticar NPSLE incluyen imágenes de resonancia magnética cerebral (MRI, por sus siglas en inglés Magnetic Resonance Image), electroencefalograma (EEG), pruebas neuropsicológicas y punción lumbar.

Se informa que estos hallazgos son anormales en algunos pacientes, pero no en todos y, por lo tanto, ninguno de los hallazgos es específico para NPSLE. La gran discrepancia en la frecuencia de afectación neuropsiquiátrica (de aquí en adelante **NP**) en pacientes con LES reportada (14% -75%) demuestra que no existe una herramienta diagnóstica confirmatoria única ⁵⁻⁷.

Considerando que las citocinas secretadas por células específicas del sistema inmune transportan señales localmente entre las células y que tienen papeles importantes en el desarrollo y funcionamiento de la respuesta inmune innata y adaptativa y que las quimiocinas son citocinas quimioatrayentes que juegan un papel clave en la acumulación de células inflamatorias en el sitio de la inflamación se han reportado niveles incrementados de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en los fluidos espinales cerebrales (LCR) de pacientes con NPSLE ⁸⁻¹⁰.

Algunos informes han mostrado que citocinas tales como interleucina-6 (IL-6), IL-1, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral (TNF) $-\alpha$, interferón (IFN) $-\gamma$, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)/CCL2, la proteína 10 inducible por interferón gamma (IP-10)/CXCL10 y Fractalkine/CX3CL1, se elevan en el líquido cefalorraquídeo, lo que permite que estas citocinas se utilicen como herramientas de diagnóstico ^{7,11-14}.

Las citocinas y las quimiocinas se consideran objetivos terapéuticos en varios trastornos inflamatorios crónicos como el LES ¹⁵. En la revisión de la literatura realizada por la autora de este trabajo de tesis, resalta la fuerte correlación reportada por varios autores entre los niveles de IL-6 y el NPSLE ^{8,12,16-19}.

En particular lo reportado por Trysberg *et al.* (2009) ¹², quienes midieron en 13 pacientes con NPSLE y 17 pacientes lúpicos sin compromiso neuropsiquiátrico, los niveles de IL-6 intratecales y plasmáticos y demostraron en el 86% de los pacientes con NPSLE, una elevación en casi diez veces de los niveles de IL-6 en el LCR comparando con los niveles en sujetos con

LES sin compromiso NP ($P < 0.05$), y si bien este autor no encontró diferencias significativas en los niveles séricos de IL-6 entre los pacientes con afectación del SNC en comparación con los pacientes sin afectación manifiesta del SNC (argumentando a favor de la producción intratecal de IL-6), para las determinaciones de IL-6 el autor empleó técnicas de cultivos celulares (subclón B9, más sensible); esto motivó la realización del presente estudio buscando la relación entre el diagnóstico y pronóstico del NPSLE con los niveles plasmáticos de IL-6 en pacientes internados en el Hospital de Clínicas y en el Hospital Nacional de Itauguá por cuadros agudos y crónicos de compromiso neuropsiquiátrico del LES, empleando la determinación por técnicas más accesibles como las aplicadas en este estudio.

Brey *et al.*,⁵ reportaron la importante contribución de las manifestaciones neuropsiquiátricas al índice general de actividad y al índice de daño del LES, lo que sugiere que las manifestaciones del sistema nervioso son una fuente importante de morbilidad aguda y crónica en pacientes con LES.

Debido a la variedad de patrones de manifestaciones clínicas del NPSLE, quedan muchos problemas no resueltos en relación con los niveles de IL-6 y las características clínicas del LESNP que justifican seguir investigando en esta área.

A pesar de las décadas de investigación, nuestra comprensión de la fisiopatología subyacente al NPSLE, en particular, sigue siendo limitada. Numerosos factores contribuyen a la disfunción inmune que ocurre en el LES, incluidas las influencias genéticas, ambientales y hormonales, sin embargo, los componentes contribuyentes o predisponentes que conducen al tropismo neurológico de la enfermedad en algunos pacientes no se han demostrado claramente.

Se han identificado características de la patogénesis del NPSLE que podrían estar directamente relacionadas con manifestaciones clínicas; sin embargo, la complejidad y variedad de los síntomas del NPSLE y la superposición clínica con otros trastornos psiquiátricos perpetúan la problemática de que el diagnóstico preciso sea difícil y lento. Por lo

tanto, se necesitan esfuerzos para definir biomarcadores de NPSLE para mejorar la predicción de los resultados de la enfermedad y guiar el tratamiento ^{1,20-21}.

Objetivos

Objetivos generales

1. Evaluar la relación entre la IL-6, en plasma y el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico en pacientes del estudio.
2. Valorar la relación entre la IL-6, en plasma y el pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico en pacientes del estudio.

Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio.
2. Explorar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y la severidad de las manifestaciones clínicas según puntuación en la escala “Índice de Daño de las Clínicas Colaborativas Internacionales/Colegio Americano de Reumatología en LES (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC/ACR-DI, por sus siglas en inglés) de los pacientes con NPSLE estudiados.
3. Examinar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y el nivel de actividad del LES según puntuación en la escala Índice de Actividad Lúpica SLEDAI-2K (por sus siglas en inglés, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) de los pacientes con NPSLE estudiados.
4. Estimar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y el nivel de compromiso según escala de Fazekas, de la sustancia blanca en la Resonancia Magnética Nuclear encefálica, de los pacientes con NPSLE estudiados.
5. Valuar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y la presencia de lesiones hiperintensas en sustancia gris, alteración del volumen del cuerpo calloso, atrofia cerebral o accidentes

cerebrovasculares en la Resonancia Magnética Nuclear encefálica de los pacientes con NPSLE estudiados.

6. Caracterizar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y la presencia en el electroencefalograma de patrón de ondas lentas y/o paroxísticos anormales en los pacientes con NPSLE del estudio.
7. Verificar la relación entre niveles de IL-6 en plasma y la mortalidad a los 30 días, de los pacientes con NPSLE incluidos en este estudio.
8. Establecer la relación entre niveles de IL-6 en plasma y la discapacidad, por escala de HAQ-versión española (por sus siglas en inglés, Health Assessment Questionnaire) a la inclusión al estudio y por discapacidad laboral autoreportada a los 30 días, en pacientes con NPSLE estudiados.
9. Comparar los niveles séricos de IL-6 entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico, los pacientes con LES sin afectación neuropsiquiátrica y los pacientes sin LES incluidos en este estudio.

Marco Teórico Conceptual

Estado actual del conocimiento sobre el tema

El lupus eritematoso sistémico es un síndrome clínico complejo que se presenta como una enfermedad crónica, de naturaleza autoinmune, en cuya etiopatogenia participan factores genéticos, epigenéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos²²⁻²⁴. Esta heterogeneidad del LES presenta inmensos desafíos para el diagnóstico, el tratamiento y el avance en la terapéutica. A pesar de estos obstáculos, la mortalidad por LES ha disminuido del 50% en la era precorticoides (alrededor de 1948) a una supervivencia a 15 años del 85-95% en la era moderna.

Si bien las nuevas terapias son en gran parte responsables de mejores resultados, el diagnóstico temprano y un mejor manejo de las manifestaciones y complicaciones específicas

de los órganos, en particular las relacionadas con la nefritis lúpica, también han beneficiado a los pacientes. Sin embargo, aún se registra acumulación de daño en diferentes órganos y sistemas, así como la morbi-mortalidad propias del LES, indicando que todavía existe una necesidad médica sustancial en esta afección ²⁵.

Hace más de 140 años Kaposi registró la naturaleza sistémica y las manifestaciones de la enfermedad, reconociendo la afectación del SNC que aún representa uno de los aspectos menos entendidos del LES ¹, a pesar del hecho de que hasta el 75% de los adultos y niños experimentarán, en algún momento durante el curso de la enfermedad y en diferentes grados, los diversos efectos incapacitantes del LES neuropsiquiátrico ¹.

Esta patología afecta prácticamente a todos los órganos con manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, cardiopulmonares, renales y neuropsiquiátricas, estas últimas agrupadas como lupus neuropsiquiátrico cuya prevalencia varía según algunos estudios, entre 12 – 95% ²⁰ y aunque los eventos neuropsiquiátricos son comunes en pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero solo un tercio de tales eventos se atribuyen directamente al LES.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas contribuyen de manera importante a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad y, por ende, se han asociado a un pobre pronóstico. Se considera que las lesiones inflamatorias autoinmunes y las vasculares son mecanismos patogénicos separados responsables del LES neuropsiquiátrico.

Hasta la fecha el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico se basa en características clínicas, utilizando nomenclatura y descripción de caso del Colegio Americano de Reumatología – 1999 (ACR – 1999) ⁴, sin embargo, la inespecificidad de estos síndromes clínicos hace aún difícil el diagnóstico. Esta dificultad es consecuencia de la etiopatogenia compleja, la gran heterogeneidad de presentaciones clínicas, el curso impredecible de la enfermedad y, adicionalmente, las pruebas de laboratorio y de imagenología médica utilizadas que no son contundentes para el diagnóstico.

Por lo referido, ha sido imperativa la búsqueda de biomarcadores, entre los que se han reportado auto – anticuerpos y otras proteínas. Sin embargo, estos reportes requieren estudios complementarios para ser validados como prueba diagnóstica y así poder ser utilizados en la práctica clínica ²⁰.

Además de las manifestaciones clínicas características de actividad del LES, mediciones de anticuerpos, hallazgos del líquido cefalorraquídeo, hallazgos específicos de neuroimagen y exclusión de etiologías alternativas, complementan el manejo diagnóstico del paciente con LES y compromiso neuropsiquiátrico. El tratamiento actual abarca la identificación y el manejo del evento incitante, el tratamiento sintomático y la anticoagulación o inmunosupresión según corresponda en cada caso ²⁶.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico, como toda enfermedad autoinmune se caracteriza por la pérdida de tolerancia a antígenos propios, producción de autoanticuerpos patogénicos y daño a múltiples órganos ²⁷. La ruptura de la autotolerancia y la inflamación sistémica a consecuencia principalmente de la hiperactivación de las células B y T periféricas ²⁸, resulta en altos niveles de autoanticuerpos patógenos, depósitos tisulares de complejos inmunes y, en última instancia, múltiples y diversas lesiones de órganos (por ejemplo, piel, riñones, corazón, pulmones, cerebro) ²⁹⁻³¹.

Aunque se propone una etiología multigénica, se desconocen aún muchos detalles ya que esta patología es influenciada por factores hormonales y ambientales (por ejemplo, radiación UV, contaminantes ambientales, dieta, tabaquismo, infecciones, estrés) ^{24,32-34}.

El curso clínico está caracterizado por periodos de remisiones y recaídas. En esta patología las mujeres son afectadas más frecuentemente que los hombres, en una razón mujer: hombre de 9:1 ³⁵, principalmente mujeres en edad reproductiva (90% de los pacientes) ³⁶.

Según Tsokos (2011) ³¹ la prevalencia del LES oscila entre 10 – 150 casos por 100.000 habitantes, con una tasa de supervivencia a 10 años del 70% ³⁷. Otros autores ³⁸⁻³⁹ han estimado que la prevalencia del LES es de 30 a 50 por 100.000 habitantes, lo que equivale a aproximadamente 500.000 pacientes en Europa y 250.000 en los EE. UU. El lupus eritematoso sistémico es más común en personas de ascendencia hispana, africana o asiática ^{5,6,40,41}. Las disparidades observadas están en gran medida relacionadas con diferencias genéticas y exposiciones a entornos locales. El 90% de los pacientes son mujeres, y generalmente están en edad reproductiva.

Un análisis publicado en 2017 proporcionó evidencia de que la ascendencia, la raza y el origen étnico tienen un gran impacto en las manifestaciones clínicas y la gravedad del LES ⁴². La incidencia y prevalencia de LES son más altas en pacientes afroamericanos, asiáticos e hispanos, que tienden a desarrollar lupus antes y tienen una enfermedad más grave y activa, con daño a largo plazo y mayor mortalidad, que los pacientes caucásicos ⁴³.

Aunque las manifestaciones de presentación son bastante diversas, las más comunes incluyen síntomas constitucionales, erupción cutánea y artritis. En el otro extremo del espectro, los pacientes pueden presentar complicaciones graves que amenazan la función de los órganos y sistemas, como la nefritis lúpica, las citopenias autoinmunes o la enfermedad del sistema nervioso.

La mortalidad en el LES ha disminuido en las últimas décadas. En un estudio de revisión de la literatura, Urowitz y Gladman (2000) ⁴⁴ recopilaron tasas de supervivencia publicadas entre 1955 y 1999, que muestran un aumento en la supervivencia a 5 años del 50 al 91%. Otro estudio longitudinal de Cervera *et al.* (2003) ⁴⁰, de 1000 pacientes seguidos por más de 10 años encontró una tasa de supervivencia del 92%; sin embargo, con este aumento en la supervivencia debido a mejores opciones de tratamiento, estos estudios también revelaron una

mayor morbilidad debido a los efectos secundarios graves de medicamentos como los esteroides y agentes citostáticos.

Un esfuerzo multinacional conjunto del ACR y la Liga Europea contra el Reumatismo (European Ligue Against Rheumatism, EULAR, por sus siglas en inglés), publicado en 2019⁴⁵, ha llevado al desarrollo de nuevos criterios de clasificación para LES. Esta iniciativa tenía como objetivo excluir los imitadores de lupus y centrarse en la verdadera enfermedad autoinmune y promover el LES juvenil y temprano.

En este estudio ⁴⁵ el proceso de derivación llegó a un umbral, por encima del cual los expertos clasificarían a los pacientes con LES con el fin de incluirlos en el estudio clínico. Se identificaron diez dominios jerárquicos (siete clínicos y tres inmunológicos), que consisten en un total de 22 criterios con pesos distintos, con el requisito de una puntuación total de 10 o más para que un paciente individual cumpla los criterios para la clasificación de LES (ver **Tabla 1**).

Tabla 1: Criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo de 2019 y del Colegio Americano de Reumatología para el Lupus Eritematoso Sistémico			
Criterios de entrada: anticuerpos antinucleares con un título $\geq 1:80^*$ en células HEp-2 o una prueba positiva equivalente			
Criterios aditivos: no cuente un criterio si tiene una explicación más probable que no sea lupus eritematoso sistémico. La aparición de un criterio en al menos una ocasión es suficiente. Se requiere al menos un criterio clínico. Los criterios no necesitan ocurrir simultáneamente. Dentro de cada dominio, solo se cuenta el criterio más alto para la puntuación total.			
Dominios y criterios clínicos	Peso	Dominios y criterios inmunológicos	Peso
Constitucionales			
Fiebre	2	Anticuerpos antifosfolípidos o Anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos anti- $\beta 2$ GP1 o anticoagulante lúpico	2
Cutáneo			
Alopecia no cicatricial	2	Proteínas del complemento	3
Úlceras orales	2	C3 bajo o C4 bajo	4
Lupus cutáneo o discoide subagudo	4	C3 bajo y C4 bajo	
Lupus cutáneo agudo	6		
Artritis			
Ya sea sinovitis caracterizada por hinchazón o derrame en \geq dos articulaciones o sensibilidad en \geq dos articulaciones más \geq 30 minutos de rigidez matutina.	6	Anticuerpos altamente específicos Anticuerpo anti-ADNds [†] Anticuerpo anti-Smith	6 6
Neurológicos			
Delirium	2		
Psicosis	3		
Convulsiones	5		
Serositis			
Derrame pleural o pericárdico	5		
Pericarditis aguda	6		
Hematológicos			
Leucopenia	3		
Trombocitopenia	4		
Hemólisis autoinmune	4		
Renal			
Proteinuria $>0,5$ g/24 h	4		
Nefritis lúpica clases II o V por biopsia renal	8		
Nefritis lúpica clases III o IV por biopsia renal	10		
Clasificar como lupus eritematoso sistémico con una puntuación de 10 o más si se cumplen los criterios de ingreso			
dsDNA= ADN bicatenario. HEp-2= epitelio humano tipo 2. *: la positividad de anticuerpos antinucleares debe tener en cuenta el valor de corte individual; el título 1:80 ha derivado de una amplia revisión de la literatura. †: en un ensayo con especificidad $\geq 90\%$ contra controles de enfermedad relevantes. Adaptado de Aringer M, et al ⁴⁵ . Ann Rheum Dis. 2019.			

En el mismo estudio ⁴⁵, la validación proporcionó una sensibilidad del 96,1% en comparación con los criterios de clasificación de las Clínicas Colaborativas Internacionales en Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC) ³ (cohorte de validación: 96,7%) y los criterios ACR ^{4,46} de 1997 (cohorte de validación: 82,8%). Los criterios EULAR/ACR arrojaron una especificidad del 93,4% (cohorte de validación SLICC: 83,7%; cohorte de validación ACR 1997: 93,4%). No es sorprendente que los anticuerpos antinucleares sean el biomarcador clave y el criterio de entrada para la clasificación EULAR/ACR-SLE. En la fase 1 de la cohorte de LES temprana, el 99,5% de los 389 pacientes con LES dieron positivo para anticuerpos antinucleares.

Una revisión sistemática de la literatura con meta-regresión de los datos ⁴⁷ en 13.080 participantes mostró que un título de anticuerpos antinucleares de 1:80 o mayor tiene una sensibilidad del 98%, con un límite inferior del IC del 95% del 97,0%.

Las frecuencias de pacientes con anticuerpos antinucleares positivos con LES en las cohortes de derivación (99,6%) y validación (99,3%) utilizadas en la clasificación de LES-EULAR/ACR fueron similares ⁴⁵.

Los anticuerpos antinucleares también pueden aparecer en pacientes con afecciones autoinmunes aisladas (p. Ej., tiroiditis, hepatitis autoinmune) y en aquellos que toman medicamentos específicos (p. Ej., anticonvulsivantes, inhibidores del factor de necrosis tumoral, antidepresivos), y no son una firma exclusiva de LES. Aunque algunos pacientes con LES tienen anticuerpos antinucleares negativos, los nuevos criterios EULAR/ACR-LES no permiten su clasificación ⁴⁷⁻⁴⁸.

El anticuerpo antinuclear se enfrenta a un renacimiento dada su importancia en el esquema de clasificación EULAR-ACR ⁴⁷⁻⁴⁸. Las recomendaciones internacionales ⁴⁹ y del ACR ⁵⁰ para el diagnóstico de anticuerpos antinucleares consideran la inmunofluorescencia de células

epiteliales humanas como el estándar de oro. Su uso adecuado proporciona información cualitativa adicional en forma de patrones de anticuerpos antinucleares.

Estos patrones son característicos de los autoanticuerpos subyacentes (es decir, homogéneos para los anticuerpos anti-ADN bicatenario y anti-nucleosoma; moteado fino para anticuerpos anti-Ro o anti-La) y tiene una casi olvidada importancia diagnóstica. Un desafío importante de las pruebas de anticuerpos antinucleares, incluso después de la semi-automatización, es la ausencia de estandarización ⁵¹.

El enfoque metodológico multifásico y el sistema de clasificación resultante que utiliza anticuerpos antinucleares como criterio de entrada y los criterios ponderados, agrupados jerárquicamente, constituyen un cambio de paradigma en la clasificación de LES.

Estos criterios han mejorado la validez de apariencia de este instrumento porque la estructura y la ponderación reflejan la perspectiva de una comunidad internacional que comprende más de 200 expertos multinacionales de LES en varias disciplinas médicas ⁵².

El amplio espectro clínico del LES con la variedad de signos y síntomas que comprometen diferentes órganos y sistemas explica el también amplio espectro de subfenotipos, por ejemplo, nefritis lúpica y neuropsiquiátrico, entre otros. Estos síntomas son causados principalmente por la inflamación del tejido conectivo debido a la presencia de anticuerpos dirigidos contra varios auto epítomos.

El SLEDAI (por sus siglas en inglés, Systemic Lupus Erythematosus Damage Index, IALES: Índice de actividad del LES en español) es un modelo validado de evaluaciones globales de clínicos experimentados sobre la actividad de la enfermedad en el lupus. Representa el consenso de un grupo de expertos en el campo de la investigación del LES ⁵⁵. El SLEDAI registra el daño que ocurre en pacientes con LES independientemente de su causa ⁵⁶. El “índice de actividad”, define el grado de afección lúpica en cualquier momento dado, y

puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente.

La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento dado, establece criterios terapéuticos y, a largo plazo, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente; por ende, es de gran ayuda para el pronóstico a largo plazo y determinante para indicar el tratamiento, existen varias adaptaciones de este cuestionario con modificaciones significativas ⁵⁷⁻⁶⁶.

En el año 2000 Gladman y colaboradores ⁵⁹ realizaron una modificación al SLEDAI, que se denominó SLEDAI-2K, y fue revisado y calificado como acertado para la evaluación de la actividad lúpica por lo que se aplicará a los pacientes incluidos en este estudio (ver Cuestionario SLEDAI-2K para recolección de información en pacientes lúpicos y evaluación de la actividad de la enfermedad, aplicado en este estudio, en **Anexos**, p 113).

El SLEDAI se aplica en cualquier grupo de edad. Éste se ha corroborado con el lupus eritematoso sistémico infantil y en revisiones recientes del SLEDAI 2K, además de sus variaciones (MEX SLEDAI y el Systemic Lupus Activity Measure-Revised [SLAMR]). También se demostró que el MEX SLEDAI es mucho más fácil de interpretar, más barato y aplicable ^{59,61}.

Otro parámetro desarrollado y validado por Gladman *et al.*, (1996) ⁵⁶ para las Clínicas Colaborativas Internacionales de Lupus Sistémico (SLICC, de aquí en adelante) y el Colegio Americano de Reumatología que debe considerarse en el tratamiento del paciente lúpico es el Índice de Daño de Lupus Eritematoso (IDDLES, siglas en español o SLE-DI por sus siglas en inglés), que establece el grado de daño tisular desde el inicio de la enfermedad, y para cuya evaluación es necesario que los signos y síntomas se manifiesten al menos seis meses previos al examen ⁶⁰⁻⁶².

Los daños en un órgano o sistema pueden ser el resultado de una enfermedad previa, una enfermedad inter-recurrente o el tratamiento. Aunque la actividad y el daño no son iguales, la actividad acumulada o persistente puede originar daño tisular, es decir, los procesos inflamatorios en un tejido específico inducen daño progresivo, y a su vez puede agravarse con cualquiera de los factores mencionados.

La actividad acumulada permite establecer la relación de daño y morbilidad, y es importante reconocer que dicha actividad causa un daño específico (órganos específicos) y por ello aumento de la morbilidad ^{56,70}.

Además, debe recordarse que la supervivencia no se debe tan sólo a la enfermedad y los daños que causa, sino también a la terapia instaurada o a la aparición de enfermedades adicionales, ya sean secundarias o no; por lo tanto, el tratamiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico consiste en prevenir la muerte por dicha enfermedad y reducir la morbilidad por la actividad o la terapia ⁷¹⁻⁷² (ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Índice de daño del LES: SLICC/ACR-DI ⁵⁶			
Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos
Ocular		Vascular periférico	
Catarata, cualquier tipo*	0,1	Claudicación por 6 meses	0,1
Cambio en retina o atrofia nervio óptico	0,1	Pérdida de tejido, menor (espacio pulposo)	0,1,2
		Pérdida significativa de tejido (amputación digital) * (2 si >1 sitio)	0,1
		Trombosis venosa, edema, ulceración o estasis venosa	0,1
Neuropsiquiátrico		Gastrointestinal	
Deterioro cognitivo/ Psicosis mayor	0,1	Infarto o resección* del intestino (por debajo el duodeno) o bazo, hígado,	0,1,2
Convulsiones con tratamiento de 6 meses	0,1	vesícula biliar, de cualquier etiología	0,1
ACV * (puntúe 2 si más de 1 vez)	0,1	Insuficiencia mesentérica	0,1
Neuropatía periférica o craneal	0,1	Peritonitis crónica	0,1
Mielitis transversa	0,1	Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal alto *	0,1
Renal		Musculoesquelético	
Fracción de filtración glomerular <50%	0,1	Debilidad o atrofia muscular	0,1
Proteinuria >3,5 g/24 h	0,1	Artritis deformante o erosiva	0,1
Enfermedad Renal Crónica Terminal	3	Osteoporosis con fractura o colapso vertebral	0,1
		Necrosis avascular (puntúe 2 si más de 1)	0,1,2
		Osteomielitis	0,1
		Ruptura tendinosa	0,1
Pulmonar		Piel	
Hipertensión pulmonar	0,1	Alopecia crónica cicatricial	0,1
Fibrosis (radiología positiva para)	0,1	Cicatrización extensa o <i>panniculum</i> (fuera del cuero cabelludo y espacio	0,1
Pulmón cicatricial (radiología positiva para)	0,1	pulposo)	0,1
Fibrosis pleural (radiología positiva para)	0,1	Úlcera cutánea (excluir trombosis) por más de 6 meses	0,1
Infarto pulmonar (radiología positiva para)	0,1		
Cardiovascular		Falla gonadal prematura	0,1
Angina o by-pass coronario	0,1		
Infarto de miocardio * (puntúe 2 si más de 1 vez)	0,1,2	Diabetes (independientemente del tratamiento)	0,1
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	0,1		
Enfermedad valvular (soplo >3/6)	0,1	Malignidad (excluir displasia), puntúe 2 si más de 1 sitio	0,1,2
Pericarditis (por 6 meses) o pericardiectomía	0,1		

SLICC/ACR-DI: índice de daño de las Clínicas Colaboradoras Internacionales del lupus y del Colegio Americano de reumatología. Daño (cambio no reversible, no relacionado a inflamación activa) ocurrido desde el debut del LES, diagnosticado por el clínico, presente al menos 6 meses (si no se estipula otra cosa). Los episodios repetidos deben ocurrir al menos con 6 meses de separación para puntuar 2. La misma lesión no puede puntuarse 2 veces. *que ocurra en cualquier momento. Adaptado de ⁵⁶Gladman D, et al. *Arthritis Rheum.* 1996

El índice de daño también permite establecer protocolos de tratamiento en diferentes pacientes, esto debido a la multivariabilidad de respuestas y procesos que la enfermedad desarrolla entre la población.

Así mismo, permite catalogar a un paciente en un estadio determinado, lo que será de gran importancia en su pronóstico a corto plazo ⁶⁹. Lo anterior no significa que la actividad sea igual a daño, más bien, la actividad a largo plazo se traduce en daño.

A lo largo del tiempo los investigadores se han percatado que el SLEDAI-IALES pronostica los daños al organismo, según el grado de severidad. Urowitz y Hiam (2005) ⁷³ demostraron un incremento en los daños, como osteonecrosis, alteración de la tiroides, afección coronaria, mayor riesgo de hemorragia del sistema nervioso central, entre otros ⁷³⁻⁷⁵.

Con las nuevas estrategias terapéuticas y los índices, la gravedad de manifestación del SLEDAI-IALES ha disminuido de 25 a 11.9 ($p=0.0001$) y cada década su media ajustada ha disminuido de 9.7 a 6.0 ($p<0.0001$) ⁷³.

Urowitz (2012) ⁷³ y también señala que los pacientes manifiestan enfermedad de mayor duración, pero menor actividad y daño, quizá debido al inicio rápido de nuevas terapias, al menor consumo de corticoesteroides, a la disminución de las dosis acumuladas y de la mortalidad (de 14 a 1.8%) en Estados Unidos.

La actividad del lupus eritematoso, principalmente en sus inicios, es un factor pronóstico de complicaciones.

La afectación del sistema nervioso en el lupus eritematoso sistémico puede manifestarse como un rango de características neurológicas y psiquiátricas, que se clasifican utilizando las definiciones de casos ACR para 19 síndromes neuropsiquiátricos.

En este contexto, el compromiso neurológico en el LES incluye las diversas manifestaciones psiquiátricas y neurológicas que se producen secundariamente al daño de las estructuras del sistema nervioso central (SNC) y su importancia clínica radica en el impacto

que produce en la mortalidad y en la calidad de vida, en los distintos sistemas de puntuaciones de gravedad del cuadro clínico y del daño orgánico⁵³⁻⁵⁴.

Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico

Aproximadamente un tercio de todos los síndromes neuropsiquiátricos en pacientes con LES son manifestaciones primarias de autoinmunidad relacionada con LES, siendo los trastornos convulsivos, las enfermedades cerebrovasculares, el estado confusional agudo y la neuropatía los más comunes.

Tales eventos de LES neuropsiquiátricos primarios son consecuencia de microvasculopatía y trombosis, o de autoanticuerpos y mediadores inflamatorios.

El diagnóstico de NPSLE requiere la exclusión de otras causas y la evaluación clínica dirige la selección de investigaciones apropiadas.

Estas investigaciones incluyen la medición de autoanticuerpos, análisis de líquido cefalorraquídeo, estudios electrofisiológicos, evaluación neuropsicológica y por neuroimagen para valorar estructura y función cerebrales⁷⁶.

El LESNP puede preceder, coincidir o seguir al diagnóstico de LES, pero comúnmente (50-60% de los casos) se produce en el primer año después del diagnóstico de LES y, en presencia de actividad generalizada de la enfermedad (40-50%)⁷⁷.

Dependiendo de los autores, un número variable de pacientes lúpicos (15 – 75%) se presentan con síntomas neuropsiquiátricos que abarcan todo el espectro de disfunciones psiquiátricas^{1,78}.

Los síntomas neuropsiquiátricos pueden ser una complicación importante del lupus eritematoso sistémico; entre los pacientes con LES neuropsiquiátrico, las manifestaciones neuropsiquiátricas contribuyen considerablemente a la morbilidad y la mortalidad.

Es por tanto, importante considerar el uso racional de los métodos auxiliares del diagnóstico al momento de la sospecha de NPSLE de modo a optimizar recursos y beneficiar al paciente con un diagnóstico oportuno (ver **Tabla 3**).

Tabla 3. Evaluación del compromiso neurológico en el LES ⁹²		
Prueba	Indicación	Utilidad diagnóstica
Hemograma y pruebas serológicas. Pruebas inmunológicas.	Excluir causas secundarias de las manifestaciones neuropsiquiátricas. Evaluación de manifestaciones neuropsiquiátricas.	Identificación de infecciones, trastornos metabólicos, déficit de vitaminas, enfermedad hepática o tiroidea. Ac anti-ribosomales (S 25-72%; E 75-80%). Ac anti-neuronales (S 77%; E 96%). Ac-anti-gangliósidos (utilidad no confirmada, RR 3,7-4 para SPSLE).
Evaluación del LCR	Fiebre u otros signos de infección del SNC	Excluir neuroinfección. Pleocitosis leve (22-33%). Hiperproteinorraquia (30-66%). Hipoglucorraquia (8-42%). Aumento de IL-6. Aumento índice IgG (S 75%; E 100%). Bandas oligoclonales (S 55%; E 92%). Ac-antineuronales (utilidad no definida, VPP 88%; VPN 61%).
Resonancia Magnética	Evento neuropsiquiátrico focal. Síndrome antifosfolípido	Descarta tumor cerebral, absceso, leucoencefalopatía progresiva multifocal, infección del SNC (realce meníngeo).
Electroencefalografía	Crisis epilépticas	Anormal en fase aguda (70-80%): descarga epileptiforme (50-70%), ondas difusas lentas (30-50%). Actividad epileptiforme predice recurrencia de convulsiones (VPP 73%; VPN 79%).
ECG (con/sin monitorización 24 h)	Enfermedad cerebrovascular	Identificación de anomalías en el ritmo cardíaco o isquemia miocárdica.
Ecocardiograma	Enfermedad cerebrovascular	Detección de anomalías estructurales del corazón como origen de émbolos (valvulopatías, foramen oval permeable mas aneurisma del septum, trombos intracavitarios entre otros).
Doppler de arterias carótidas	Enfermedad cerebrovascular	Detección de lesiones ateroscleróticas y guías de endarterectomía.
Examen oftalmológico	Pérdida visual Búsqueda de signos de hipertensión endocraneana	Detección de papiledema.

NPSLE: lupus neuropsiquiátrico, E: especificidad, S: sensibilidad, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo. Adaptado de Díaz-Cortés, D. Rev Colomb Reumatol. 2015;;22(1):16-30 ⁹².

Diagnóstico del lupus neuropsiquiátrico.

Las manifestaciones clínicas de NPSLE son amplias y pueden involucrar el SNC y el SNP; por lo tanto, no existe una prueba diagnóstica única para NPSLE, y el diagnóstico sigue siendo principalmente un ejercicio de exclusión ¹.

La clasificación del Colegio Americano de Reumatología ⁴, que en 1999 reconoció las 19 amplias manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, ya sea comprometiendo al SNC (doce síndromes que, a su vez, pueden ser focales o difusas) o afectando al sistema nervioso periférico (SNP, siete síndromes) ⁷⁶, fue ampliamente adoptada y significativamente útil desde el punto de vista clínico, pero presenta ciertas limitaciones con respecto a la variedad de síntomas y su atribución específica al LES ⁸⁴.

Utilizando la clasificación del ACR – 1999 para NPSLE ⁴, que unifica y define criterios de clínica, laboratorio e imágenes o pruebas psicológicas para cada síndrome, la prevalencia de NPSLE varía de 37 a 91% en seis estudios ^{5,6,80-83} (ver **Tabla 4**) que utilizaron los mismos criterios diagnósticos.

Tabla 4. Frecuencia de las manifestaciones del NPSLE en 6 estudios que aplicaron los 19 criterios ACR-1999

Manifestaciones NPSLE	Finlandia	Texas	Londres y Cagliari	Canadá	Albuquerque	Santiago
Referencia	5	4	75	76	74	77
Número de pacientes estudiados	46	12	323	111	75	83
Años duración LES	14	8	11	10	8	5
Frecuencia NPSLE (%)	91	80	57	37	95	42
Frecuencia de cada manifestación (%)	%	%	%	%	%	%
Trastornos del ánimo	44	51	17	16	57	29
Trastornos ansiosos	13	24	7	1	21	16
Disfunción cognitiva	80	79	11	3	55	7*
Estado confusional agudo	7	0	4	5	35	6
Cefalea lúpica	54	57	24	28	72	3
Enfermedad cerebrovascular	15	2	18	5	12	5
Psicosis	0	5	8	3	12	3
Síndrome desmielinizante	2	0	1	3	4	1
Mononeuropatía	0	8	2	0	1	1
Meningitis aséptica	2	0	0	1	1	0
Convulsiones	9	16	8	2	1	0
Coma	2	1	1	0	51	0
Mielopatía	0	4	1	1	7	0
Miastenia gravis	2	0	5	0	1	0
Neuropatía par craneano	7	2	2	4	0	0
Polineuropatía	28	22	3	2	1	0
Guillain-Barré	0	0	1	0	0	0

*En el estudio de Santiago 2011 se consideró como déficit cognitivo sólo a los casos graves. **No se encontró plexopatía ni trastorno autonómico en ninguno de los 6 estudios. Adaptado de León T, et al. *Rev Med Chile* 2012;140:1333-41⁸³.

En el 2001 Ainiala *et al.*, ^{6,81} revisaron la categorización original de 1999 y retiraron síntomas neuropsiquiátricos menores como cefalea y trastorno de ansiedad.

Esta nueva clasificación afectaría sin dudas, la prevalencia del NPSLE, marcando aún más la problemática de la falta de consenso en el diagnóstico claro y sin controversias de NPSLE (por ejemplo, definición de discapacidad, selección de pacientes y de herramientas para evaluación cognitiva utilizados) y habilitando la propuesta de nuevos criterios diagnósticos, aunque ninguno de ellos alcanzara tanto alta sensibilidad como especificidad.

Así, no existe consenso actualmente acerca de los criterios de inclusión o exclusión para NPSLE lo que ocasiona un sobrediagnóstico con la consecuente administración innecesaria de terapia inmunosupresora ^{86,87}.

Los pacientes con NPSLE pueden subdividirse en NPSLE primario y secundario. En el 40% de los casos, el NPSLE es consecuencia de causas secundarias, como el trastorno metabólico basado en el daño del LES a órganos distintos del cerebro o debido a los efectos secundarios del tratamiento farmacológico.

Estas condiciones se conocen como NPSLE secundario. En el 60% restante de los casos, los síntomas se atribuyen a la afectación primaria del LES del cerebro, que se conoce como NPSLE primaria ⁸⁸.

Uno de los desafíos de la clasificación tan completa de los eventos neuropsiquiátricos del ACR-1999, es determinar su atribución al LES o a otras causas.

Para abordar esto, las Clínicas Colaboradoras Internacionales en Lupus Sistémico desarrollaron reglas para su uso en estudios prospectivos de enfermedad neuropsiquiátrica en la cohorte de inicio de SLICC.

Los factores considerados incluyen:

1. el intervalo entre el diagnóstico de LES y el inicio de los eventos NP (es decir, cuanto más largo sea el intervalo entre el evento NP y el diagnóstico de LES, menor será la probabilidad de causalidad),

2. factores concurrentes no LES (es decir, identificación de causas potenciales o factores contribuyentes para cada síndrome NP en el glosario que acompaña a las definiciones de casos ACR) y

3. la alta frecuencia de algunos eventos de NP en la población general ⁸⁵ (es decir, haciendo imposible atribuir correctamente estos eventos).

Por lo tanto, dolores de cabeza aislados, ansiedad, depresión leve (incluidos los trastornos del estado de ánimo que no cumplen los criterios para "episodios similares a - episodios depresivos mayores"), deterioro cognitivo leve (déficits en menos de 3 de los 8 dominios cognitivos específicos) y polineuropatía sin confirmación electrofisiológica no fueron atribuidos a LES ⁸⁵.

Usando este enfoque ⁸⁹, la proporción de eventos NP atribuidos al LES varía entre el 19% y el 38% y afecta del 6 al 12% de los pacientes con LES recién diagnosticados en el primer año de la enfermedad ⁹⁰.

Aunque la frecuencia acumulativa de eventos NP aumenta con el tiempo en pacientes con LES, la atribución proporcional permanece constante ⁸⁴.

En un estudio reciente ⁹¹, se agregó un cuarto componente al modelo de atribución SLICC llamado "factores favorecedores", que se refiere a variables que respaldan la atribución de un evento NP al LES, derivado de las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo sobre NPSLE y un panel de expertos ⁷⁷.

Se asignaron pesos a las variables de los 4 componentes, generando una puntuación entre 0 y 10, con una puntuación más alta indicando una mayor probabilidad de que el evento NP se atribuya al LES.

Utilizando la determinación por el médico de la atribución como el comparador, la puntuación de corte óptima fue ≥ 7 , con una sensibilidad del 87,9% y una especificidad del 82,6%.

La adición de este cuarto componente aumenta la capacidad de distinguir cuando un síndrome NP es atribuible al LES versus a una comorbilidad competitiva.

El manejo diagnóstico del NPSLE ⁹² debe incluir evaluación clínica de signos y síntomas, valoración minuciosa del estado neurológico, pruebas serológicas, examen del líquido

cefalorraquídeo (LCR), estudios de electroencefalograma (EEG) y de resonancia magnética nuclear (RMN) encefálica (ver **Figura 2**).

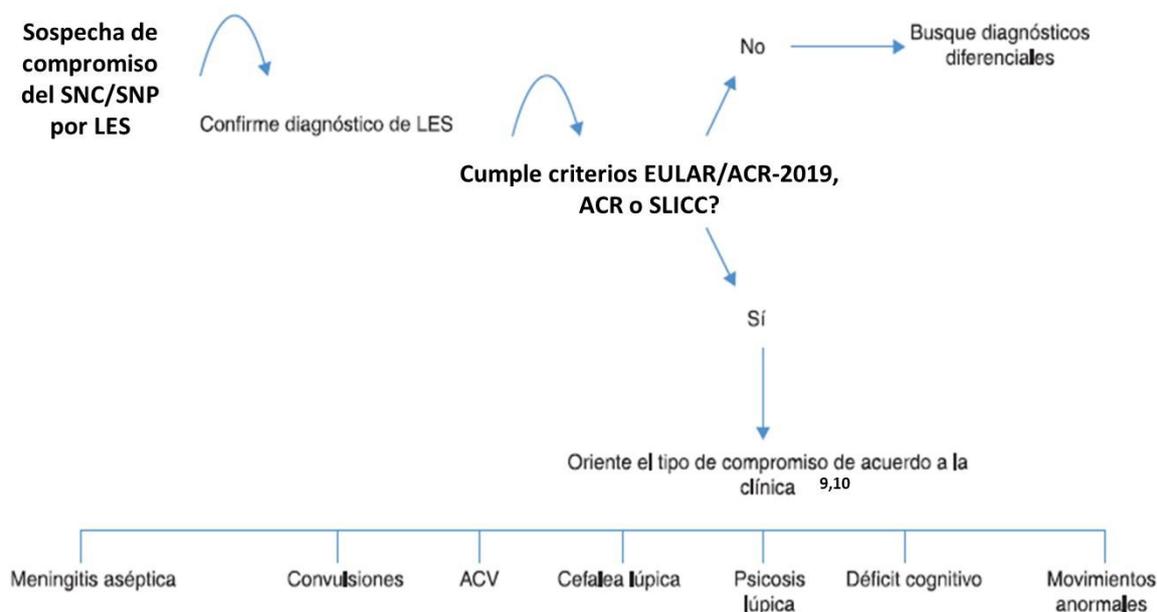


Figura 2. Abordaje diagnóstico del NPSLE

SNC: sistema nervioso central. SNP: sistema nervioso periférico. ACV: accidente cerebrovascular. Adaptado de Díaz-Cortés, D. *Rev Colomb Reumatol.* 2015. ⁹ ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. *Arthritis Rheum.* 1999. ¹⁰ Hanly, J.G. *Nat Rev Rheumatol.* 2014

Estudio del líquido cefalorraquídeo.

El análisis rutinario de líquido cefalorraquídeo es útil en todos los pacientes con LES con un cambio en el estado neurológico. Una ventaja importante de examinar el LCR en pacientes con LES que presentan enfermedad NP es que permite excluir infecciones.

Los hallazgos inespecíficos, como la elevación de los glóbulos blancos y las proteínas, ocurren en hasta un tercio de los pacientes con NPSLE activo ⁹³⁻⁹⁵; sin embargo, la pleocitosis en ausencia de infección debería aumentar la sospecha de NPSLE aguda, lo que requiere una terapia más agresiva ⁹⁴.

En un estudio de West *et al.* (1995) ⁹⁶, los pacientes con presentaciones difusas o complejas tenían más probabilidades de tener un índice de LCR elevado, bandas oligoclonales y anticuerpos antineuronales en LCR.

En un pequeño grupo de pacientes con psicosis lúpica, Shiozawa *et al.*, (1992) ⁹⁷ encontraron niveles elevados de interferón alfa en el LCR.

En un estudio reciente ⁹⁸, se encontraron niveles significativamente mayores de citocinas, IL-6 e IL-8, en pacientes con NPSLE en comparación con pacientes con LES sin afectación cerebral. Además, se encontraron concentraciones crecientes de productos de degradación neuronal, proteína triplete de neuro-filamentos (NFL) y proteína ácida fibrilar glial (GFAP) en el LCR. El NFL y el GFAP tenían valores predictivos positivos y negativos relativamente altos para la participación del SNC en el LES, lo que sugiere que estos marcadores posiblemente podrían ser herramientas útiles para el diagnóstico y la monitorización de pacientes con NPSLE.

El análisis de LCR puede contribuir a la evaluación diagnóstica de NPSLE; sin embargo, se necesitan datos longitudinales adicionales para confirmar la especificidad (86%) y la sensibilidad (100%) observadas por West y sus colegas cuando se usa el análisis de LCR en combinación con la determinación de anticuerpos antiribosómicos-P en suero ^{96,99}.

Evaluación electroencefalográfica.

El EEG convencional tiene un valor limitado para la evaluación diagnóstica de pacientes con NPSLE. El hallazgo no específico de actividad anormal de onda lenta en aproximadamente el 20% de los pacientes con LES sugiere una afectación global del cerebro¹⁰⁰⁻¹⁰¹; sin embargo, no se han observado correlaciones entre el EEG convencional y la evaluación neuropsicológica.

Waterloo *et al.*, (1992) ¹⁰², informaron que la sensibilidad del EEG para la afectación cerebral en el LES varía del 33 al 85%. El EEG es sensible a los trastornos convulsivos, infartos lobulares grandes, hemorragia del SNC y trastornos del movimiento. El EEG cuantitativo (QEEG, por sus siglas en inglés) utiliza estadísticas paramétricas para comparar las medidas de EEG obtenidas de un paciente individual con las obtenidas de una base de datos

de individuos normales con regresión por edad, y está libre de sesgos culturales y étnicos. La sensibilidad informada del QEEG es del 87% y la especificidad es de alrededor del 75% para detectar la participación del cerebro en el LES. El QEEG es más sensible que el EEG y se han demostrado anomalías del QEEG en el 87% de los pacientes con NPSLE definidos, el 74% de los pacientes con NPSLE probable y el 28% de SLE sin síntomas de NP.

En un estudio de 52 pacientes con LES por Ritchlin *et al.*, (1992) ¹⁰³, el QEEG fue más sensible que la resonancia magnética convencional en la detección de síntomas de NP y fue capaz de diferenciar entre diferentes manifestaciones neuropsiquiátricas; sin embargo, estos resultados se lograron utilizando un esfuerzo extenso para evitar la selección de artefactos durante el registro en línea y durante la selección de época de EEG fuera de línea.

Aunque el QEEG es más específico que el EEG por su naturaleza cuantitativa, tiene una alta tasa de falsos positivos. Además, no diferencia entre NPSLE activo y factores de confusión tales como epilepsia idiopática, trastornos cognitivos no relacionados, efectos de drogas, trastornos afectivos primarios y encefalopatía metabólica.

Aun así, el QEEG puede contribuir al diagnóstico de NPSLE confirmando la presencia de un trastorno convulsivo, determinando la anomalía cerebral cuando otros métodos fallan o confirmando la muerte cerebral ¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Valoración por neuroimágenes.

Se ha encontrado que la tomografía computarizada (TC) del cerebro es anormal en 29 a 59% de los pacientes con NPSLE ¹⁰⁴.

En un estudio realizado por González Scarano *et al.*, ¹⁰⁵ el hallazgo de CT más común en una serie de 29 pacientes con NPSLE fue el agrandamiento del surco, con o sin agrandamiento ventricular, que fue más prominente en pacientes con psicosis o demencia. Además, se observaron infartos y hemorragias intracraneales en este estudio. Jacobs y sus colaboradores no encontraron anomalías en la TC en un grupo de 13 pacientes con NPSLE ¹⁰⁶.

La tomografía computarizada es particularmente insensible para las patologías subyacentes a las presentaciones no focales, como convulsiones, estados de confusión, depresión mayor y trastornos cognitivos ¹⁰⁷; por lo tanto, la TC solo debe considerarse como un enfoque primario cuando la resonancia magnética no se tolera, no está disponible o está contraindicada ¹⁰¹.

Dado que una verdadera vasculitis del SNC es rara en NPSLE ^{94,108-110}, la angiografía por sustracción digital (DSA) no tiene cabida en la evaluación diagnóstica primaria del LESNP.

A menudo es normal en NPSLE y rara vez es necesario debido a la disponibilidad de otras modalidades de imágenes de vasos ¹⁰¹; sin embargo, en los pocos casos en los que se sospecha una verdadera vasculitis del SNC, el DSA aún puede estar indicado ¹¹¹⁻¹¹².

Usando tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), se puede medir el flujo sanguíneo cerebral después de la inyección de trazadores radiomarcados. Las exploraciones con SPECT a menudo son anormales en pacientes con LES y NPSLE, lo que indica la presencia de anomalías regionales del flujo sanguíneo cerebral. El hallazgo más común en estos pacientes es la hipoperfusión parcheada, irregular.

Huang y sus colegas ¹¹³ encontraron que el lóbulo parietal es el más común y el cerebelo la ubicación menos común de hipoperfusión en un grupo de 78 pacientes con NPSLE y SLE. También se ha encontrado una correlación de la hipoperfusión parietal y occipital izquierda con deficiencias cognitivas (memoria a corto plazo e inteligencia visuoespacial).

Existe cierta controversia sobre la utilidad de SPECT en la evaluación de pacientes con NPSLE. Algunos autores sostienen que SPECT es una buena herramienta de diagnóstico, que muestra asociaciones claras entre las anomalías de SPECT y los síntomas clínicos ^{113,114-115}.

Aun así, debido a su limitado poder de resolución de aproximadamente 500 μm , y dado que en vasculitis del SNC se ven afectados vasos con un diámetro menor, el DSA tiene una sensibilidad limitada para detectar esta afección ^{112,116}.

Otros, sin embargo, no encontraron correlación entre los signos neuropsiquiátricos y SPECT, y sienten que SPECT no tiene valor agregado a otras técnicas de imagen ^{112,117-118}.

La no especificidad del SPECT se ilustra adicionalmente mediante las siguientes observaciones: en primer lugar, no permite diferenciar el accidente cerebrovascular irreversible de las anormalidades neurológicas reversibles; en segundo lugar, no puede distinguir nuevas lesiones cerebrales de las antiguas; en tercer lugar, es difícil diferenciar el NPSLE activo de los trastornos de confusión como la disfunción cognitiva crónica, el dolor de cabeza primario, las convulsiones primarias, la depresión primaria y la enfermedad cerebrovascular establecida ¹¹⁹.

Aunque la hipoperfusión es un hallazgo común en las exploraciones SPECT en pacientes con NPSLE. El SPECT no es útil en la práctica clínica diaria y agrega poco a la evaluación diagnóstica de los pacientes con NPSLE debido a la baja especificidad de las anormalidades observadas.

Mediante la tomografía por emisión de positrones (PET), se puede medir la absorción de glucosa, el consumo de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral. Los exámenes de PET a menudo son anormales en pacientes con LES, y muestran múltiples defectos focales en la absorción de oxígeno, glucosa y en el flujo sanguíneo cerebral ¹²⁰⁻¹²¹.

El hipometabolismo parietooccipital es el hallazgo más notorio en pacientes NPSLE con síntomas neurológicos y psiquiátricos no focales ¹²²⁻¹²³.

En pacientes con LES, el PET puede detectar anormalidades cuando otras modalidades de imagen no lo hacen. En un grupo de pacientes con LES con hallazgos normales de resonancia magnética, Kao y sus colegas encontraron disminuciones en el metabolismo de la glucosa y en el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) en pacientes con NPSLE grave, mientras que el metabolismo de glucosa normal con disminuciones en el rCBF se observó en pacientes con LES con y sin síntomas NP ^{120,124}.

En otro estudio se encontró un aumento en el metabolismo de la glucosa en el cuerpo estriado en un grupo de nueve pacientes con NPSLE. Esto se atribuyó a un proceso inflamatorio basado en anticuerpos neuronales dirigidos contra el núcleo caudado y subtalámico. Se sugirió que este fenómeno puede perjudicar las señales inhibitorias en el cerebro, lo que lleva a síntomas difusos, y especialmente a la corea ¹²⁵.

Aunque la PET es una técnica sensible para detectar cambios cerebrales en NPSLE, carece de especificidad. Los trastornos confusos, como el dolor de cabeza primario, los trastornos afectivos primarios, las convulsiones primarias y los trastornos cognitivos que no son LES también pueden dar lugar a anomalías ¹⁰¹.

Además, se requiere una imagen anatómica (MRI/CT) para identificar lesiones focales obvias o lesiones antiguas no relacionadas con la condición actual que da como resultado anomalías en la PET. En base a estas limitaciones combinadas con la disponibilidad limitada de esta técnica, la PET no es una investigación de rutina para uso clínico en pacientes con NPSLE ^{101,124}.

La resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) juega un papel importante en el diagnóstico de pacientes con LES con síntomas de NP. La resonancia magnética puede ayudar a diferenciar la NPSLE secundaria de la NPSLE primaria mediante la detección de anomalías que no están causadas directamente por la afectación del LNS en el SNC, como abscesos cerebrales, leucoencefalopatía multifocal progresiva y aneurismas micóticos ¹⁰¹.

Además, la resonancia magnética puede revelar anomalías en la NPSLE primaria. Los hallazgos de MRI más comunes en NPSLE son pequeñas hiperintensidades focales puntiformes (en imágenes de recuperación de inversión atenuada con fluido T2 o FLAIR) en la sustancia blanca subcortical (15-60%) y atrofia cerebral. También se ha informado de dilatación ventricular, infartos cerebrales, hiperintensidades de la sustancia blanca periventricular y profunda e hiperintensidades de materia gris ^{101,126-130}.

En NPSLE, las anormalidades en los ganglios basales y el compartimento infratentorial se encuentran con poca frecuencia, y cuando se encuentran no están correlacionadas con la actividad clínica ^{129,131-133}.

Las hiperintensidades de la sustancia blanca focal pequeña se encuentran principalmente en la sustancia blanca subcortical, especialmente en las regiones frontoparietales, pero también se ven en otras partes del cerebro ^{104,106-107,127,131,134-137}.

A veces, estas lesiones se extienden tanto en gris como en sustancia blanca ^{134,138}. La importancia de las lesiones focales de sustancia blanca en NPSLE sigue sin estar clara, ya que las anormalidades de sustancia blanca también están presentes en el 20% de la población normal menor de 50 años, aumentando a 90% para sujetos sanos mayores de 70 años ¹³⁹.

Los informes sobre la prevalencia de atrofia global en NPSLE varían ampliamente (11–82%) probablemente debido a la naturaleza subjetiva de los métodos utilizados para medir la atrofia global y las diferencias en las poblaciones de pacientes ^{112,128,132,134,140-142}.

Aunque en los pacientes con NPSLE, las anomalías en la MRI se encuentran con mayor frecuencia que en los pacientes con LES sin síntomas de NP, un número considerable de pacientes con NPSLE florido no tienen anormalidades en las exploraciones de resonancia magnética convencionales ^{106,126,128,131-132,134,141,143-144}. Las estimaciones informadas de la apariencia cerebral normal en la MRI varían del 11 al 69% de los pacientes con NPSLE. En particular, la resonancia magnética convencional tiende a ser normal en pacientes con síntomas neurológicos difusos, no focales ^{106,126,132,134,143,145}.

Entre los pacientes con NPSLE sin síntomas NP activos, se pueden observar lesiones crónicas en el 25-50% de los casos. La prevalencia de estas lesiones aumenta con el aumento de la duración de la enfermedad y con antecedentes de NPSLE ^{133,135,137,140,146}.

Las lesiones agudas a veces se pueden diferenciar de las crónicas por la falta de bordes discretos, la intensidad intermedia en las imágenes ponderadas en T2, su tamaño intermedio,

su patrón de encaje y filamentoso, su ubicación peculiar a menudo siguiendo la unión de la materia gris-blanca a lo largo de los surcos y las circunvoluciones suponiendo una estructura en semiluna, la presencia de hiperintensidad de materia gris suprayacente o adyacente, su posible resolución en estudios de seguimiento y mejora después de la administración de gadolinio ^{107,134,147}.

Además, se informa que las lesiones activas en NPSLE son visibles en imágenes ponderadas en T2 con mayor intensidad de señal y pueden localizarse tanto en materia blanca como gris ^{101,107,137,146,147}.

En particular, se pueden encontrar anomalías de la sustancia blanca bilaterales extensas sugestivas de edema en los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico y el cerebelo, y pueden estar asociadas con hipertensión, hipertensión intracraneal benigna (seudotumor cerebral) y otros signos clínicos de NPSLE activo ^{101,107,148}. Las lesiones agudas pueden tener una buena correspondencia anatómica con la disfunción recién adquirida y pueden ser reversibles con la terapia con corticosteroides.

Además, se han encontrado lesiones focales y puntuales de alta intensidad en la materia blanca y gris en pacientes con convulsiones generalizadas, y estas lesiones tienden a resolverse rápidamente ^{101,107,134,145,147}.

Se han encontrado asociaciones entre el número de lesiones en la sustancia blanca y la presencia de síntomas NP en pacientes con LES e índices de enfermedad para NPSLE y LES ^{130,143-144,149}; sin embargo, otros estudios no encontraron asociación entre pequeñas lesiones focales puntuadas en la sustancia blanca periventricular y subcortical y la presencia de síntomas de NP ^{106,131,132,150-151}.

Se pensó que las lesiones reversibles de la sustancia blanca representaban edema, espacios perivasculares dilatados llenos de agua, gliosis, desmielinización o daño tisular debido a

lesiones inflamatorias vasculopáticas en vasos pequeños, lo que resulta en la ruptura de la barrera hematoencefálica^{107,126,132,145}.

En otro estudio, las áreas de aumento de señal, en sustancia blanca subcortical, sustancia blanca profunda y materia gris no mejoraron después del tratamiento con esteroides, lo que sugiere infartos (micro) o lesiones en los tejidos residuales^{106,107,132-133,145,152}. La reversibilidad de las lesiones de la materia gris en asociación con la mejoría clínica también se ha descrito en otros estudios^{129,134,153}.

El NPSLE primario cubre una amplia gama de manifestaciones que pueden dividirse en focales y difusas. Los síntomas focales fuertemente asociados con la aparición de eventos tromboembólicos (p. Ej., convulsiones, enfermedad cerebrovascular, meningitis aséptica) generalmente resultan de un accidente cerebrovascular que ocurre en una estructura específica y pueden detectarse fácilmente mediante resonancia magnética (MRI).

Por otro lado, los síntomas difusos neurológicos, psiquiátricos y cognitivos (p. Ej., depresión, disfunción cognitiva, desórdenes del estado de ánimo y ansiedad, estado confusional agudo, psicosis) son mucho más difíciles de identificar con precisión mediante resonancia magnética y también pueden tener consecuencias debilitantes para los pacientes^{91,154-155}. A pesar de las estrictas definiciones de casos de ACR y la extensa investigación, el NPSLE primario sigue siendo un diagnóstico *per exclusionem*.

Se propone que los síntomas difusos ocurren debido a procesos neuroinflamatorios tanto en la periferia como en el SNC.

Se han relacionado más de veinte autoanticuerpos (once específicos del SNC y nueve sistémicos) y varias citoquinas séricas o, con mayor especificidad en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con el diagnóstico de NPSLE. Las manifestaciones focales pueden detectarse mediante técnicas aplicadas a la MRI y usualmente reflejan enfermedad vascular cerebral,

trombosis y activación del complemento. También se reportó la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) en el LCR con algunos de estos eventos ^{1,76,156}.

Los síntomas difusos son más difíciles de diagnosticar ¹⁶⁴ y parecen relacionarse con la inflamación producida por varios mediadores (interferón alfa, antirreceptor de NMDA y autoanticuerpos anti-P ribosomales) que inducen no sólo aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) sino también de otras barreras biológicas.

Según reporta Gelb *et al.* ¹⁶⁵ la función anormal de la BHE en el plexo coroideo es responsable de la exposición del cerebro a los anticuerpos neuropáticos, probablemente que se produce una infiltración linfocitaria intratecal considerable a través de la BHE (a nivel del plexo coroideo), acompañada de hiperpermeabilidad epitelial a los anticuerpos ¹⁵⁹⁻¹⁶³.

Un problema crítico con el diagnóstico de NPSLE sigue siendo la falta de biomarcadores objetivos y específicos. Recientemente se ha señalado que niveles anormales de citoquinas en el LCR juegan un importante papel en la patogénesis del NPSLE. Entre ellas, se ha demostrado fuerte correlación entre la IL-6 y el NPSLE ^{12,16-17}.

Como se mencionó previamente, en el NPSLE se distinguen dos mecanismos patogénicos distintos, aunque potencialmente complementarios, el daño vascular/trombótico secundario a anticuerpos antifosfolipídicos y el daño inflamatorio secundario a otros autoanticuerpos, citoquinas proinflamatorias (IL-6, IFN-alfa) y a disrupción de la BHE (favorecida entre otras cosas, por la activación del complemento y la unión de complejos inmunes a las células endoteliales) ¹⁶⁴⁻¹⁶⁵.

En la actualidad, la implementación de modalidades de neuroimagen anatómicas y funcionales no invasivas es altamente recomendada para la identificación de consecuencias de mecanismos patogénicos que impactan estructura, metabolismo y funcionalidad del cerebro.

La MRI detecta señales gracias a las propiedades de los núcleos de hidrógeno en las moléculas de agua y grasa, que se encuentran en tejidos biológicos, incluido el cerebro. Es la

técnica de neuroimagen más relevante para la detección de alteraciones estructurales en el SNC (p. Ej., Atrofia cortical, lesiones focales periventriculares y subcorticales de la sustancia blanca, cambios difusos de la sustancia gris, volumen reducido del cuerpo calloso o hipocampo) ¹⁶⁶. Por lo tanto, es particularmente sensible a la detección de manifestaciones agudas de NP focal ^{53,167-174}.

Desafortunadamente, su valor diagnóstico sigue siendo limitado ya que, en el caso de manifestaciones difusas, la MRI generalmente da resultados poco notables o muestra anomalías inespecíficas.

Peor aún, la anomalía cerebral en la MRI se puede observar en pacientes con LES sin síntomas de NPSLE e incluso a veces se detectan en individuos sanos ¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Hoy en día, existen varias modalidades de imagen avanzadas que, idealmente, deberían implementarse para identificar las características funcionales de NPSLE y permitir su diagnóstico ^{167,178-183}.

Impacto del lupus neuropsiquiátrico en el paciente con LES.

Pacientes con NPSLE muestran un índice aumentado de daño de órganos y alto grado de discapacidad laboral lo que ilustra la severidad del LES en este subfenotipo. Las manifestaciones clínicas del NPSLE están asociadas a disminución de la calidad de vida ^{156,184-185}, y cuando son severas, contribuyen de manera importante a la morbilidad y mortalidad de los pacientes lúpicos ¹⁸⁶.

Varios autores destacan que los eventos neuropsiquiátricos se asocian con un impacto negativo significativo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) informada por el paciente, independientemente de la atribución y el ajuste de la actividad global de la enfermedad de LES, daño orgánico acumulativo y medicamentos ^{89,185-186}.

Así, el lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico, forma severa y poco conocida del LES puede afectar hasta el 75% de los pacientes con LES ¹ y ejemplifica bastante bien los

efectos de la inflamación sistémica y la autoinmunidad que conducen al daño del SNC con resultados conductuales.

Tanto el perfil como la gravedad del deterioro neuropsiquiátrico en pacientes con NPSLE fluctúan con el tiempo, independientemente de la actividad de la enfermedad.

La interrupción de la integridad de la barrera hematoencefálica, que permite la difusión de pequeñas moléculas y citocinas en el líquido cefalorraquídeo, se considera un componente fundamental del desarrollo de NPSLE.

Los criterios de consenso para la definición de casos de síndromes neurológicos centrales y periféricos asociados con NPSLE representan un desarrollo importante que ha mejorado el diagnóstico y el manejo de NPSLE; sin embargo, algunas manifestaciones aún se diagnostican erróneamente.

La razón para comprender la fisiopatología de NPSLE es el potencial para desarrollar biomarcadores y terapias selectivas dirigidas a los procesos patogénicos identificados, mejorando así el manejo de la enfermedad ¹.

Patogénesis del lupus neuropsiquiátrico.

Aunque el LES neuropsiquiátrico es una de las principales causas de muerte en pacientes con LES, sus mecanismos patogénicos aún no han sido completamente dilucidados.

El NPSLE actúa como un ejemplo convincente de inflamación generalizada y autoinmunidad que conduce al daño del SNC con resultados conductuales.

También se ha observado que la inflamación sistémica puede provocar deficiencias emocionales y cognitivas, llamadas conductas de enfermedad, que pueden resolverse por sí solas. En el caso de la inflamación sistémica no controlada, la relación entre los dos sistemas se desequilibra y da como resultado un deterioro cognitivo y emocional ⁸⁷.

Es especialmente cierto para las patologías autoinmunes donde el sistema nervioso central se ve afectado como resultado de una inflamación sistémica.

Junto con el aumento de los niveles circulantes de citocinas, la inflamación sistémica puede conducir a una activación aberrante de las células inmunes residentes en el cerebro, a la fuga de la barrera hematoencefálica y a la producción de anticuerpos circulantes que reaccionan de forma cruzada con los antígenos cerebrales.

Una de las patologías autoinmunes más incapacitantes que se sabe que tiene un efecto en el sistema nervioso central secundario a la enfermedad sistémica es el lupus eritematoso sistémico ⁸⁷.

Los informes sobre hallazgos histopatológicos en NPSLE son escasos. La vasculopatía de arteriolas y capilares es el hallazgo más común y se asocia con microinfartos, que se observa con mayor frecuencia en la corteza cerebral y el tronco encefálico.

Esta vasculopatía se caracteriza por evidencia de necrosis de la pared del vaso, extravasaciones de fibrina y glóbulos rojos, junto con proliferación de células endoteliales, hipertrofia y la aparición de trombos de fibrina.

Probablemente debido a que pocos estudios histológicos se realizan en pacientes con LESNP y sintomatología aguda no se logró demostrar con frecuencia una verdadera vasculitis, definida por infiltración con restos nucleares y eritrocitos en la pared del vaso, sino más bien manguitos perivasculares incidentales de arteriolas o vénulas.

Rood *et al.* ¹⁸⁷ identificaron 65 informes de casos de pacientes con una descripción histopatológica y síntomas agudos en la literatura desde 1966 a 1999, en 20 casos hubo infección, en 10 casos microinfartos y procesos tromboembólicos, y en 10 casos vasculitis cerebral, pudiendo concluir que la vasculitis cerebral se describe en material histopatológico obtenido en pacientes con patología aguda.

Múltiples mecanismos están involucrados en la patogénesis de NPSLE, incluida la neurotoxicidad mediada por autoanticuerpos, la acción directa de las citocinas inflamatorias, la afectación de la microvasculatura (que puede atribuirse a la activación del complemento), la

vasculopatía trombótica causada por anticuerpos antifosfolípidos (aPL), la producción intratecal de complejos inmunes, daño a la BHE y aterosclerosis acelerada ^{150,188-190}.

En general, las manifestaciones neuropsiquiátricas focales se deben a vasculopatía trombótica mediada por aPL y complejos inmunes.

En contraste, las manifestaciones neuropsiquiátricas difusas reflejan neurotoxicidad mediada por autoanticuerpos o neuroinflamación por aumento de mediadores inflamatorios.

El NPSLE focal puede explicarse por un evento trombótico en un vaso grande o por múltiples eventos en vasos pequeños. La primera opción está fuertemente asociada con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) ¹⁹⁰⁻¹⁹¹.

Los anticuerpos antifosfolípidos forman una categoría separada dentro del grupo de autoanticuerpos, y su presencia puede dar lugar al desarrollo de enfermedad tromboembólica, síndrome antifosfolípido (APS), lesiones cardíacas, displasia fibromuscular, vasculitis y aterosclerosis.

El síndrome antifosfolípido se describió por primera vez en pacientes con LES (APS secundario), pero puede ocurrir en ausencia de cualquier otro trastorno (APS primario).

En la segunda opción, la vasculopatía de los vasos pequeños es la causa más probable. Los eventos trombóticos, que causan infarto con signos clínicos focales, se pueden ver con técnicas de imagen convencionales.

Por otro lado, cuando los síntomas del NPSLE se deben a eventos en vasos pequeños, a menudo hay una "paradoja clínico-radiológica", es decir, una falta de anomalías en las imágenes de RM convencionales a pesar de la presencia de incluso síntomas graves.

Es mucho más difícil incorporar las diferentes observaciones del NPSLE difuso en un solo modelo. La vasculopatía es la anormalidad más común en la autopsia ¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Esta vasculopatía puede ser causada por la presencia de autoanticuerpos y/o citocinas circulantes que activan las paredes de los vasos endoteliales en el cerebro ^{15,188,192-194}.

Este proceso puede inducir la activación de células inflamatorias que conducen a la adherencia de neutrófilos y plaquetas a la pared vascular activada, la oclusión de pequeños vasos y la liberación de mediadores tóxicos^{188,190}. Lo cual puede ocasionar hipoperfusión^{113-114,117-118,120,187,190,195-197} y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Los anticuerpos antineuronales pueden acceder al cerebro a través del BHE dañada^{187,198} o pueden desarrollarse *de novo* más allá de la BHE en el tejido cerebral^{190,199}.

La actividad de los anticuerpos antineuronales puede dar lugar a hipometabolismo, pérdida neuronal, desmielinización y eventualmente atrofia^{120,122-123,127,140,143,190,200-201}.

La integridad de la barrera hematoencefálica puede comprometerse en varias patologías, como en accidentes cerebrovasculares, infecciones y en trastornos autoinmunes, incluyendo al NPSLE²⁰²⁻²⁰³.

El cociente de albúmina líquido cefalorraquídeo/sérico, conocido como “cociente albúmina” (Q albúmina), es ampliamente aceptado como un biomarcador para estimar la función de la BHE, porque la albúmina se produce únicamente en el hígado^{190,204}.

Estudios recientes demostraron que la albúmina Q estaba aumentada en el NPSLE, especialmente en el NPSLE difuso como el síndrome confusional agudo (SCA), lo que aumenta la posibilidad de que los autoanticuerpos patogénicos como anti-NR2 y anti-Sm puedan ingresar al LCR desde la circulación sistémica a través de una disrupción en la BHE y que desempeñen un papel crítico en la patogénesis de NPSLE^{164,190,205-206}.

El mecanismo de NPSLE difuso probablemente también se aplica a casos con NPSLE focal sin anomalías en las modalidades de imagen convencionales. En estos pacientes es menos probable que la causa de los síntomas sea un proceso tromboembólico.

En un gran grupo de pacientes con NPSLE, los marcadores que indican daño neuronal aumentaron notablemente en comparación con los pacientes con LES sin síntomas neuropsiquiátricos⁹⁸. Estos hallazgos concuerdan con estudios cuantitativos de neuroimagen,

que muestran la pérdida de tejido cerebral en el NPSLE difuso ^{201,207}. Además, se ha demostrado en seis pacientes que los marcadores de daño neural se normalizan en el LCR después del tratamiento con ciclofosfamida ⁹⁸.

Papel de los autoanticuerpos en el lupus neuropsiquiátrico.

Los anticuerpos juegan un papel crucial en la patogénesis del LES. Un estudio de Arbuckle y col. ²⁰⁸, describe el desarrollo secuencial de autoanticuerpos años antes de que el LES se vuelva clínicamente evidente.

Estos autores sugieren un modelo en el que hay al menos tres fases. La primera fase incluye a las personas asintomáticas sin autoanticuerpos con LES. En la segunda fase, definida como autoinmunidad benigna, hay cambios de laboratorio sin las manifestaciones clínicas correspondientes. Los anticuerpos antinucleares, anti-Ro (intracitoplasmáticos), anti-La (anticuerpos linfocito tóxicos) o aPL tienen mayor probabilidad de estar presentes durante esta fase. La tercera fase, definida como autoinmunidad patógena, se caracteriza por la presencia de los autoanticuerpos más ominosos de ADN anti-bicatenario (anti-dsDNA), anti-Sm (moléculas de ARN intranuclear) y anticuerpos antinucleares de ribonucleoproteína. Durante esta etapa aparecen signos y síntomas prominentes.

La mejor prueba de que los anticuerpos median en la patología es la transferencia de anticuerpos maternos que cruzan la placenta, causando lupus eritematoso neonatal.

Dado que signos y síntomas clínicos, como el deterioro cognitivo, son extremadamente difíciles de evaluar en los recién nacidos, se han realizado estudios de neuroimágenes y, de hecho, se han encontrado anormalidades similares a las observadas en adultos con NPSLE. Estas anormalidades a menudo se resuelven espontáneamente después de que los anticuerpos maternos desaparecen gradualmente de la circulación infantil. No se ha observado una correlación con los signos clínicos en LES neonatal ²⁰⁹.

En el NPSLE, se han observado asociaciones entre los síntomas neuropsiquiátricos y la presencia de anticuerpos aPL, así como con anticuerpos antiproteína P ribosomal ²¹⁰⁻²¹⁴; sin embargo, estos hallazgos se han refutado tan a menudo como se han confirmado y queda por establecer una correlación clara con los síntomas neuropsiquiátricos ^{190,208,215-216}.

También se han encontrado anticuerpos neuronales en pacientes con NPSLE que actúan contra el N-metil-D-aspartato (NMDA) receptor ²¹⁷. Se sabe que la activación de este receptor desempeña un papel importante en la memoria y la función cognitiva ²¹⁸.

Además de los anticuerpos anti-endoteliales ^{110,192,219}, los anticuerpos anticardiolipinas se han implicado en la activación de las células endoteliales ¹¹⁰.

También, se ha descubierto que los aPL están asociados con la epilepsia o convulsiones ²²⁰ así como con otras manifestaciones del SNC de anomalías de LES y MRI ^{214,221-222}.

Se ha reportado que los anticuerpos IgG e IgA (aCL) están asociadas con el deterioro de la función cognitiva en pacientes con LES ²²³⁻²²⁴.

Lai y Lan informaron la síntesis intratecal de anticuerpos aPL, lo que sugiere una asociación con la participación del SNC en un subconjunto de pacientes ²²⁵.

Otros autores también han propuesto efectos directos de los anticuerpos aPL en el tejido del SNC, posiblemente uniéndose a neuronas o células gliales e interrumpiendo su función ⁸⁰; sin embargo, estos hallazgos no fueron confirmados en otro estudio ²²⁶.

Las citocinas juegan un papel importante en la activación y el mantenimiento de la respuesta inmune ¹⁰⁰.

Se han encontrado niveles elevados de interferón alfa (IFN) alfa en pacientes con LES, y mostraron una asociación con episodios psicóticos en LES en un pequeño grupo de pacientes ⁹⁷. Estos hallazgos han sido confirmados recientemente por el hallazgo de una expresión notablemente mayor de genes activados por interferón (alfa, beta y gamma). Esta firma de expresión elevada se encuentra en el 80% de los pacientes con LES y parece estar relacionada

con las formas más graves de la enfermedad que involucran múltiples órganos, incluido el cerebro²²⁷.

Vallin *et al.*²²⁸ descubrieron que los complejos inmunes de ADN y de anticuerpos anti dsDNA, ambos circulantes en pacientes con LES, son capaces de inducir la producción de IFN alfa. Blanco *et al.*²²⁹ reportaron que el IFN alfa induce a las células B a diferenciarse en células dendríticas.

Las células dendríticas son células profesionales presentadoras de antígeno y estimulan las células T y B al presentar células apoptóticas circulantes y nucleosomas en el LES como antígenos para las células T; por lo tanto, a través de las células dendríticas, el IFN alfa mantiene la reacción inmune y provoca niveles elevados de complejos inmunes de ADN - anticuerpos anti-ADNs en el LES.

La activación del complemento también contribuye a la patogénesis de NPSLE, informes de histopatología cerebral mostraron que el hallazgo más común en pacientes con LESNP fue la microvasculopatía, que puede deberse a aPL y a la activación del complemento¹¹⁰.

Estudios previos sobre la histopatología del NPSLE informaron que generalmente se observaron microtrombos, microinfartos y microhemorragias en el cerebro^{169,230-231}.

Papel de la interleucina 6 en el compromiso neuropsiquiátrico del lupus.

La IL-6 es una de las principales interleucinas en el SNC, muchos de sus efectos son causados por trans-señalización, mientras que otros están mediados por el receptor de membrana, ambos pueden considerarse como un sistema único, integrado.

La relevancia de la trans-señalización *en vivo* en un número de patologías del sistema nervioso central y periférico, está ampliamente reconocida, y no sorprende que se propongan abordajes terapéuticos que apunten a contrarrestar los efectos de la IL-6, no sólo enfocándose en el receptor de membrana sino también en el complejo IL-6/sIL-6R^{190,232}.

Sin embargo, se debe recordar que la IL-6 tiene una función en el cerebro normal, y que la interferencia con esta podría tener implicancias significativas.

El nivel de IL-6 aumenta en SNC en presencia de neuroinflamación, como sucede en los cuadros infecciosos y en otras enfermedades del SNC.

Estudios han demostrado que la IL-6 se expresa y produce en el SNC durante la meningitis viral, en modelos murinos de encefalitis, y en el LCR de pacientes con infección viral aguda^{190,233}.

Los niveles en SNC y plasma de IL-6 aumentan también en pacientes que sufrieron traumatismo craneoencefálico (TCE)²³⁴.

La IL-6 es una citocina con un papel fundamental en la fisiopatología de otras patologías autoinmunitarias como la Artritis Reumatoides. Se encuentra abundantemente en el líquido sinovial y en el plasma de los pacientes con AR y sus niveles se han correlacionado con la actividad de la enfermedad y la destrucción articular²³⁵.

Como era de esperarse el nivel de IL-6 está regulado hacia arriba en varios modelos animales de daño cerebral, poniendo en evidencia una miríada de acciones, como lo sugieren estudios en ratones sin IL-6, “IL-6 KO mice” que muestran una respuesta inflamatoria comprometida, estrés oxidativo, alteración de la activación neuroglial, disminución del reclutamiento de linfocitos, enlentecimiento de la rapidez de recuperación y sanidad²³⁶⁻²³⁹.

Entre las citocinas informadas, se ha demostrado que IL-6 tiene la asociación positiva más fuerte con el NPSLE^{7,12,240-243}, además se ha reportado que el nivel de IL-6 en el LCR de NPSLE era elevado aún en ausencia de daño de la barrera hematoencefálica¹⁵.

Además, está reportado que la expresión de ARNm de IL-6 está elevada en el hipocampo y la corteza cerebral, lo que sugiere que la expresión de IL 6 se incrementa en todo el SNC en presencia de NPSLE^{8,18}.

Un estudio ¹⁷ exhaustivo de citocinas y quimiocinas informó recientemente que IL-6 e IL-8 estaban elevadas en NPSLE en comparación con pacientes con enfermedad no NPSLE y no autoinmunes. Este estudio también encontró que IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α e IFN- γ eran bajos en todos los grupos examinados. En otros informes, no se encontró asociación entre IL-2, IL-6, IL10, TNF- α e IFN γ con NPSLE.

Un estudio ¹⁶ reciente ha demostrado que la sensibilidad y la especificidad de CSF IL6 para el diagnóstico de psicosis de lupus fue de 87.5% y 92.3%, respectivamente, lo que indica que CSF IL-6 podría ser un marcador efectivo para el diagnóstico de psicosis de lupus.

La interleucina-6 (IL-6) es un mediador inflamatorio que contribuye a la patogénesis del NPSLE. Estudios recientes demostraron que la IL-6 aumenta en el LCR de pacientes con NPSLE, especialmente aquellos con síndrome confusional agudo ^{12,15,18,190,244} y es un marcador clínicamente útil para la psicosis lúpica (SL) ¹⁶.

Varios estudios han informado que los niveles de IL-6 aumentan en el LCR en pacientes con NPSLE ^{8,12,15,244}. Hirohata *et al.* (2009) ¹⁶, demostraron que la actividad de la IL-6 en LCR en pacientes con NPSLE, incluyendo NPSLE difuso y NPSLE focal, aumentó significativamente en comparación con los que no tenían NPSLE.

También mostraron que no existe una correlación significativa entre la actividad de IL-6 y la albúmina Q. Tryslerg *et al.*, ¹² midieron los niveles de IL-6 en el LCR de 14 pacientes con NPSLE (cuatro síndromes del cerebro orgánico (OBS), tres accidentes cerebrovasculares, dos mielitis transversas, una meningitis, un trastorno del movimiento) y los compararon con pacientes que no tenían NPSLE.

Encontraron un aumento en 10 veces de IL-6 en pacientes con NPSLE, especialmente en los cuatro pacientes con OBS, que consistieron principalmente en NPSLE difuso con Síndrome Confusional Agudo.

Katsumata *et al.* ²⁴⁴ dividieron los pacientes con NPSLE en pacientes con estado confusional agudo (SCA, por sus siglas en inglés) y pacientes sin SCA (incluyendo NPSLE difuso no-SCA y NPSLE focal), y midieron los niveles de IL-6 en el LCR de cada grupo. Demostraron que los niveles de IL-6 eran significativamente más altos en los SCA que en los no-SCA.

Con respecto a la fuente de IL-6 en el LCR de pacientes con NPSLE, estudios sugieren que la elevación de la IL-6 en el LCR en pacientes con NPSLE parecería ser el resultado de la síntesis intratecal de IL-6, porque en el hipocampo de pacientes con NPSLE difuso se constata aumento de la expresión del ARNm de IL-6 ⁸.

Sistema del complemento, inmunocomplejos y lupus neuropsiquiátrico.

El sistema del complemento juega un papel importante en la inducción de la lisis en las células objetivo, la opsonización (recubrimiento) de las células objetivo y en la atracción de fagocitos. Puede reaccionar directamente con ciertos microorganismos o actuar junto con anticuerpos para mejorar la fagocitosis.

La disminución del nivel del complemento se asocia con una mayor actividad de la enfermedad renal y hematológica en pacientes con LES. Ho *et al.* ²⁴⁵ también encontraron una disminución en el anti-dsDNA antes de los brotes de LES, con una disminución frecuente durante las recaídas, lo que sugiere un depósito en el tejido posiblemente junto con el complemento ^{8,246}.

Pickering y Walport ²⁴⁷ revisaron los efectos de deficiencias genéticas raras en el complemento C1q que causa LES, así como el LES que causa la activación y el consumo de C1q, y también el hecho de que los autoanticuerpos contra C1q se encuentran comúnmente en el LES. En base a estas observaciones, los autores sugirieron que el complemento juega un papel beneficioso en el LES.

Las observaciones en lupus neonatal han identificado que los anticuerpos maternos pueden inducir las anormalidades típicas de meningitis reactiva. El mecanismo por el cual los anticuerpos median este fenómeno es desconocido ²⁰⁹.

Hay que suponer que de alguna manera el BHE se ve afectado por la activación de las células endoteliales. Posteriormente, los anticuerpos pasan el BHE y conducen al daño cerebral ya sea al unirse a los receptores de la superficie celular y posteriormente afectar la función celular o al inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Alternativamente, el depósito del complejo inmune puede conducir a la alteración del BHE; de hecho, se ha encontrado un depósito de inmunocomplejos en el plexo coroideo ²⁴⁵.

El plexo coroideo tiene capilares fenestrados en analogía a un glomérulo; sin embargo, las uniones estrechas en la microvasculatura cerebral, entre las células endoteliales como parte de la BHE, son una característica única y hacen improbable que los complejos inmunes puedan quedar atrapados allí ¹¹⁰.

La vasculitis verdadera, caracterizada por la infiltración de la pared del vaso por células inflamatorias, se encuentra en la autopsia en solo el 10% de los pacientes con NPSLE, mientras que la vasculopatía de los vasos pequeños (sin infiltración por células inflamatorias) es el hallazgo más común en NPSLE ^{86,108,110}.

Además, el espectro de síntomas de NPSLE no es reproducido por ninguna de las otras vasculitis. La activación del endotelio es posiblemente suficiente para permitir el paso de anticuerpos a través del BHE, mientras que las células inflamatorias solo pasan en algunos casos ¹¹⁰.

Recientemente, Cohen et al., ²⁴⁸ informaron que la vasculopatía difusa y los microtrombos, que se asociaron con depósitos de C4d y C5b-9, se observaron únicamente en los cerebros de pacientes con NPSLE. Este estudio sugirió que la activación de la vía clásica del complemento juega un papel importante en la patogénesis del NPSLE.

En varios estudios en patologías inmunomediadas se midieron las concentraciones en LCR de C3 y C4 para evaluar el papel del sistema del complemento, aunque, la medición de las concentraciones de C3 y C4 solo en el LCR no es suficiente para detectar la producción intratecal de complemento en el SNC ²⁴⁹.

Aunque los componentes del complemento son producidos localmente por células residentes en el cerebro, la síntesis de complemento en el cerebro es baja o indetectable en condiciones de salud normales, por lo tanto, el daño en la BHE permitiría la entrada de complemento desde la circulación sistémica resultando en altas concentraciones de complemento en el LCR ²⁵⁰⁻²⁵¹.

Estudios realizados sugieren que el cálculo de un índice (concentración del complemento en LCR \times albúmina sérica / concentración sérica de complemento \times albúmina en LCR) es un medio útil para detectar la síntesis intratecal de proteínas del complemento en el LCR en diversos trastornos neuropsiquiátricos ^{252,253}.

En particular, en pacientes con NPSLE, se han reportado valores medios elevados del índice C3 y C4. Sin embargo, el papel de la activación del complemento en la patogénesis de NPSLE sigue sin estar claro ²⁵⁴.

La macroglobulina alfa 2 (α 2MG) es una glucoproteína grande que se encuentra en el suero con un peso molecular de 718, que inhibe muchas proteasas, incluidas la tripsina, la trombina y la colagenasa. La α 2MG se sintetiza principalmente por el hígado, y se ha informado que el cociente de concentración sérica/LCR (Q α 2MG) es un marcador útil para evaluar la función de la BHE ²⁵⁵⁻²⁵⁷.

Aunque el Q α 2MG es mucho menos común que el Q albúmina, Schliep *et al.*, ²⁵⁵ informaron una elevación marcada de los niveles de α 2MG en LCR (100 veces el nivel normal) en pacientes en etapa aguda de meningitis purulenta y metástasis espinales, que se corresponde con disrupción de la BHE según lo evaluado por técnicas de electroforesis de disco.

Hirohata *et al.*, (1992) ²⁵⁶, mostraron que el Q α 2MG se correlacionó significativamente con el Q albúmina en pacientes con enfermedades neurológicas no inflamatorias (controles sanos, espondilosis espinal, enfermedad cerebrovascular, enfermedades degenerativas) así como con enfermedades neurológicas inflamatorias (esclerosis múltiple, meningoencefalitis infecciosa). Aunque no hubo diferencias significativas en la proporción de Q α 2MG/Q albúmina entre varias enfermedades neurológicas, la proporción de Q α 2MG/Q albúmina disminuyó significativamente en pacientes con meningoencefalitis infecciosa cuando se recuperaron después del tratamiento.

Kanoh y Ohtani ²⁵⁷⁻²⁵⁸ informaron que los niveles en LCR de α 2MG y Q α 2MG en pacientes con meningitis viral, meningitis micótica y meningitis bacteriana fueron significativamente elevados en comparación con los controles sanos y que no se observó una elevación significativa de Q albúmina en pacientes con meningitis viral, meningitis micótica y meningitis bacteriana en comparación con controles sanos.

Generalidades del manejo terapéutico del lupus neuropsiquiátrico.

Los pacientes con NPSLE con manifestaciones más graves, ya sean difusas o focales, generalmente requieren dosis altas de corticosteroides.

Los pacientes con síntomas refractarios o progresivos se benefician de la metilprednisolona por pulso intravenoso o la terapia citotóxica³⁸.

En pacientes con anticuerpos aPL y manifestaciones secundarias a trombosis, los fármacos antiplaquetarios y la anticoagulación parecen beneficiosos ^{99,259}. Una encuesta internacional confirmó que esta es una práctica común entre 59 centros de LES ²⁶⁰.

Las dificultades comunes son: evaluar si la psicosis se basa en los efectos secundarios de los esteroides o en la actividad del LES; evaluar si la disfunción cognitiva y el síndrome cerebral orgánico son el resultado de una actividad previa o aguda de la enfermedad; y evaluar

si los síntomas de NP se deben a infartos relacionados con APS o se basan en otros fenómenos autoinmunes ⁹³⁻⁹⁴.

Con el advenimiento de las técnicas de imagen avanzadas, se han logrado algunos avances para llenar estos obstáculos. El tratamiento experimental de NPSLE incluye dosis altas de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre ²⁶¹⁻²⁶³.

La anticoagulación está indicada en el APS para prevenir eventos trombóticos y los corticosteroides pueden usarse para disminuir la inflamación y reducir la respuesta inmune. Los agentes inmunosupresores disminuyen las respuestas de las células T y B y disminuyen los niveles de anticuerpos ¹⁰⁰.

Existe evidencia de que, con la reducción de la mortalidad, la morbilidad aumenta debido a los efectos negativos a largo plazo del tratamiento ²⁶⁴.

El tratamiento implica el manejo de las comorbilidades que contribuyen al evento neuropsiquiátrico, el uso de terapias sintomáticas e intervenciones más específicas con anticoagulación o agentes inmunosupresores, dependiendo del mecanismo inmunopatogénico primario.

Aunque el pronóstico es variable, los estudios sugieren un resultado más favorable para las manifestaciones primarias de NPSLE en comparación con los eventos neuropsiquiátricos atribuibles a causas no LES ²⁶⁵.

Hermosillo et al. ²⁶²⁻²⁶³ proponen un sistema de tratamiento sintomático e inmunomodulador de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES que incluye el tratamiento de causas secundarias, como las drogas, infecciones, problemas metabólicos relacionados con disfunción renal o hepática y alteraciones electrolíticas.

Así para las convulsiones, propone terapia antiepiléptica (sintomático) y considerar corticoides (inmunomodulador); para el delirio no propone terapia sintomática específica, pero si tratamiento efectivo de la enfermedad extra-neurológica (inmunomodulador); en casos de

psicosis propone medicación antipsicótica (sintomático) y tratamiento efectivo de la enfermedad extra-neurológica (inmunomodulador).

Ante un compromiso cerebrovascular, anticoagulación o antiagregantes plaquetarios en casos seleccionados (sintomático) y altas dosis de corticoides o agentes citotóxicos o una combinación de ambos (inmunomodulador); para el accidente cerebrovascular propone anticoagulación o antiagregantes plaquetarios (sintomático) y terapia efectiva de la enfermedad extra-neurológica (inmunomodulador).

En casos de mielitis transversa no plantea terapia sintomática específica, pero si altas dosis de corticoides generalmente en combinación con citotóxicos (inmunomodulador); para la disfunción cognitiva no plantea terapia sintomática específica, pero si terapia efectiva de la enfermedad extra-neurológica (inmunomodulador).

En cuadros de ansiedad y depresión propone psicoterapia, terapia conductual cognitiva, terapia de soporte, retroalimentación biológica, control del dolor, antidepresivos y ansiolíticos (sintomático) y terapia efectiva de la enfermedad extra-neurológica (inmunomodulador).

Para la meningitis aséptica inducida por drogas plantea retirar y evitar las drogas causantes (sintomático) y no propone terapia inmune específica, aunque considera el uso de corticoides (inmunomodulador); para las cefaleas propone antimigrañosos, antiagregantes plaquetarios (sintomático) y terapia efectiva de la enfermedad extra-neurológica (inmunomodulador).

Finalmente, para los trastornos del movimiento propone antagonistas dopaminérgicos (sintomático) y corticoides con anticoagulación en caso de relacionarse a anticuerpos antifosfolipídicos (inmunomodulador).

Materiales y Métodos

1. Diseño

En este estudio se aplicó un diseño observacional, prospectivo, longitudinal, con componente analítico, de casos incidentes y controles emparejados por criterios de representatividad y homogeneidad.

1.1. Muestreo

El muestreo realizado para este estudio fue de tipo no probabilístico, según criterio. Se enrolaron los casos incidentes, consecutivos asistidos en dos Centros Hospitalarios participantes, en el periodo de estudio, que reunieron los criterios de inclusión y que aceptaron participar, firmando el consentimiento informado. Por cada caso se tomaron dos sujetos controles, uno con diagnóstico de LES sin compromiso neuropsiquiátrico y uno sano. Ninguno presentó criterios de exclusión, fueron representativos del caso, con características homogéneas (edad, sexo).

Los profesionales que realizaron las historias clínicas y los métodos auxiliares del diagnóstico estuvieron ciegos a los grupos de estudio.

1.2. Sujetos de estudio

1.2.1. Población enfocada

Se buscó estudiar adultos con diagnóstico de NPSLE (actual o remoto), adultos con LES sin compromiso neuropsiquiátrico y adultos sanos, de ambos sexos.

1.2.2. Población accesible

La población accesible estuvo constituida por personas atendidas en el Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (HC – FCM – UNA), San Lorenzo, y/o en el Hospital Nacional de Itauguá del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (HNI – MSP y BS), Itauguá, que reunieron criterios diagnósticos de NPSLE (actual o remoto), LES sin compromiso neuropsiquiátrico y personas sanas (que consultaron

para controles médicos de rutina) durante el periodo de estudio y que aceptaron participar del mismo.

1.2.3. Marco temporal

El presente estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido entre el mes de noviembre 2018 y el mes de septiembre de 2019.

1.2.4. Criterios de inclusión

1.2.4.1. Pacientes adultos, de ambos sexos, atendidos en los Centros Hospitalarios participantes durante el periodo de estudio, con criterios diagnósticos para NPSLE según el ACR – 1999⁴ (ver **Figura 1**, p 1)

1.2.4.2. Pacientes adultos, de ambos sexos, atendidos en los Centros Hospitalarios participantes durante el periodo del estudio, con diagnóstico de LES según criterios diagnósticos EULAR/ACR 2019⁴⁵ (ver **Tabla 1**, p 8) sin compromiso neuropsiquiátrico emparejados por criterios de representatividad y homogeneidad a los casos.

1.2.4.3. Personas adultas sanas, de ambos sexos, atendidos en los Centros Hospitalarios participantes durante el periodo del estudio, que acudieron para controles médicos rutinarios, emparejados por criterios de representatividad y homogeneidad a los casos.

1.2.5. Criterios de exclusión

1.2.5.1. Pacientes con patologías infecciosas del SNC.

1.2.5.2. Pacientes con otras patologías autoinmunes del SNC.

1.2.5.3. Pacientes sin resultados de medición de IL-6 por cualquier causa.

1.2.5.4. Personas que no consintieron en participar del estudio.

1.2.6. Reclutamiento de datos

1.2.6.1. **Enrolamiento:** durante el periodo del estudio, se enrolaron 9 **casos incidentes consecutivos** con NPSLE en el HC – FCM – UNA, y 1 **caso** en el HNI – MSP y BS, que cumplieron los criterios de inclusión, no presentaron criterios de exclusión y

accedieron a participar del estudio, firmando el consentimiento informado. En 2018, con los siguientes códigos-paciente: NPSLE-637^c, NPSLE-202^a y, en 2019, con los siguientes códigos-paciente: NPSLE-949^c, NPSLE-224^c, NPSLE-202^c, NPSLE-755^a, NPSLE-907^a, NPSLE-566^c, NPSLE-476^a y NPSLE-025^a. Además, se enrolaron 5 **controles emparejados concurrentes**, con LES sin compromiso NP, con los siguientes códigos-paciente: LES-474, LES-390, LES-399, LES-775, y LES-505, y 5 **controles emparejados concurrentes** sanos, con los siguientes códigos-paciente: CS-692, CS-570, CS-862, CS-094, y CS-188, todos con cuadros no consideradas criterios de exclusión y que aceptaron participar del estudio firmando el consentimiento informado. Se les explicó las veces necesarias, lo concerniente al estudio y a su participación en el mismo. Todos completaron una ficha de enrolamiento al estudio (para registro de información pertinente para el seguimiento), a más del consentimiento informado. El médico residente de guardia realizó la Historia Clínica pertinente en el Servicio Hospitalario al que acudieron todos estos pacientes; con posterioridad, se transcribieron los datos relevantes del diagnóstico y evolución a la planilla del estudio correspondiente “Historia Clínica del Estudio”, donde quedaron registrados para su posterior análisis. Así mismo se realizaron los procedimientos diagnósticos y terapéuticos indicados a su condición clínica. La codificación asignada a cada paciente enrolado lo identificó a lo largo del estudio.

- 1.2.6.1.1. **Codificación aplicada:** En la planilla de Historia Clínica quedó registrado el código de enrolamiento que identifica al paciente como caso o control. Código: NPSLE- tres últimos números de la cédula de identidad policial, para los casos; código LES-3 últimos números de cédula de identidad policial, para los controles con LES sin compromiso NP y CS-3 últimos números de cédula policial para los controles sanos. Además, a los casos se les asignó un subcódigo “a” o “c” adosado al código

(en formato superíndice), según el cuadro de NPSLE fuere agudo o crónico (punto de corte 6 meses antes del enrolamiento el último mencionado).

1.2.6.2. Asignación a los grupos de estudio:

1.2.6.2.1. **Casos:** fueron asignados a este grupo en 2018, 2 casos y en 2019, 8 casos. Se pretendió que la información resultante de este grupo permitiera evaluar la relación de la presencia de NPSLE y del pronóstico de la enfermedad con los niveles séricos de IL-6 en los sujetos del estudio.

1.2.6.2.2. **Grupo control 1:** fueron asignados a este grupo 5 pacientes lúpicos sin compromiso neuropsiquiátrico, emparejados a los casos por criterios de representatividad y homogeneidad. Se buscó que la información resultante de este grupo permitiera comparar los niveles séricos de IL-6 entre grupos del estudio y con los indicadores pronósticos en esta población.

1.2.6.2.3. **Grupo Control 2:** fueron asignados a este grupo 5 personas sanas emparejadas a los casos por criterios de representatividad y homogeneidad. Se pretendió que la información resultante de este grupo permitiera comparar los niveles séricos de IL-6 entre grupos del estudio.

1.2.6.3. **Seguimiento:** al Alta hospitalaria, se hizo el seguimiento con periodicidad quincenal para evaluar mortalidad y discapacidad laboral autoreportada a los 30 días de modo a medir las variables propias del pronóstico.

1.3. Variables del estudio

1.3.1. Variables independientes

1.3.1.1. IL-6 en plasma:

1.3.1.1.1. **Positividad de la IL-6:** rango de referencia normal en plasma para adultos de 0 a 5 pg/mL²⁶⁶. Niveles altos (positivo): pacientes con resultados superiores 5 pg/mL.

Niveles bajos (negativo): pacientes con resultados iguales o inferiores a 5 pg/mL.

Variable cualitativa, dicotómica (positivo – negativo).

1.3.1.1.2. **Valor absoluto de IL-6**: medición cuantitativa de IL-6, en picogramos por mililitro de plasma, en los pacientes con resultados positivos (superiores a 5 pg/ml)²⁶⁶.

Variable cuantitativa continua (pg/mL).

1.3.2. Variables dependientes

1.3.2.1. **NPSLE**: compromiso neurológico en los pacientes con LES, variable cualitativa dicotómica (presencia Vs ausencia). Según lo establecido por el ACR – 1999 ⁴ (ver **Figura 1**, p 1), las 19 manifestaciones neurológicas de NPSLE se agrupan en 3 categorías, síndromes psiquiátricos (incluye ansiedad, trastornos del humor y psicosis), síndromes del SNC y síndromes del sistema nervioso periférico (SNP). En este estudio se aplicó la rigurosidad de los criterios diagnósticos según agrupación hecha por Ainiala et al ⁸⁵: se excluyeron los síndromes sin evidencia de daño neuronal (dolor de cabeza, disfunción cognitiva leve y trastornos leves del estado de ánimo y ansiedad), así como la polineuropatía sin confirmación electrofisiológica y por How et al ²¹: el diagnóstico de NPSLE se estableció con la presencia de 1 criterio mayor o con la presencia de 1 criterio menor asociado a anormalidad en el EEG, RMN encefálica, LCR o el angiograma (si fuere pertinente). **Criterios diagnósticos aplicados al estudio:**

Criterios Mayores: Neurológicos: Convulsiones – Focalidad (déficit motor o sensitivo: hemiparesias, toque de par craneal, trastorno de la marcha o el movimiento, mielitis transversa, neuropatía focal, periférica o craneana) – Trastornos generalizados (alteración de la conciencia, encefalomiелitis, síndrome cerebral orgánico).

Psiquiátricos: Psicosis (depresión clínica endógena – desorden afectivo cíclico – desórdenes esquizofreniformes) – Síndrome cerebral orgánico. **Criterios Menores:**

Neurológicos: Parestesias sin hallazgos objetivos – Torpeza sin hallazgos objetivos –

Cefalea (de cualquier tipo, persistente) – Pseudopapiledema e Hipertensión intracraneana benigna. Psiquiátricos (no asociados a otros signos neurológicos o psiquiátricos): Cambios de humor – Desórdenes cognitivos– Ansiedad severa u otras psiconeurosis – Trastornos conductuales.

1.3.2.2. **Hallazgos en la MRI:** variable cualitativa dicotómica (positiva Vs negativa).

Siempre que se pudo se priorizó la MRI ya que es más sensible que la TAC y puede revelar anomalías que reflejan NPSLE focal ^{152,180}. La MRI es más sensible para detectar anomalías de la sustancia blanca (se valoraron según escala de Fazekas *et al* ²⁶⁷) en particular en FLAIR, estas lesiones se han reportado en el 54 – 81% de los pacientes con NPSLE y en 15 – 50% de los pacientes con LES sin compromiso NP ^{166,173}, lesiones de sustancia blanca periventricular o hiperintensidades en pacientes NPSLE. Pérdida de mayor volumen del cuerpo caloso cerebral y dilatación periventricular en comparación con personas sanas ¹⁷¹⁻¹⁷². Atrofia cerebral, es la anomalía más comúnmente observada en pacientes con LES de larga duración, con historia de isquemia cerebral y déficit cognitivo (8,7 a 32%) ¹⁷¹⁻¹⁷². Múltiples infartos pequeños de la sustancia gris cortical o profunda como múltiples lesiones hiperintensas en T2 y en las imágenes en FLAIR ¹⁷¹⁻¹⁷². Patrón de infartos de grandes vasos: en los pacientes con afectación neurológica focal predominan las lesiones en sustancia blanca periventricular y subcortical, por lo general en la distribución de un vaso sanguíneo cerebral importante. En pacientes con LES se reportaron lesiones en sustancia blanca hasta en un 70%, distribuidas en ambos hemisferios cerebrales ¹⁷¹⁻¹⁷².

1.3.2.3. **Hallazgos en el EEG:** la literatura reporta que aproximadamente un 80% de los

pacientes con LES activo en SNC tendrán un EEG anormal ¹⁰². Variable cualitativa dicotómica (positivo Vs negativo). Patrones: actividad de onda lenta difusa es el patrón más típicamente asociado con encefalopatía y cambios de actividad que se pueden

observar en pacientes con convulsiones o problemas neurológicos focales. La especificidad del EEG no es tan alta como su sensibilidad, se han reportado EEG anormales en pacientes con alteraciones neurológicas con o sin LES del SNC y en pacientes con lesiones activas e inactivas.

1.3.2.4. **Criterios pronósticos del LES (y del NPSLE):** se midieron como criterios pronósticos: 1.) los establecidos por (SLICC/ACR-DI)⁶⁷, considerando los criterios para NPSLE, y, además: 2.) los establecidos por SLEDAI-2K⁵⁹, 3.) los establecidos por la escala HAQ-versión española, 4.) mortalidad a los 30 días del diagnóstico del NPSLE o de la inclusión al estudio según se trate de casos o controles, respectivamente, y 5.) discapacidad laboral autoreportada a los 30 días del diagnóstico del NPSLE o de la inclusión al estudio según se trate de casos o controles, respectivamente.

1.3.2.4.1. Índice de daño para LES (SLICC/ACR-DI)^{67,268} para NPSLE (ver Tabla 2, p 12) para evitar confusión con inflamación activa y daño orgánico, cada indicador debe estar presente al menos por 6 meses para ser considerado como daño. Variable cualitativa ordinal (de cero a 6 puntos de daño creciente).

1.3.2.4.2. Índice de actividad del LES, se aplicó el Calculador gratuito disponible en la web: SLEDAI-2K (ver Cuestionario SLEDAI-2K, en Anexos, p 113). Variable cualitativa ordinal.

1.3.2.4.3. Mortalidad: número de muertes en la población de estudio, se registró a partir del diagnóstico de NPSLE y hasta los 30 días posteriores al mismo en los casos y 30 días después de la inclusión al estudio en los controles. Variable cualitativa dicotómica (presente Vs ausente).

1.3.2.4.4. Discapacidad laboral autoreportada: se registró a partir del diagnóstico de NPSLE y hasta los 30 días posteriores al mismo: abandono laboral, baja laboral por ausentismo, retiro voluntario, pensión por discapacidad, cambio en el patrón laboral

(tiempo completo/tiempo parcial o restricción de actividades/ajuste de asignaciones laborales). Variable cualitativa dicotómica (presente Vs ausente).

1.3.2.4.5. Discapacidad según escala HAQ – versión española²⁷² (ver Cuestionario HAQ- versión española en Anexos, p 118). Variable cualitativa ordinal (de cero, ausencia de discapacidad a 3, discapacidad importante).

1.4. Instrumentos de trabajo

1.4.1. Instrumentos de recogida de datos:

1.4.1.1. **Historia Clínica del Estudio (HC):** documento producto de la entrevista personal del investigador asignado con el paciente, levantado dentro de las 48 horas siguientes a la admisión hospitalaria, donde se deja constancia explícita de: Filiación (información sociodemográfica y para futuro contacto), Motivo de consulta, Antecedente de la Enfermedad Actual, Antecedentes Remotos de la Enfermedad Actual, Antecedentes Patológicos Personales (especial referencia a las características del LES: edad del paciente al diagnóstico de LES [definida como la fecha en la que reunió los criterios diagnósticos para LES], criterios diagnósticos de LES al momento del debut, duración de la enfermedad en la primera internación, compromisos acumulados del LES, perfil de autoanticuerpos, tratamientos recibidos, presencia de factores de riesgo cardiovasculares, entre otros), Antecedentes Patológicos Familiares (factores de riesgo cardiovasculares, patologías autoinmunes), Interrogatorio Funcional por aparatos y sistemas, Examen físico por aparatos y sistemas, Registro de los principales Análisis de Laboratorio Clínico realizados al paciente, Diagnósticos de ingreso (incluyendo los criterios diagnósticos de LES, según EULAR/ACR 2019⁴⁵ y NPSLE, según ACR – 1999⁴) que reunía el paciente.

1.4.1.2. **Planillas:**

- 1.4.1.2.1. **Grupos de Estudio:** en todas las planillas los pacientes del estudio (casos y controles) fueron identificados con el mismo código aplicado en su HC, además, se asignó un subcódigo según el paciente reuniese o no criterios diagnósticos de NPSLE agudo o crónico (“a” o “c” como superíndices adosados a los tres últimos números de la cédula de identidad policial).
- 1.4.1.2.2. **Registro de hallazgos en la MRI atribuibles al NPSLE:** en esta planilla se registraron los informes de los estudios realizados (mismo profesional informó todos los estudios). Lesiones de sustancia blanca se valoraron según escala de Fazekas *et al*²⁶⁷ (ver **Tabla 8** en Anexos, p 115).
- 1.4.1.2.3. **Registro de hallazgos en el EEG, atribuibles al NPSLE:** en esta planilla se registraron los informes de los estudios realizados (mismo profesional informó todos los estudios).
- 1.1.1.1.1. **Registro del Seguimiento para los criterios pronósticos:** en esta planilla se registró la ocurrencia o no de mortalidad y discapacidad laboral autoreportada a 30 días del diagnóstico o inclusión al estudio según se tratase de casos o controles, respectivamente.
- 1.1.1.1.2. **Registro de Resultados de la medición de IL-6 en plasma:** se asignaron subcódigos según el paciente registró o no niveles positivos de IL-6 en y según el nivel de IL-6 en picogramos/mL en plasma.
- 1.1.1.2. **Cuestionarios:**
- 1.1.1.2.1. **SLEDAI-2K** (ver **Anexos**, p113), actualizado en el 2000⁵⁹, se aplicó esta versión en el estudio porque fue desarrollada como una modificación de SLEDAI para incluir la enfermedad activa y persistente en aquellos descriptores que anteriormente solo habían considerado casos nuevos o recurrentes, el registro incluyó la información clínica de los 30 días previos al cálculo. Con el mismo se puntuó la enfermedad activa

persistente en alopecia, úlceras de membrana mucosa, erupción cutánea y proteinuria, a más de otros indicadores. El cuestionario se realizó dentro de los 10 días de enrolado el paciente. Interpretación: la actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4), mientras que la actividad moderada fluctúa entre 4 y 8 y una actividad severa o grave o un brote siempre mostrará uno de los parámetros de valor igual a 8. Uno o más signos dentro de los acápites mayores, esto es 8, sitúa la enfermedad en un grado de severidad o brote, en tanto que 1 de 5 le cataloga como menor-moderada. Este cuestionario SLEDAI-2K fue **validado** contra el SLEDAI original como predictor de mortalidad y como una medida de la actividad global de la enfermedad

- 1.1.1.2.2. **HADS** (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión ²⁷³, Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS, por sus siglas en inglés; ver **Anexos**, p114), para diagnóstico de depresión; además de la evaluación por el especialista psiquiatra, dentro de los 10 días del cuadro agudo de NPSLE o de la inclusión al estudio, en los demás participantes, se aplicó la **Escala HADS**, conformada por 14 ítems, creada por Zigmond A.S. y Snaith R.P. (1983) y que permite detectar trastornos de ansiedad y depresión en un medio hospitalario no psiquiátrico o en medios de atención primaria. El contenido de la escala HAD está referido a los aspectos psicológicos de la ansiedad y depresión. La exclusión de síntomas somáticos (insomnio, fatiga, pérdida de apetito, etc.) es especialmente interesante y evita equívocos de atribución cuando se aplica a individuos con algún tipo de enfermedad. La escala HAD está estructurada como una escala de tipo Likert que va de 0 a 3, en donde los pacientes tienen que describir los sentimientos que han experimentado durante la última semana. Esta breve escala consta de dos subescalas de 7 ítems intercalados. La subescala de depresión está centrada en el concepto de anhedonia como síntoma nuclear de este cuadro clínico y

que diferencia primordialmente la ansiedad de la depresión. Interpretación: tanto para la puntuación de ansiedad como de depresión se considera de cero a siete normal, de ocho a diez dudoso, y de once o más problema clínico. La escala original ha sido adaptada y validada en diversas poblaciones y culturas, mostrando una sensibilidad y especificidad útil en la discriminación de ansiedad y depresión.

1.1.1.2.3. **SLICC/ACR-DI** (ver **Anexos**, p116), para evitar confusión con inflamación activa y daño orgánico, cada indicador debe estar presente al menos por 6 meses para ser considerado como daño. Interpretación: de cero a 6 puntos de daño creciente. Componentes: Deterioro cognitivo (déficit de memoria, dificultad para calcular, pobre concentración, dificultad en lenguaje oral o escrito, bajo nivel de rendimiento) o psicosis mayor = 1 punto. Convulsiones que requieran terapia por 6 meses = 1 punto. Antecedente de Accidente cerebrovascular = 1 punto o 2 puntos, si tiene más de un evento. Neuropatía periférica o de par craneal (excluyendo el óptico) = 1 punto. Mielitis transversa = 1 punto.

1.1.1.2.4. **HAQ-versión española** (ver **Anexos**, p118), se aplicó a la inclusión del paciente al estudio, de la siguiente forma: primero: En cada una de las 8 áreas (vestirse y asearse, levantarse, comer, ...) del cuestionario el encuestado escogió la puntuación más alta de los 2 o 3 ítems que la componen, por lo que se obtienen 8 puntuaciones. Así, los 20 ítems iniciales quedan reducidos a 8. La referencia para adjudicar una puntuación en esta escala es como sigue: Sin dificultad = 0 puntos; con alguna dificultad = 1 punto; con mucha dificultad = 2 puntos; incapaz de hacerlo = 3 puntos. En todas las áreas en que se obtenga una puntuación de [2] o [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras. Pero si algún área se obtiene una puntuación, de [0] o [1], se deberá corregir la puntuación si el encuestado contestó que precisaba de la ayuda de otra persona o de algún utensilio para realizar cualquiera de

las actividades incluidas en dicha área –basta con que sólo sea una–. En ese caso la puntuación inicial del área de [0] o [1] se convierte en [2], pero nunca en [3]. Segundo: Mirar las preguntas correctoras. Se evitó que las personas se confunden en este punto al ayudarles a comprender el significado de las preguntas correctoras. Su finalidad es evitar puntuaciones demasiado bajas que se producen si el encuestado responde que hace sus actividades sin dificultad [0] o con alguna dificultad [1], pero reconoce que precisa ayuda de otra persona o algún tipo de utensilio o ayuda técnica para realizar esas mismas actividades. Tercero: calcular la media. Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas: a) vestirse, b) levantarse, c) comer, ... h) otras actividades. Esa será la puntuación final del cuestionario de capacidad funcional HAQ. Interpretación: La puntuación del HAQ puede ser 0 puntos= no discapacidad, menos de 20 puntos= discapacidad leve, entre 20 y 40 puntos= discapacidad moderada y más de 40 puntos= dependiente de terceros (máxima incapacidad). En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen dicha área. Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta la suma de las 7 u 6 áreas restantes se dividiría por 7 u 6, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre cero y tres [0-3]. Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas carece de validez.

1.2. Mediciones

1.2.1. Dosaje de IL-6 en plasma:

1.2.1.1. **Técnica:** la muestra de sangre se tomó con técnica estándar de punción venosa periférica dentro de las primeras 72 horas de inicio de los signos y síntomas del cuadro de NPSLE agudo, o al enrolamiento en los pacientes con NPSLE antiguo y en los controles, y siempre que se pudo, antes de iniciar tratamiento inmunosupresor nuevo (diferente al que trae el paciente del ambulatorio), si este estuviere indicado. Para dosaje

de IL-6 en una muestra de suero (mínimo 5 cc) utilizando un tubo separador de suero se permitió que las muestras coagulen durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de centrifugar durante 15 minutos a 1000 x g. Se retiró el suero, se preparó el alícuota y almaceno a ≤ -20 °C; para dosaje de IL-6 en una muestra de plasma, se recolectó plasma usando EDTA o heparina como anticoagulante, se centrifugó durante 15 minutos a 1000 x g dentro de los 30 minutos de la recolección, se preparó el alícuota y almacenó a ≤ -20 ° C. Cada muestra fue debidamente identificada con el código asignado al paciente desde la Historia Clínica y con los subcódigos pertinentes. Los niveles de IL-6 de las muestras se midieron por método Magnetic Luminex[®] Assay (multiplexed sandwich ELISAs)²⁶⁹, de Sistemas R&D y son kits de perfiles multianalíticos basados en perlas de poliestireno para detectar analitos de proteínas en fluidos biológicos. Los kits utilizan poliestireno codificado por color o micropartículas super-paramagnéticas recubiertas con anticuerpos que reconocen los analitos objetivo-específicos. Las diferentes perlas específicas de analito se mezclan y se incuban con la muestra. Los analitos capturados se detectan posteriormente utilizando un cóctel de anticuerpos de detección biotinilados específicos para cada analito (sistema estandarizado para testigo de las muestras a analizar) y un conjugado de estreptavidina-ficoeritrina otorgando muy buena especificidad al método. Los pares de diluyentes y anticuerpos utilizados en los ensayos de detección y rendimiento Luminex se desarrollan y prueban cuidadosamente para garantizar una detección óptima de analitos. Las muestras se analizaron en Laboratorios Curie[®], dentro de las normas de rigor técnico pertinentes a esta investigación clínica.

2. Tamaño de la muestra

Se aplicó la fórmula de Fisterra²⁷⁰ (calculador gratuito en la web, producto de Elsevier) de cálculo de tamaño muestral para la comparación de dos medias de variables cuantitativas, ver

Figura 3 (en Anexos, p115). El tipo de prueba seleccionado fue unilateral, con nivel de confianza $(1-\alpha)$ de 95%, un poder estadístico de 80%, una precisión (d) de 2 y una varianza (S^2) de la variable cuantitativa del grupo control del estudio de Horai *et al* (2010)¹⁹ de valor 10. El cálculo del tamaño muestral dio una $n= 31$ pacientes en el grupo casos. Se consideró, además, el tamaño muestral para una proporción esperada de pérdidas (R) de 1%, por lo cual, el tamaño muestral ajustado a pérdidas dio una $n= 31$ pacientes en el grupo casos.

3. Análisis y gestión de datos

La carga, edición y análisis de los datos se realizó en planillas electrónicas Excel[®]. Las técnicas estadísticas fueron descriptivas, asumiendo los testeos correspondientes al tipo de distribución para cada indicador. Las variables categóricas se describieron en porcentajes y las variables numéricas a través de la media y el desvío estándar. Se aplicaron métodos no paramétricos debido al tamaño muestral pequeño por no cumplirse la normalidad. Se planteó, para evaluar la relación entre las variables numéricas (valor de IL-6 en plasma, puntaje en la escala SLEDAI-2K) y la variable binaria (presencia/ausencia de NPSLE) independientes, la comparación a través de la prueba de Wilcoxon y la representación de los resultados a partir de un gráfico tipo Boxplot. Por otro lado, para comparar las variables categóricas entre grupos, la prueba Chi-cuadrado y la representación de los resultados a partir de un diagrama de barras. Todos los valores de $p < 0,05$ se aceptaron como estadísticamente significativos.

4. Normas éticas

El presente protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Bioética de la FCM, UNA y fue aprobado (ver Anexos, p 119) en noviembre de 2018, lo que determinó un periodo de reclutamiento de sólo 10 meses hasta septiembre de 2019.

El mismo se diseñó respetando las normativas del Tratado de Helsinki²⁷¹ para estudios con poblaciones humanas.

Además, se respetaron en este estudio los principios bioéticos de justicia, igualdad, autonomía, beneficencia y no maleficencia. De justicia, haciendo uso racional de los recursos disponibles que permita el ejercicio pleno del derecho a la salud de los participantes del estudio, asegurando los cuidados necesarios con base en la dignidad de la persona. De igualdad, considerando que todos los pacientes atendidos en los diferentes Servicios del Hospital de Clínicas y del Hospital Nacional de Itauguá, durante el periodo de estudio tuvieron la misma oportunidad de participar del estudio, los únicos requisitos fueron cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. De autonomía, dado que se explicó al paciente la libertad de participar o no del estudio, así como de retirarse del mismo en cualquier momento que considere oportuno. De beneficencia, ya que los investigadores estuvieron comprometidos en todo momento en velar por el bienestar de los participantes del estudio. De no maleficencia, considerando que no se sometió a ningún paciente a un estudio invasivo que implique riesgo innecesario para la salud.

Los costos de los métodos auxiliares del diagnóstico, específicamente las neuroimágenes, fueron cubiertos por el centro asistencial al que acudió el paciente.

Los costos de medición de IL-6 fueron cubiertos por el Proyecto de Enfermedades Sistémicas de la Maestría en Enfermedades Autoinmunes.

Se dispuso de un consentimiento informado para los pacientes antes de enrolarlos a los grupos de estudio (ver Anexos: **Consentimiento informado**, p120), así como de una Hoja informativa para el participante del estudio (ver Anexos, p121) que el investigador principal, personalmente leyó y ayudó a comprender a cada participante.

En todo el proceso del estudio se guardó la confidencialidad de los pacientes, asignándoles un código identificador.

Resultados

Para este estudio se reclutaron pacientes adultos de ambos sexos, atendidos en los dos centros hospitalarios participantes, que reunían criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. Los pacientes asignados como controles cumplieron el requisito de emparejamiento por representatividad y homogeneidad.

En cuanto a las características sociodemográficas y clínicas resalta que durante el periodo de estudio (diez meses), la población de mismo quedó constituida por 10 casos y 10 controles. Participaron del estudio 16 mujeres (80% de la población de estudio) y 4 hombres jóvenes, el valor de la media de edad fue de $29,05 \pm 11,34$ años (mediana 24,5 años), el 80% de estado civil soltero, procedente en su mayoría del área metropolitana (60%, n=12 personas) o Gran Asunción*, con una mediana para tiempo de estudios cursados de 13 años.

Los grupos de estudio quedaron constituidos en casos (n=10 pacientes), controles con lupus, pero sin compromiso neuropsiquiátrico (n= 5 pacientes) y controles sanos (n=5 participantes).

De la información recabada en las historias clínicas de los participantes resalta, en los antecedentes patológicos personales, que el 60% (n= 6) de los pacientes con NPSLE presentó algún factor de riesgo cardiovascular, el 60% (n=3) de los pacientes con LES sin compromiso neuropsiquiátrico tenía carga familiar de riesgo cardiovascular y en el grupo control sano, en antecedentes patológicos familiares, el 100% (n=5 personas) tenían carga familiar de riesgo cardiovascular.

Otro dato llamativo fue que el nivel de actividad física reportado por los participantes del estudio fue muy bajo, el 95% (n=19 personas) era sedentario, solo uno (perteneciente al grupo

*Gran Asunción: Asunción, Capiatá, Fernando de la Mora, Lambaré, Limpio, Luque, Mariano Roque Alonso, Ñemby, San Antonio, San Lorenzo y Villa Elisa.

control “sanos”), reportó actividad física regular. El resumen de las características sociodemográficas y clínicas a la inclusión al estudio, rescatadas del historial clínico de los participantes para valorar criterios de homogeneidad de los casos y controles, pueden verse en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de los participantes del estudio				
Característica	Población del Estudio	Pacientes con NPSLE (n=10)	Pacientes con LES sin NP (n=5)	Controles sanos (n=5)
Mujeres/hombres (número)	<u>16/4</u>	8/2	4/1	4/1
Edad (años)	<u>24,5</u>	28,5	21	23
Estado civil soltero (%)	<u>80</u>	80	80	80
Procedencia área metropolitana (%)	<u>60</u>	70	20	80
Escolaridad (años)	<u>13</u>	12,5	13	15
FRVC (%)	35	<u>60</u>	20	0
Carga familiar de RCV (%)	<u>60</u>	40	60	100
Pariente de 1^{ro} o 2^{do} grado con EAI (%)	5	10	0	0
Consumo de tabaco (%)	15	40	0	0
Consumo de alcohol (%)	35	30	20	60
Consumo de drogas recreativas (%)	5	10	0	0
Actividad física regular (%)	<u>5</u>	0	20	0

Si no se indica lo contrario, los resultados se expresan con la mediana. NPSLE: lupus neuropsiquiátrico. LES: lupus eritematoso sistémico. NP: compromiso neuropsiquiátrico. FRVC: factor de riesgo cardiovascular. RCV: riesgo cardiovascular. EAI: enfermedad autoinmune.

Con relación a las características diagnósticas y de clasificación todos los pacientes con LES y neurolupus tuvieron ANA positivo.

Los pacientes con neurolupus estaban en rango de actividad grave o brote de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K con una mediana de puntuación de **16,5 puntos**) y un índice de daño del LES (excluyendo a los que debutaron con NPSLE) con una mediana para la puntuación según escala SLICC/ACR-DI de **3 puntos**, ambos considerados factores de riesgo para el desarrollo de compromiso neurológico en el LES.

Considerando el tipo de presentación clínica del NPSLE en este estudio, el **50%** (n= 5 pacientes) presentó compromiso neuropsiquiátrico focal y difuso, el **40%** (n= 4 pacientes) de los pacientes presentó exclusivamente compromiso neuropsiquiátrico difuso y el **10%** (n= 1 paciente) restante presentó compromiso focal exclusivo.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas registradas por orden de frecuencia fueron, **depresión mayor (40%, n=4 pacientes)**, psicosis (30%, n=3 pacientes), convulsiones (30%,

n=3 pacientes), neuropatía periférica (30%, n=3 pacientes), vasculitis del sistema nervioso central con accidente cerebrovascular isquémico (10%, n=1 paciente) y mielitis (10%, n=1 paciente). El 50% (n=5) de los pacientes presentó más de un compromiso neuropsiquiátrico (uno presentó incluso 3: depresión mayor, vasculitis del SNC y ACV isquémico).

En la evaluación psiquiátrica 40% (n=4) de los pacientes de este grupo tuvo diagnóstico de depresión mayor (dos de ellas con ideas de autoeliminación) y 30% (n=3) de los pacientes tuvo diagnóstico de psicosis (episodios maniacos), estos diagnósticos fueron realizados por especialistas Psiquiatras de los Servicios donde estuvieron internados los pacientes y todos recibieron tratamiento multidisciplinario.

Por otro lado, desde el diagnóstico de LES hasta la inclusión al estudio, los pacientes de este grupo que no debutaron con NPSLE (60%, n=6 pacientes) presentaron compromiso de otros órganos y sistemas (además del neuropsiquiátrico) entre ellos, nefritis lúpica (biopsia positiva), enfermedad pulmonar intersticial, síndrome antifosfolípido, pericarditis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome seco, serositis y úlceras digitales por lo cual, el 100% (n=10 pacientes) recibió tratamiento con corticoides e inmunosupresores.

Lo cual explica lo ya mencionado de que los pacientes con NPSLE estudiados reunían criterios de daño crónico secundario al LES (SLICC/ACR-DI, con una mediana de puntuación de 3) y estaban en rango de actividad grave (o brote de actividad de la enfermedad) con una mediana para la puntuación en la escala SLEDAI-2K de 16,5 puntos.

Mientras que los pacientes con lupus sin compromiso neuropsiquiátricos incluidos en este estudio tuvieron una puntuación mediana en la escala de SLEDAI-2K de 8 puntos y una puntuación mediana en la escala de SLICC/ACR-DI de 1 punto. Todos los pacientes de este grupo (n= 5) reportaron manifestaciones poliarticulares, seguida en frecuencia por anemia hemolítica autoinmune (n=3 pacientes) y nefritis lúpica con biopsia positiva (n=3 pacientes).

El detalle individualizado de las características diagnósticas de los casos y controles pueden verificarse en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Casos y Controles. Características diagnósticas y de clasificación						
Código	Edad (años)	Sexo	Título del ANA	SLEDAI -2K (puntaje)	SLICC/ACR (puntaje)	Manifestación clínica
NPSLE-755 ^a	20	F	1:1280	28	2	Psicosis (NPSLE difuso)
NPSLE-476 ^a	19	M	1:160	17	0	Psicosis + mielitis (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-202 ^a	26	F	1:2560	26	7	Vasculitis SNC + ACVi + Depresión M (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-025 ^a	20	F	1:160	22	2	Depresión mayor (NPSLE difuso)
NPSLE-907 ^a	50	F	1:10240	16	2	Mononeuritis + Depresión mayor (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-224 ^c	36	F	1:1280	2	4	Polineuropatía axonal + depresión mayor (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-637 ^c	43	M	1:1280	8	1	Convulsiones + psicosis (NPSLE difuso)
NPSLE-949 ^c	31	F	1:1280	2	1	Convulsiones (NPSLE difuso)
NPSLE-202 ^c	18	F	1:80	26	1	Convulsiones (NPSLE difuso)
NPSLE-566 ^c	42	F	1:1280	12	3	Mononeuropatía múltiple (NPSLE focal)
LES-474	21	F	1:2560	5	1	Poliarticular + anemia hemolítica
LES-390	18	M	1:160	20	1	Poliarticular + anemia hemolítica + nefritis + hepatitis autoinmune
LES-399	26	F	1:5120	18	1	Poliarticular + anemia hemolítica + intersticiopatía pulmonar + nefritis
LES-775	21	F	1:320	8	3	Poliarticular + intersticiopatía pulmonar + nefritis + epiescleritis
LES-505	49	F	1:1280	5	5	Poliarticular + cutáneo + miocarditis + nefritis
CS-692	21	F	-	-	-	Ninguna
CS-570	31	M	-	-	-	Ninguna
CS-862	23	F	-	-	-	Ninguna
CS-094	23	F	-	-	-	Ninguna
CS-188	53	F	-	-	-	Ninguna

SLEDAI-2K: Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico, actualizado en el 2000. SLICC/ACR-DI: índice de daño para el LES de las Clínicas Colaborativas Internacionales. Codificaciones: Casos: NPSLE-3 últimos números de documento de identidad: lupus neuropsiquiátrico. Subcodificación: ^a: NPSLE actual. ^c: NPSLE crónico. LES-3 últimos números de documento de identidad: controles lúpicos. CS-3 últimos números de documento de identidad: controles sanos. F: femenino. M: masculino. SNC: sistema nervioso central. ACVi: accidente cerebrovascular isquémico. Depresión M: depresión mayor.

Con relación a las principales mediciones realizadas en el estudio, resalta que de los 10 casos de neurolupus incluidos, 4 pacientes jóvenes debutaron con compromiso NP (en la evaluación diagnóstica por clínicos con experiencia, estos cuadros fueron atribuidos al LES),

el resto presentó el compromiso neuropsiquiátrico en los primeros años después del diagnóstico de LES (mediana con **lapso de 5,5 meses**).

El 50% (n=5) de los pacientes de este grupo registró consumo de los componentes C3 y C4 del complemento sérico; 30% (n=3) de los pacientes tuvo indicación de punción lumbar y el análisis citoquímico/infectológico del líquido cefalorraquídeo no mostró alteraciones.

La IL-6 no fue detectada en el plasma de los pacientes con LES sin compromiso neuropsiquiátrico, en los controles sanos ni en los pacientes con NPSLE a excepción de una paciente con NPSLE difuso y focal (depresión mayor, vasculitis del SNC y ACV isquémico) que registró valores de 1,16 pg/ml, aunque este valor se considera negativo (rango de referencia en adultos sanos: 0 – 5 pg/ml), es decir todos los resultados fueron negativos para IL-6 en plasma.

Los pacientes que presentaron convulsiones como compromiso neurológico del LES (30%, n=3 pacientes) tuvieron registros electroencefalográficos con patrón paroxístico anormal al momento del evento y requirieron terapia anticonvulsiva por más de 6 meses. En la actualidad ninguno de estos pacientes reportó seguir con tratamiento anticonvulsivante. Los pacientes con psicosis (n=3) no registraron patrones anormales en el EEG.

Al aplicar la escala para pacientes hospitalizados HADS, para valorar criterios de depresión y ansiedad y considerándose “problema clínico presente” puntuaciones superiores a 7, el **40%** (n=4) de los pacientes de este grupo tuvo una puntuación en depresión de 21 puntos y **30%** (n=3) de los pacientes tuvo una puntuación de ansiedad superior a 7 puntos, estos diagnósticos fueron corroborados por especialistas psiquiatras de los Servicios donde estuvieron internados los pacientes.

El compromiso neuropsiquiátrico condicionó discapacidad moderada en el 50% de los pacientes con neurolupus según medición por escala de discapacidad HAQ-versión española (con resultados entre 20 y 40 puntos). Al realizar el seguimiento por 30 días luego del

diagnóstico del NPSLE, para valorar el pronóstico, no se registraron óbitos, aunque sí, el 40% (n= 4 pacientes) reportó discapacidad laboral a los 30 días del alta hospitalaria.

Aunque no se realizó el análisis comparativo ni el de predicción estadística para poder responder a todos los objetivos del estudio por no haberse alcanzado el tamaño de la muestra necesario (31 pacientes con neurolupus), cabe destacar algunas observaciones en los resultados de las variables medidas en los grupos del estudio por lo que el detalle individualizado de las mediciones realizadas en los pacientes del estudio se muestra en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Principales mediciones en los casos y controles							
Código	LES previo (meses)	C3 y C4	IL-6 (pg/ml)	EEG	HADS (puntos) A/D	HAQ (puntos)	RMN / TAC / EMG
NPSLE-755 ^a	40	<u>C</u>	<0,5	N	6/21	0	RMN: s/p
NPSLE-202 ^a	13	<u>C</u>	1,16	N	21/6	36	RMN: Vasculitis + ACV isquémico TC der.
NPSLE-025 ^a	56	<u>C</u>	<0,5	N	21/6	0	TAC simple: s/p
NPSLE-907 ^a	5	<u>C</u>	<0,5	N	21/4	30	EMG: Mononeuritis MI derecho
NPSLE-224 ^c	17	N	<0,5	N	21/5	38	EMG: polineuropatía axonal
NPSLE-637 ^c	6	N	<0,5	PPA	6/12	1	TAC: s/p
NPSLE-476 ^a	<u>0</u>	<u>C</u>	<0,5	N	6/18	28	RMN: Mielitis lúpica
NPSLE-949 ^c	<u>0</u>	N	<0,5	PPA	6/5	14	TAC: s/p
NPSLE-202 ^c	<u>0</u>	N	<0,5	PPA	6/8	4	TAC: s/p
NPSLE-566 ^c	<u>0</u>	N	<0,5	N	7/6	32	EMG: mononeuropatía múltiple
LES-474	12	N	<0,5	N/A	4/3	0	N/A
LES-390	54	N	<0,5	N/A	4/7	0	N/A
LES399	20	N	<0,5	N/A	2/7	0	N/A
LES-775	48	C	<0,5	N/A	3/5	0	N/A
LES-505	47	N	<0,5	N/A	7/1	0	N/A
CS-692	0	N/A	<0,5	N/A	0/3	0	N/A
CS-570	0	N/A	<0,5	N/A	0/3	0	N/A
CS-862	0	N/A	<0,5	N/A	0/3	0	N/A
CS-094	0	N/A	<0,5	N/A	0/4	0	N/A
CS-188	0	N/A	<0,5	N/A	5/4	0	N/A

LES previo: en casos= meses antes del NPSLE; en controles LES= meses antes de inclusión a estudio. EEG: electroencefalograma. HADS: Escala hospitalaria para Depresión y Ansiedad. D/A: puntaje en ansiedad y depresión. HAQ: Cuestionario de evaluación de salud, versión española. RMN: resonancia magnética nuclear. TAC: tomografía axial computarizada. EMG: electromiografía. NPSLE: lupus neuropsiquiátrico. Codificaciones: casos: NPSLE-3 últimos números de cédula de identidad; Subcodificación: ^a: NPSLE agudo, ^c: NPSLE crónico; controles: LES-3 últimos números de cédula de identidad: lúpicos sin compromiso neuropsiquiátrico. CS-3 últimos números de cédula de identidad: controles sanos. C3 y C4: proteínas del complemento sérico. ACV: accidente cerebrovascular. TC der: tálamo-capsular derecho. MI: miembro inferior. C: consumidas. N: normal. PPA: patrón paroxístico anormal. N/A: no aplica.

Se objetivó que un 20% (n=2) de los pacientes con NPSLE tenía alteraciones a la resonancia magnética nuclear (MRI). Una joven de 26 años que presentó al año y ocho meses del diagnóstico de LES, cuadro NPSLE con depresión mayor, vasculitis del SNC y accidente cerebrovascular isquémico (en el territorio de la arteria cerebral media derecha), además puntuó 3 en la escala de Fazekas por presentar lesiones periventriculares que se extienden hacia la sustancia blanca profunda, ver foto de estudio de MRI en la **Figura 4**.



Figura 4. Imágenes de RMN de caso NPSLE-202^a del estudio, con NPSLE focal y difuso: Depresión mayor, vasculitis del SNC y ACV isquémico territorio arteria cerebral media derecha.

Otro joven de 19 años debutó con NPSLE con psicosis y mielitis, requirió tratamiento con inmunoglobulina humana a más de los pulsos de corticoides, en la **Figura 5** puede verse el aumento de la señal centro medular cervical, visible principalmente a nivel de la transición bulbomedular, hasta la altura de C2-C3 y con compromiso más tenue y parcheado a nivel de C4-C5 y C6-C7.



Figura 5. Imágenes de RMN de caso NPSLE-476^a del estudio con NPSLE focal y difuso: mielitis y psicosis

Discusión

En este estudio se aplicaron los criterios diagnósticos del ACR-1999 para atribuir el compromiso neuropsiquiátrico de los pacientes al LES, con la salvedad de que, considerando lo reportado por Ainiola *et al* (2001) ⁸⁵ en su estudio de validación transversal, quienes demostraron que los criterios ACR de 1999 tenían una especificidad de solo 46% para el diagnóstico de NPSLE y que, la exclusión de los síndromes sin evidencia de daño neuronal (dolor de cabeza, disfunción cognitiva leve y trastornos leves del estado de ánimo y ansiedad), así como la polineuropatía sin confirmación electrofisiológica, redujeron a la mitad la frecuencia del diagnóstico de NPSLE y aumentaron la especificidad de los criterios ACR de 1999 al 91%, en este estudio no se incluyeron los casos sin evidencia de daño neuronal ni las polineuropatías sin confirmación por electromiografía, lográndose reclutar con estas consideraciones, 10 casos en el periodo de estudio.

Otra consideración importante en relación al diagnóstico del NPSLE, es que en este estudio, se aplicó la rigurosidad de los criterios diagnósticos según agrupación hecha por How *et al* (1985) ²¹ por tanto, en los 10 pacientes incluidos (se especifica entre paréntesis el criterio diagnóstico mayor, según How ²¹ que reunieron los casos de este estudio) el diagnóstico de NPSLE se estableció con la presencia de 1 criterio mayor, neurológicos: convulsiones (3 pacientes) – focalidad: déficit motor o sensitivo: hemiparesias (1 paciente, motora), toque de par craneal, trastorno de la marcha o el movimiento, mielitis (1 paciente), neuropatía focal, periférica (3 pacientes) o craneana – trastornos generalizados (alteración de la conciencia, encefalomiелitis, síndrome cerebral orgánico) o psiquiátrico: psicosis (3 pacientes): depresión clínica endógena (4 pacientes) – desorden afectivo cíclico – desórdenes esquizofreniformes – síndrome cerebral orgánico, o con la presencia de 1 criterio menor: neurológicos: parestesias sin hallazgos objetivos – torpeza sin hallazgos objetivos – cefalea (de cualquier tipo, persistente) – pseudopapiledema e hipertensión intracraneana benigna o psiquiátricos (no

asociados a otros signos neurológicos o psiquiátricos): cambios de humor – desórdenes cognitivos– ansiedad severa u otras psiconeurosis – trastornos conductuales, asociado a anormalidad en el EEG, RMI encefálica, LCR o el angiograma (si fuere pertinente). Es decir, de los 10 pacientes incluidos en este estudio el 100% reunió al menos 1 criterio mayor, según lo publicado por *How et al*, (como se especifica más adelante, algunos de estos pacientes presentaron más de un compromiso de NPSLE).

Bertsias (2010) ⁷⁷, en su publicación sobre las recomendaciones EULAR para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico con manifestaciones neuropsiquiátricas desde el informe del grupo de trabajo del comité permanente EULAR para asuntos clínicos, resaltó que el compromiso neuropsiquiátrico puede preceder, coincidir o seguir al diagnóstico de LES y, de los 10 casos de NPSLE incluidos en el presente estudio, cuatro pacientes jóvenes debutaron con compromiso neuropsiquiátrico (en la evaluación diagnóstica por clínicos con experiencia, estos cuadros fueron atribuidos al LES), el resto de los pacientes de este estudio presentó el compromiso neuropsiquiátrico en los primeros años (mediana con lapso de 5,5 meses) después del diagnóstico de LES de manera similar a lo reportado por Bertsias *et al*, quienes registraron 50 – 60% de los compromisos neuropsiquiátricos en el primer año después del diagnóstico del LES en su cohorte de pacientes publicada.

Los factores de riesgo que se han encontrado asociados a la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES, según Bertsias y Boumpas (2010) ^{77,274}, son principalmente tres e incluyen en primer lugar, la actividad sistémica del LES, daño de órgano (sin incluir SNC) con índices de severidad elevados, actividad serológica y tratamiento con altas dosis de esteroides; en segundo lugar, la presencia previa o concurrente de eventos neuropsiquiátricos, y en tercer lugar, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, anti-2 glucoproteína o anticoagulante lúpico) persistentemente positivos.

La mayoría de estos factores también se registraron en los pacientes con LES del estudio que en su evolución, presentaron NPSLE como se explica más adelante al describir los toques de órganos y sistemas de estos pacientes. Cabe mencionar aquí que los pacientes al momento de presentar el compromiso neuropsiquiátrico tuvieron actividad del LES en rango de enfermedad grave/brote de actividad y un índice de daño moderado según escalas de valoración aplicadas, además todos estaban recibiendo esteroides a dosis $\geq 7,5$ mg/k prednisona.

Latinoamérica, por su parte, aún se encuentra en la realización de estudios que le permitan caracterizar epidemiológicamente a la población que padece lupus, y grupos como el Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus (GLADEL) ⁴³ encabezan estas publicaciones; en una de ellas reportaron las diferencias étnicas de acuerdo con el órgano comprometido. Específicamente, el compromiso del SNC se presentó más en pacientes de raza mestiza, diferencias que se atribuyeron a variables socioeconómicas y a cuidado médico. En este estudio se enrolaron pacientes en dos centros de referencia en Salud Pública en el Paraguay como lo son el Hospital de Clínicas y el Hospital Nacional, con el propósito de que, al ir aumentando el tamaño de la muestra, se puedan también evaluar estas variables.

Considerando la forma de presentación clínica, el NPSLE puede manifestarse como un cuadro neurológico focal o con compromiso psiquiátrico o neuropsicológico difusos, siguiendo lo enunciado por Jeltsch-David y Müller (2014) ¹ en su artículo de revisión, se señala entre paréntesis la frecuencia de los casos de este estudio según formas de presentación clínica, primero manifestaciones neurológicas focales: enfermedad cerebrovascular (1 paciente), mielopatía (1 paciente), neuropatías periféricas (3 pacientes) y trastorno del movimiento (ningún paciente en este estudio), y las manifestaciones psiquiátricas o neuropsicológicas difusas: trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, 3 pacientes), convulsiones (3 pacientes), ansiedad (3 pacientes), psicosis (3 pacientes), disfunción cognitiva, estado de confusión agudo y dolor de cabeza (ningún paciente en este estudio). En este estudio, el 50%

de los pacientes presentó compromiso NPSLE difuso, el 40% presentó compromiso NPSLE focal y difuso y el 10% restante presentó compromiso NPSLE focal.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas registradas en los pacientes de este estudio por orden de frecuencia fueron, depresión mayor (40%), psicosis, convulsiones y neuropatía periférica (30%), vasculitis del sistema nervioso central con accidente cerebrovascular isquémico y mielitis (10%), el 50% de los pacientes presentó más de un compromiso neuropsiquiátrico.

Debido a que el compromiso neurológico en el LES comprende las diversas manifestaciones psiquiátricas y neurológicas que se desarrollan secundarias al daño del sistema nervioso central y/o periférico (para evitar confusión entre inflamación activa y daño orgánico, cada indicador debió estar presente al menos por 6 meses para ser considerado como daño), su importancia clínica radica en el impacto no solo en la mortalidad y en la calidad de vida como se discutirá más adelante, sino como señalaron Appenzeller *et al* (2007)¹⁵⁶, también en otros indicadores pronósticos como son los puntajes de severidad y de daño orgánico, esto pudo observarse en los pacientes del presente estudio que no debutaron con NPSLE (60%), ya que presentaron compromiso de otros órganos y sistemas (además del neuropsiquiátrico) entre ellos, nefritis lúpica (biopsia positiva), enfermedad pulmonar intersticial, síndrome antifosfolípido, hipertensión pulmonar, pericarditis, alopecia cicatricial crónica, compromiso poliarticular, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome seco, serositis, vasculitis y úlceras digitales (todos estos diagnósticos realizados por reumatólogos de experiencia clínica) por lo cual, el 100% de los pacientes recibió tratamiento con corticoides e inmunosupresores con el consecuente aumento de la morbilidad.

Si bien no pudo determinarse el grado estadístico de relación por el bajo nivel de reclutamiento alcanzado en el periodo de este estudio, no obstante ejemplifica las morbilidad del LES en estos pacientes con NPSLE que reunían criterios de daño crónico secundario al

LES según puntuación alcanzada (mediana de 3) en el índice de daño SLICC/ACR-DI, desarrollado precisamente, para cuantificar el daño que se ha producido desde el inicio del lupus, éste índice ha demostrado ser una medida válida para el daño y, además, se correlaciona con la mortalidad.

El compromiso neuropsiquiátrico suele ocurrir en el contexto de actividad generalizada de la enfermedad según Bertias *et al* (2010) ²⁷⁴ quienes lo corroboraron en el 40 a 50% de los casos de su cohorte publicada. En el presente estudio se aplicó el Calculador gratuito disponible en la web: SLEDAI-2K, actualizado por Gladman *et al* (2000) ⁵⁹, porque esta versión fue desarrollada como una modificación del SLEDAI para incluir la enfermedad activa y persistente en aquellos descriptores que anteriormente solo habían considerado casos nuevos o recurrentes, el registro incluyó la información clínica de los 30 días previos al cálculo. Con el mismo se puntuó la enfermedad activa persistente en alopecia, úlceras de membrana mucosa, erupción cutánea y proteinuria, a más de otros indicadores. El cuestionario se realizó dentro de los 10 días de enrolado el paciente y dio una puntuación (mediana 16,5 puntos) que ubica a los pacientes en rango de actividad grave (o brote de actividad de la enfermedad). Este cuestionario SLEDAI-2K fue validado, además contra el SLEDAI original como predictor de mortalidad y no sólo como una medida de la actividad global de la enfermedad.

Aunque no existe un estándar de oro de diagnóstico para el lupus del SNC, Trysberg *et al* (2000) ¹², entre otros investigadores en este campo, recomendaron una amplia selección de pruebas no invasivas como la resonancia magnética nuclear, el electroencefalograma sueño-vigilia, la electromiografía (EMG), las pruebas neuropsicológicas (HADS para depresión/ansiedad), como valiosas en la evaluación y monitoreo de los pacientes individuales, por lo cual, todos estos métodos auxiliares del diagnóstico fueron aplicados a los pacientes en el presente estudio.

La MRI puede ser útil para detectar lesiones causadas por NPSLE, sin embargo, como lo señalaron Iikuni *et al* (2006) ¹¹, no hay hallazgos específicos de MRI atribuibles al NPSLE y aunque los pacientes pueden ser sintomáticos, no todos mostraron una anomalía en la MRI como reportaron McCune *et al* (1988) ¹³⁴, pese a que el tamaño de la muestra de este estudio no permite sacar conclusiones, el 20% (n= 2) de los pacientes con NPSLE presentaron lesiones atribuibles a esta complicación en la MRI, 30% (n=3 pacientes) en el EEG y 30% (n=3 pacientes) en la EMG en cuanto a las pruebas psicométricas la escala de HADS detectó depresión en un 40% (n=4) de los pacientes del estudio, diagnósticos que fueron corroborados por especialistas psiquiatras de reconocida experiencia.

Los pacientes con LES, incluyendo a los de este estudio, pueden presentar una amplia gama de características clínicas neuropsiquiátricas y los mecanismos patogénicos precisos de estas manifestaciones siguen siendo objeto de intensas investigaciones, pero tanto los autoanticuerpos y la disfunción neural mediada por citocinas, como la angiopatía intracraneal y la coagulopatía han sido todos implicados ⁹².

En este contexto se buscó caracterizar la relación entre los niveles plasmáticos de IL-6 y el diagnóstico del NPSLE con sus diversas manifestaciones clínicas. Siguiendo las investigaciones de Trysberg *et al* (2000) ¹², quienes encontraron niveles altos de IL-6 no solo en LCR sino también en plasma de pacientes con NPSLE, si bien con el método de determinación de IL-6 aplicado por estos autores, (cultivos líneas celulares, subclón B9) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sus cohortes de pacientes con NPSLE y pacientes lúpicos sin compromiso neuropsiquiátrico. En el presente trabajo de Tesis, se determinó el valor de la IL-6 en plasma con una técnica diferente a la empleada por Trysberg *et al*, utilizando la técnica por Magnetic Luminex[®] Assay (ELISA - ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas multiplexado) ²⁶⁹, de Sistemas R&D para evaluar esta relación.

Con este método de detección aplicado, la IL-6 no fue detectada en el plasma de los pacientes con LES sin compromiso neuropsiquiátrico, en los controles sanos ni en los pacientes con NPSLE, a excepción de una paciente con NPSLE difuso y focal (depresión mayor, vasculitis del SNC y ACV isquémico) que registró valor de 1,16 pg/ml, aunque el valor se considera negativo (rango de referencia en adultos sanos: 0 – 5 pg/ml), es decir todos los resultados fueron negativos para IL-6 en plasma.

Por otro lado, Díaz-Cortés *et al* (2015)⁹², en su artículo de revisión resaltó que el NPSLE se asocia a gran morbilidad (inmunosupresión, discapacidad y deterioro de calidad de vida) y mortalidad por lo que el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son esenciales para el apropiado manejo de la enfermedad.

En este estudio el compromiso neuropsiquiátrico condicionó discapacidad moderada, detectada por la escala HAQ-versión española a la inclusión al estudio en el 50% de los pacientes y por discapacidad laboral autoreportada en 40% de los pacientes con NPSLE, al realizar el seguimiento a 30 días.

Una limitación importante del presente estudio fue el bajo número de casos reclutados en los dos centros hospitalarios participantes en el periodo del estudio, lo que impidió el análisis de asociación y el alcanzar significancia estadística, por lo que se planifica aumentar el tamaño de la muestra hasta alcanzar el número necesario y repetir las mediciones de IL-6 en plasma y agregar la determinación en líquido cefalorraquídeo, a fines comparativos.

Criterios de validación

En el presente estudio, se consideró el hecho de que uno de los desafíos de la clasificación tan completa de los eventos neuropsiquiátricos del ACR-1999, fue determinar la atribución del compromiso neuropsiquiátrico al LES o a otras causas y que, para abordar esto, las Clínicas Colaboradoras Internacionales en Lupus Sistémico desarrollaron reglas para uso en estudios prospectivos de enfermedad neuropsiquiátrica en la cohorte de inicio de SLICC, al ser el diseño de este estudio prospectivo y de corte longitudinal con seguimiento a 30 días de los casos se decidió como criterios de validación, adoptar estas reglas en la consideración diagnóstica a la inclusión de los casos al estudio.

Los factores considerados incluyeron:

1. el intervalo entre el diagnóstico de LES y el inicio de los eventos neuropsiquiátricos (es decir, cuanto más largo sea el intervalo entre el evento neuropsiquiátrico y el diagnóstico de LES, menor será la probabilidad de causalidad),
2. factores concurrentes no LES (es decir, identificación de causas potenciales o factores contribuyentes para cada síndrome neuropsiquiátrico en el glosario que acompaña a las definiciones de casos ACR) y
3. la alta frecuencia de algunos eventos de neuropsiquiátricos en la población general ⁸⁵ (es decir, haciendo imposible atribuir correctamente estos eventos).

Por lo tanto, siguiendo a Ainiola *et al* (2001) ⁸⁵ en su estudio de la validez de los nuevos criterios del ACR para los síndromes de NPSLE (una evaluación basada en la población), los dolores de cabeza aislados, ansiedad, depresión leve (incluidos los trastornos del estado de ánimo que no cumplen los criterios para "episodios similares a - episodios depresivos mayores"), deterioro cognitivo leve (déficits en menos de 3 de los 8 dominios cognitivos específicos) y polineuropatía sin confirmación electrofisiológica no fueron atribuidos a LES.

Conclusión

En este trabajo de Tesis, en concordancia con lo reportado por Trysberg ¹² no se encontró un aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 según la técnica de determinación de ELISA – ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas multiplexado de los sistemas de R&D®.

Se logró conseguir incluir al estudio solamente pacientes que cumplieron las reglas de las SLICC ⁸⁵ referentes a los criterios de inclusión de pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica atribuibles al LES para uso en estudios prospectivos y que además, reunieran al menos un criterio diagnóstico mayor de los establecidos por How *et al* ²¹, optimizando así la precisión diagnóstica de los casos de estudio pero, debido a esto, se logró reclutar sólo 10 pacientes no alcanzando en el periodo de estudio (10 meses) el tamaño muestral necesario para los análisis de comparación y asociación de las medias de las variables del estudio.

Los casos reportados en este estudio tuvieron con mayor frecuencia presentaciones clínicas de depresión mayor (incluso con ideas de auto daño), seguida por psicosis, convulsiones, neuropatía periférica y por último accidente cerebrovascular o mielitis.

Considerando que al menos cinco millones de personas en todo el mundo tienen algún tipo de LES, y que se estima que hasta el 75% de estos pacientes experimentarán manifestaciones neuropsiquiátricas en algún momento de la enfermedad ¹, no sorprende que la afectación neuropsiquiátrica represente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el LES y, además esta complicación es sin duda el aspecto menos conocido de la enfermedad ⁹², por esto se recomienda que las pruebas clínicas, serológicas y de neuroimagen deban interpretarse en combinación para diagnosticar correctamente o excluir al NPSLE de forma individual en el paciente ¹².

La evaluación apropiada y la clasificación precisa de las manifestaciones neuropsiquiátricas son también aspectos importantes del tratamiento y la investigación en

NPSLE, hecho que da relevancia a los logros alcanzados con este trabajo de investigación en estos aspectos.

Sin embargo, la patogénesis multifactorial del NPSLE y su fenotipo polimórfico continúa complicando considerablemente la identificación de biomarcadores pertinentes, la investigación de nuevas terapias y la implementación de tratamientos bien establecidos ¹. Por lo tanto, se necesitan esfuerzos sustanciales para aumentar nuestra comprensión y, en última instancia, mejorar la gestión del NPSLE, a fines prácticos, será necesario planifica aumentar el tamaño de la muestra en este trabajo de investigación hasta alcanzar el valor requerido y repetir las mediciones de IL-6 en plasma agregando la determinación en líquido cefalorraquídeo, a fines comparativos.

Además, se puede plantear la hipótesis de que los exámenes repetidos de neuroimagen y la evaluación serológica de seguimiento (para diferenciar las etapas activas y crónicas de la enfermedad, o la reversibilidad de las lesiones o manifestaciones) contribuirán considerablemente al proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento ¹. Sin restar relevancia a la necesidad del desarrollo continuo de técnicas de imagen, así como de pruebas de laboratorio y psicológicas, que pueden identificar y evaluar biomarcadores clave para informar el diagnóstico y el tratamiento ¹².

Bibliografía

1. Jeltsh-David, H. and Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nature Reviews Neurology*. 2014(10),579–596.
2. Vasudevan A, Krishnamurthy AN. Changing worldwide epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clin North Am* 2010; 36 (1): 1-13.
3. Petri M, Orbai AM, 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: 2677-86.
4. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42:599–608.
5. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002. 58:1214–1220.
6. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001. 57:496–500.
7. Svenungsson E, Andersson M, Brundin L et al. Increased levels of proinflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; (60) :372–9.
8. Hirohata S, Hayakawa K. Enhanced interleukin-6 messenger RNA expression by neuronal cells in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2729–30. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12<2729:AID-ANR35>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12<2729:AID-ANR35>3.0.CO;2-I)

9. Gilad R, Lampl Y, Eshel Y, Barak V, and Sarova-Pinhas I. Cerebrospinal fluid soluble interleukin-2 receptor in cerebral lupus. *British Journal of Rheumatology*. 1997 (36) 2: 190–3.
10. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, Truedsson L, Rönnblom L, et al. The heterogeneity of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is reflected in lack of association with cerebrospinal fluid cytokine profiles. *Lupus*. 2003 (12)11: 846–50.
11. Iikuni N, Okamoto H, Yoshio T, et al. Raised monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCL2 in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006 (65) 2:253–6.
12. Trysberg E, Carlsten H and Tarkowski A. Intrathecal cytokines in Systemic Lupus Erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*. 2000; 9: 498-503.
13. Okamoto H, Iikuni N, Kamitsuji S, Yoshio T, Minota S, and Kamatani N. IP-10/MCP-1 ratio in CSF is a useful diagnostic marker of neuropsychiatric lupus patients. *Rheumatology*. 2006 (45) 2: 232–4. doi.org/10.1093/rheumatology/kei233
14. Okamoto H, Katsumata Y, Nishimura K, and Kamatani N. Interferon-inducible protein 10/CXCL10 is increased in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system lupus. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 (50) 11: 3731–2. doi.org/10.1002/art.20598
15. Okamoto H, Kobayashi A and, Yamanaka H. Cytokines and Chemokines in Neuropsychiatric Syndromes of Systemic Lupus Erythematosus. Okamoto H. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010, Article ID 268436, 8 pages. doi:10.1155/2010/268436
16. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, Tokano Y and Hashimoto H. NPSLE Research Subcommittee: Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1319-23.

17. Fragoso-Loyo H, Richaud-Platin Y, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Llorente L et al. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1242-50.
18. Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of IL-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Reum.* 1990; 33: 644-9. <https://doi.org/10.1002/art.1780330506>
19. Horai Y, Watanabe H, Miyamura T, Takahama S, Hirata A, Nakamura M, et al. Clinical analysis of cerebrospinal fluid IL-6 in NPSLE. *Fukuoka Acta Med.* 2010; 101 (2): 34-40.
20. Pedroza D NJ, Ortiz R BL, Vázquez D GM. Biomarcadores proteicos en lupus neuropsiquiátrico. *Rev Colomb Reumatol.* 2012; 19 (3): 157-71.
21. How A, Dent PB, Liao Sh-K, and, Denburg JA. Antineural Antibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 1985; 28 (7): 789-95.
22. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 2009–16. 2. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211663.
23. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the United States, 1968 to 2013: a nationwide population-based study. *Ann Intern Med* 2017; 167: 777–85. doi:10.7326/M17-0102.
24. Acosta-Colmán MI, Ávila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales del lupus eritematoso sistémico. *Mem Inst Invest Cienc Salud.* 2016;14(1):94-109.

25. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* (Oxford) 2018; 57: e1–45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex286>
26. Jafri K, Patterson SL, Lanata C. Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Nov;43(4):531-545. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.003.
27. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2007. 28; 1-6.
28. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Tsokos GC. T cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2016, 43, 32–38.
29. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008, 358, 929–939.
30. O’Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin. Rheumatol.* 2010, 24, 841–855.
31. Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011, 365, 2110–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1100359>
32. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2010, 9, 494–498. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.02.008>
33. Koga M, Kawasaki A, Ito I, Furuya T, Ohashi J, Kyogoku C, et al. Cumulative association of eight susceptibility genes with systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *J. Hum. Genet.* 2011, 56, 503–507.
34. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus* 2012, 21, 241–250. <https://doi.org/10.1177/0961203311426568>

35. Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med* 2012; 18:871-82. <https://doi.org/10.1038/nm.2752>
36. Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clin. Immunol.* 2013, 149, 251–264. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.02.010>
37. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39: 257-68. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>
38. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195–205. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.070367>
39. Lim SS, Drenkard C, McCune WJ, et al. Population-based lupus registries: advancing our epidemiologic understanding. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1462–66. <https://dx.doi.org/10.1002/art.38239>
40. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine.* 2003. 82:299–308.
41. Alarcón GS, McGwin G Jr, Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ, et al, for the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2797–806. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12%3C2797::AID-ART467%3E3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12%3C2797::AID-ART467%3E3.0.CO;2-9)
42. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (suppl 1): i67–77. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew399>

43. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1549–57. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>
44. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2000. (Oxford) 39:238–244.
45. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, et al. 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;(0): 1–13. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
46. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
47. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70: 428–38. DOI 10.1002/acr.23292
48. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018. DOI:10.1002/acr.23712.
49. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17–23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203863>

50. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1420–22. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127100>
51. Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE, Rovin BH. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 911–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212599>
52. Dörner T and Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019; 393: 2344–58.
53. Vivaldo JF, de Amorim JC, Julio PR, de Oliveira RJ, and Appenzeller S. Definition of NPSLE: Does the ACR nomenclature still hold? *Front. Med.* 2018;5:138. doi:10.3389/fmed.2018.00138.
54. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, and Sturfelt G. Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology*. 2002;41:1308–1312.
55. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI-A disease: activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992. 35:630–640. <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>
56. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996. 39:363–369.
57. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, y Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin.* 2014;10(5):309–320. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.012>

58. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, and Sturfelt G. Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology*. 2002;41:1308–1312.
59. Gladman DD, Ibáñez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288–91
60. Romero-Diaz J, Isenberg D, and Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):37-46. doi:10.1002/acr.20572
61. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):982-8. doi:10.1093/rheumatology/keq376. Epub 2011 Jan 18.
62. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1452-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg403>
63. Al Dhanhani AM, Gignac MA, Su J, and Fortin PR. Work disability in systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3): 378-85. doi: 10.1002/art.24347.

64. Miño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex.* 2008;52(1):20-8.
65. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1801-8. [https://doi.org/10.1002/1529-1311\(200008\)43:8%3C1801::AID-ANR16%3E3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-1311(200008)43:8%3C1801::AID-ANR16%3E3.0.CO;2-O)
66. Chang E, Abrahamowicz M, Ferland D, Fortin PR. Comparison of the responsiveness of lupus disease activity measures to changes in systemic lupus erythematosus activity relevant to patients and physicians. *J Clin Epidemiol* 2002;55(5):488-97. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00509-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00509-1)
67. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(2):93-96. <https://doi.org/10.1191/096120301670679959>
68. Brunner H, Silverman E, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 2002;45:436-44. <https://doi.org/10.1002/art.10072>
69. Thanou A, Chakravarty E, James JA, Merrill JT. How should lupus flares be measured? Deconstruction of the safety of estrogen in lupus erythematosus national assessment-systemic lupus erythematosus disease activity index flare index. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2175-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu153. Epub 2014 Apr 11.
70. Stoll T, Seifert B, Isenberg D. ACR/SLICC damage index is a useful predictor of severe outcome in SLE patients and an indicator of morbidity in different ethnic groups. *Brit J Rheumatol* 1996;35:248-54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.3.248>

71. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between the disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus a 5-year prospective study. *Rheumatology* 2004;43:1039-44.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh238>
72. Liang MH. ¿Can the adjusted mean SLEDAI-2K predict organ damage and coronary artery disease? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;3(2):72-7.
<https://doi.org/10.1038/ncprheum0071>
73. Urowitz MB, Gladman DD, Ibáñez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of Disease Burden Over Five Years in a Multicenter Inception Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(1):132–7.
DOI 10.1002/acr.20648
74. Fialho SC, Bonfá E, Vitule LF, D’Amico E, et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(4):239-44.
<https://doi.org/10.1177/0961203307076771>
75. Mader R, Mishail S, Adawi M, Lavi I, Luboshitzky R. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. *Clin Rheumatol* 2007;26(11):1891-4. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0602-5>
76. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014, 10, 338–347. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.15>
77. Bertsias GK, LIoannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN et al. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 20172-82.
<https://doi.org/10.1136/ard.2010.130476>

78. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, 529–535.
79. Sibbitt WR, Jr. Brandt JR, Johnson CR, Maldonado MF, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29 (7): 1536-42.
80. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2003 a; 30 (5): 985-92.
81. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004; 31 (11): 2156-62.
82. Jarpa E, Babul M, Calderón J, González M, Martínez M, Bravo-Zehnder M, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus* 2011; 20 (1): 58-66.
<https://doi.org/10.1177/0961203310381773>
83. León T, Henríquez C, Calderón J, Massardo L. Actualización en Lupus Neuropsiquiátrico con énfasis en déficit cognitivo. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1333-41.
84. Hanly JG, Kozora E, Beyea S, Birnbaum J. Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Current status and future directions. *Arthritis & Rheumatology.* 2019, 71 (1): 33–42. DOI 10.1002/art.40591.
85. Ainiola H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: A population-based evaluation. *Arthritis Rheum.* 2001, 45, 419–423.
<https://doi.org/10.1212/WNL.57.3.496>

86. Bortoluzzi A, Scirè CA, Govoni M. Attribution of neuropsychiatric manifestations to systemic lupus erythematosus. *Front. Med.* 2018, 5, 68.
87. Bendorius M, Po C, Muller S, and Jantsch-David H. From Systemic Inflammation to Neuroinflammation: The Case of Neurolupus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018,19, 3588.
doi:10.3390/ijms19113588
88. Rood MJ, Breedveld FC, Huizinga TW. The accuracy of diagnosing neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a series of 49 hospitalized patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999. 17:55–61.
89. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Sánchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 59:721–9.
<https://dx.doi.org/10.1002/art.23566>
90. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:265–73.
<https://doi.org/10.1002/art.22305>
91. Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, Caniatti L, Conti F, De Vita S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:891–8.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu384>
92. Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, and Fernández-Ávila DG. Compromiso del Sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* 2015;22(1):16-30.

93. Appenzeller S, Shoenfeld Y, and Freire de Carvalho J. Neurologic Manifestations of Autoimmune Diseases. *Autoimmune Diseases*. 2012, Article ID 683212, 2 pages. doi:10.1155/2012/683212
94. Appenzeller S. Neurologic Manifestations in Autoimmune Diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(3):189-190.
95. Hanly JG. Evaluation of patients with CNS involvement in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998; 12:415–431.
96. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med*. 1995; 99:153–163. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80135-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80135-1)
97. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, Hirohata S, and Ogino T. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:417–422.
98. Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:2881–2887. <https://doi.org/10.1002/art.11279>
99. West SG. Lupus and the central nervous system. *Curr Opin Rheumatol*. 1996; 8:408–414. <https://doi.org/10.1097/00002281-199609000-00004>
100. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54:159–167.
101. Sibbitt WR Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2026–2038. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:10%3C2026::AID-ANR2%3E3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10%3C2026::AID-ANR2%3E3.0.CO;2-J)
102. Waterloo K, Omdal R, Jacobsen EA, et al. Cerebral computed tomography and electroencephalography compared with neuropsychological findings in systemic lupus erythematosus. *J Neurol*. 1999; 246:706–711. <https://doi.org/10.1007/s004150170138>

103. Ritchlin CT, Chabot RJ, Alper K, et al. Quantitative electroencephalography. A new approach to the diagnosis of cerebral dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:1330–1342.
104. McCune WJ, Golbus J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988 a; 14:149–167.
105. González-Scarano F, Lisak RP, Bilaniuk LT, et al. Cranial computed tomography in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Neurol.* 1979; 5:158–165. <https://doi.org/10.1002/ana.410050209>
106. Jacobs L, Kinkel PR, Costello PB, et al. Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 1988; 15:601–606.
107. Sibbitt WR Jr, Sibbitt RR, Griffey RH, et al. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48:1014–1022.
108. Johnson GD, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1968; 47:337–369. <https://doi.org/10.1097/00005792-196807000-00002>
109. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum.* 1979; 8:212–221. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(79\)80009-8](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(79)80009-8)
110. Hess DC. Cerebral lupus vasculopathy. Mechanisms and clinical relevance. *Ann NY Acad Sci.* 1997; 823:154–168. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48388.x>
111. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, et al. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol.* 1999; 20:75–85.

112. Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol.* 2001; 177:455–459.
113. Huang WS, Chiu PY, Tsai CH, et al. Objective evidence of abnormal regional cerebral blood flow in patients with systemic lupus erythematosus on Tc-99m ECD brain SPECT. *Rheumatol Int.* 2002; 22:178–181.
114. Chen JJ, Yen RF, Kao A, et al. Abnormal regional cerebral blood flow found by technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus patients with normal brain MRI findings. *Clin Rheumatol.* 2002b; 21:516–519. <https://doi.org/10.1007/s100670200126>
115. Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K, et al. Single-photonemission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:1253–1262.
116. Yuh WT, Ueda T, and Maley JE. Perfusion and diffusion imaging: a potential tool for improved diagnosis of CNS vasculitis. *Am J Neuroradiol.* 1999a; 20:87–89.
117. Nossent JC, Hovestadt A, Schonfeld DH, Swaak AJ. Single-photon-emission computed tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1397–1403.
118. Emmi L, Bramati M, Cristofaro MT de, et al. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11:13–20.
119. Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD, Zeman R. The use of single photon emission computerized tomography in neuropsychiatric SLE: a pilot study. *J Rheumatol.* 1995; 22:1247–1253.

120. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, et al. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Rheum.* 1999a; 42:61–68. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199901\)42:1%3C61::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199901)42:1%3C61::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-9)
121. Holman HR. Functional imaging in systemic lupus erythematosus: ¿an accurate indicator of central nervous system involvement? *Arthritis Rheum.* 1993; 36:1193–1195.
122. Otte A, Weiner SM, Peter HH, et al. Brain glucose utilization in systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric symptoms: a controlled positron emission tomography study. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24:787–791.
123. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis.* 2000b; 59:377–385. <https://doi.org/10.1136/ard.59.5.377>
124. Kao CH, Lan JL, Chang-Lai SP, et al. The role of FDGPET, HMPAO-SPET and MRI in the detection of brain involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Nucl Med.* 1999b; 26:129–134. <https://doi.org/10.1007/s002590050368>
125. de Jong BM, Pruijm J, Sinnige LG, et al. Regional specific changes of cerebral metabolism in systemic lupus erythematosus identified by positron emission tomography. *Eur Neurol.* 1999; 41:187–193. <https://doi.org/10.1159/000008049>
126. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus.* 1999; 8:11–19. <https://doi.org/10.1191%2F096120399678847344>
127. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, et al. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:36–46.

128. Fierro B, Brighina F, Amico L, et al. Evoked potential study and radiological findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999; 39:305–313.
129. Karassa FB, Ioannidis JP, Boki KA, et al. Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2000; 109:628–634. <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.3.169>
130. Sibbitt WR Jr, Schmidt PJ, Hart BL, Brooks WM. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30:1983–1989.
131. Ishikawa O, Ohnishi K, Miyachi Y, Ishizaka H. Cerebral lesions in systemic lupus erythematosus detected by magnetic resonance imaging. Relationship to anticardiolipin antibody. *J Rheumatol*. 1994; 21:87–90.
132. González-Crespo MR, Blanco FJ, Ramos A, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum*. 1995; 34:1055–1060. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.11.1055>
133. Hachulla E, Michon-Pasturel U, Leys D, et al. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 1998; 7:124–131. <https://doi.org/10.1191/096120398678919868>
134. McCune WJ, MacGuire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum*. 1988 b; 31:159–166.
135. Jarek MJ, West SG, Baker MR, Rak KM. Magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:1609–1613.

136. Sibbitt WR Jr, Haseler LJ, Griffey RH, et al. Analysis of cerebral structural changes in systemic lupus erythematosus by proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol.* 1994; 15:923–928.
137. Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, et al. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology.* 1998; 209:79–84.
138. Moritani T, Shrier DA, Numaguchi Y, et al. Diffusion weighted echo-planar MR imaging of CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Acad Radiol.* 2001; 8:741–753. [https://doi.org/10.1016/S0899-7071\(03\)00191-8](https://doi.org/10.1016/S0899-7071(03)00191-8)
139. Yetkin FZ, Fischer ME, Pike RA, Haughton VM. Focal hyperintensities in cerebral white matter on MR images of asymptomatic volunteers: correlation with social and medical histories. *Am J Roentgenol.* 1993; 161:855–858.
<https://doi.org/10.2214/ajr.161.4.7980728>
140. Brooks WM, Sabet A, Sibbitt WL, et al. Neurochemistry of brain lesions determined by spectroscopic imaging in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997; 24:2323–2329. Brooks WM, Sibbitt WL, Kornfeld N, Jung RX, Bankhurst AD, and Roldan CA. The Histopathologic Associates of Neurometabolite Abnormalities in Fatal Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2055–2063. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fart.27458>
141. Davie CA, Feinstein A, Kartsounis LD, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *J Neurol.* 1995; 242:522–528.
142. Lim MK, Suh CH, Kim HJ, et al. Systemic lupus erythematosus: brain MR imaging and single-voxel hydrogen 1 MR spectroscopy. *Radiology.* 2000; 217:43–49. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.1.r00oc1543>

143. Sailer C, Burchert W, Ehrenheim C, et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging for cerebral involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol.* 1997; 244:186–193. <https://doi.org/10.1007/s004150050071>
144. Sanna G, Piga M, Terryberry JW, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus.* 2000; 9:573–583. <https://doi.org/10.1191/096120300678828695>
145. Bell CL, Partington C, Robbins M, et al. Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. Correlation with clinical remission and anti-neurofilament and anticardiolipin antibody titers. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:432–441.
146. Rozell CL, Sibbitt WL Jr, Brooks WM. Structural and neurochemical markers of brain injury in the migraine diathesis of systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia.* 1998; 18:209–215. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1804209.x>
147. Sibbitt WR Jr, Brooks WM, Haseler LJ, et al. Spin–spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus. A method for increasing the sensitivity of magnetic resonance imaging for neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:810–818.
148. Sibbitt WR Jr, Haseler LJ, Griffey RR, Friedman SD, and Brooks WM. Neurometabolism of Active Neuropsychiatric Lupus Determined with Proton MR Spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18:1271-77.
149. Huizinga TW, Steens SC, van Buchem MA. Imaging modalities in central nervous system systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13:383–388.
150. Bosma GP, Middelkoop HA, Rood MJ, et al. Association of global brain damage and clinical functioning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2665–2672. <https://doi.org/10.1002/art.10574>

151. Taccari E, Sili SA, Spadaro A, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12:23–28.
152. Baum KA, Hopf U, Nehrig C, et al. Systemic lupus erythematosus: neuropsychiatric signs and symptoms related to cerebral MRI findings. *Clin Neurol Neurosurg*. 1993; 95:29–34. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(93\)90088-x](https://doi.org/10.1016/0303-8467(93)90088-x)
153. Stimmler MM, Coletti PM, Quismorio FP Jr. Magnetic resonance imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1993; 22:335–349. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(05\)80012-5](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(05)80012-5)
154. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *Am J Roentgenol*. 1996; 167:1573–1578. [10.2214/ajr.167.6.8956600](https://doi.org/10.2214/ajr.167.6.8956600)
155. Aisen AM, Gabrielsen TO, McCune WJ. MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *Am J Roentgenol*. 1985; 144:1027–1031. <https://doi.org/10.2214/ajr.144.5.1027>
156. Appenzeller S, Costallat LTL, and Cendes F. Neurolupus. *Archives of Neurology*. 2006;63(3):458. doi:10.1001/arch.neur.63.3.458.
157. Leslie B, Crowe SF. Cognitive functioning in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus* 2018, 27, 920–929. <https://doi.org/10.1177%2F0961203317751859>
158. Gelb S, Stock AD, Anzi S, Putterman C, Ben-Zvi A. Mechanisms of neuropsychiatric lupus: The relative roles of the blood-cerebrospinal fluid barrier versus blood-brain barrier. *J. Autoimmun*. 2018, 91, 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.03.001>
159. Gerosa M, Poletti B, Pregolato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, et al. Anti-glutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol*. 2016, 7:5. <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffimmu.2016.00005>

160. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2016, 15, 124–138. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.003>
161. Dema B, and Charles N. Autoantibodies in SLE: Specificities, isotypes and receptors. *Antibodies* 2016, 5, 2. Dema, B.; Charles, N. Autoantibodies in SLE: Specificities, isotypes and receptors. *Antibodies* 2016, 5, 2.
162. Hirohata S, Sakuma Y, Matsueda Y, Arinuma Y, Yanagida T. Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018.
163. Matsueda Y, Arinuma Y, Nagai T, Hirohata S. Elevation of serum anti–glucose-regulated protein 78 antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med.* 2018, 5. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000281>
164. Yoshio T, Okamoto H, Hirohata S, Minota S. IgG anti–NR2 glutamate receptor autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus activate endothelial cells. *Arthritis Rheum.* 2013, 65, 457–463. <https://doi.org/10.1002/art.37745>
165. Mahajan SD, Parikh NU, Woodruff TM, Jarvis JN, Lopez M, Hennon T, et al. C5a alters blood-brain barrier integrity in a human in vitro model of systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2015, 146, 130–143.
<https://dx.doi.org/10.1111%2Fimm.12489>
166. Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J, Lehtimäki T, Korpela M, Peltola J, et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: A population-based study. *Scand. J. Rheumatol.* 2005, 34, 376–382.
<https://doi.org/10.1080/03009740510026643>
167. Fitzgibbon BM, Fairhall SL, Kirk IJ, Kalev-Zylinska M, Pui K, Dalbeth N, et al. Functional MRI in NPSLE patients reveals increased parietal and frontal brain activation

- during a working memory task compared with controls. *Rheumatology* 2008, 47, 50–53.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem287>
168. Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2008, 34, 361–366. <https://doi.org/10.1002/ana.21483>
169. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Kornfeld M, Hart BL, Bankhurst AD, Roldan CA. Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010, 40, 32–52.
170. Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargalló N, Cervera R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmun. Rev.* 2013, 12, 1166–1170.
171. Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, Espinosa G, Giles I, Rahman A, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun. Rev.* 2015, 14, 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.001>
172. Sarbu N, Toledano P, Calvo A, Roura E, Sarbu MI, Espinosa G, et al. Advanced MRI techniques: Biomarkers in neuropsychiatric lupus. *Lupus* 2017, 26, 510–516.
173. Postal M, Lapa AT, Reis F, Rittner L, Appenzeller S. Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current state of the art and novel approaches. *Lupus* 2017, 26, 517–521. <https://doi.org/10.1177/0961203317691373>
174. Zimmermann, N.; Corrêa, D.G.; Kubo, T.A.; Netto, T.M.; Pereira, D.B.; Fonseca, R.P.; Gasparetto, E.L. Global Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Structural MRI Study. *Clin. Neuroradiol.* 2017, 27, 23–29.
<https://doi.org/10.1007/s00062-015-0397-8>

175. Sachdev P, Chen X, Wen W. White matter hyperintensities in mid-adult life. *Curr Opin Psychiatry* 2008, 21, 268–274. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f945d5>
176. Luyendijk J, Steens SCA, Ouwendijk WJN, Steup-Beekman G.M, Bollen ELEM, van der Grond J, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, 722–732.
<https://doi.org/10.1002/art.30157>
177. Mak A, Ren T, Fu EH, Cheak AA, Ho RC. A prospective functional MRI study for executive function in patients with systemic lupus erythematosus without neuropsychiatric symptoms. *Semin Arthritis Rheum.* 2012, 41, 849–858.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.11.010>
178. Abda EA, Selim ZI, Radwan MEM, Mahmoud NM, Herdan OM, Mohamad KA, et al. Markers of acute neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A multidisciplinary evaluation. *Rheumatol. Int.* 2013, 33, 1243–1253.
179. Zimny A, Szmyrka-Kaczmarek M, Szewczyk P, Bładowska J, Pokryszko-Dragan A, Gruszka E, et al. In vivo evaluation of brain damage in the course of systemic lupus erythematosus using magnetic resonance spectroscopy, perfusion-weighted and diffusion-tensor imaging. *Lupus* 2014, 23, 10–19.
180. Jeong HW, Her M, Bae JS, Kim SK, Lee SW, Kim HK, et al. Brain MRI in neuropsychiatric lupus: Associations with the 1999 ACR case definitions. *Rheumatol. Int.* 2015, 35, 861–869. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3150-8>
181. Ercan E, Ingo C, Tritanon O, Magro-Checa C, Smith A, Smith S, Huizinga T, et al. A multimodal MRI approach to identify and characterize microstructural brain changes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Neuro Image Clin.* 2015, 8, 337–344.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.05.002>

182. Nystedt J, Nilsson M, Jönsen A, Nilsson P, Bengtsson A, Lilja Å, et al. Altered white matter microstructure in lupus patients: A diffusion tensor imaging study. *Arthritis Res Ther.* 2018, 20, 21. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs13075-018-1516-0>
183. Costallat BL, Ferreira DM, Lapa AT, Rittner L, Costallat LTL, Appenzeller S. Brain diffusion tensor MRI in systematic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2018, 17, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.008>
184. Monahan RC, Beart-van de Voorde LJJ, Steup-Beekman GM, Magro-Checa C, Huizinga TWJ, Hoekman J, et al. Neuropsychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: Impact on quality of life. *Lupus* 2017, 26, 1252–1259. <https://dx.doi.org/10.1177%2F0961203317694262>
185. Magro-Checa C, Beart-van de Voorde LJJ, Middelkoop HAM, Dane ML, van der Wee NJ, van Buchem MA, et al. Outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus based on clinical phenotypes; prospective data from the Leiden NP SLE cohort. *Lupus* 2017, 26, 543–551. <https://doi.org/10.1177%2F0961203316689145>
186. Zirkzee E, Huizinga T, Bollen E, van Buchem M, Middelkoop H, van der Wee N, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus* 2014, 23, 31–38. <https://doi.org/10.1177/0961203313512540>
187. Rood MJ, Haverman JF, van Duinen SG et al. CNS involvement in systemic lupus erythematosus: a case with remarkable histopathological findings. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:299–300.
188. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (1):9–22. doi.org/10.1002/art.1780390103

189. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Neurol*. 2014; 261(9):1706–14.
<https://doi.org/10.1007/s00415-014-7406-8>
190. Asano T, Ito H, Kariya Y, Hoshi K, Yoshihara A, Ugawa Y, et al. Evaluation of blood-brain barrier function by quotient alpha2 macroglobulin and its relationship with interleukin-6 and complement component 3 levels in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2017. 12(10):e0186414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186414>.
191. Scolding NJ, Joseph FG. The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002; 28:173–189.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2002.00406.x>
192. Carvalho D, Savage CO, Isenberg D, Pearson JD. IgG anti-endothelial cell autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus or systemic vasculitis stimulate the release of two endothelial cell-derived mediators, which enhance adhesion molecule expression and leukocyte adhesion in an autocrine manner. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:631–640. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4%3C631::AID-ANR5%3E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4%3C631::AID-ANR5%3E3.0.CO;2-X)
193. Clancy R, Marder G, Martin V et al. Circulating activated endothelial cells in systemic lupus erythematosus: further evidence for diffuse vasculopathy. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:1203–1208.
194. Renaudineau Y, Dugue C, Dueymes M, Youinou P. Anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2002; 1:365–372.
195. Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, et al. Brain single photon emission tomography with ^{99m}Tc-HMPAO in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: relations with

- EEG and MRI findings and clinical manifestations. *Eur J Nucl Med.* 1995; 22:17–24.
<https://doi.org/10.1007/bf00997243>
196. Waterloo K, Omdal R, Sjöholm H, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol.* 2001; 248:595–602. <https://doi.org/10.1007/s004150170138>
197. Chen JJ, Shiau YC, Wang JJ, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in primary antiphospholipid antibody syndrome patients with normal magnetic resonance imaging findings. A preliminary report. *Scand J Rheumatol.* 2002a; 31:89–93.
198. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:862–866.
199. Rekvig OP, Nossent JC. Anti-double-stranded DNA antibodies, nucleosomes, and systemic lupus erythematosus: ¿a time for new paradigms? *Arthritis Rheum.* 2003; 48:300–312. DOI 10.1002/art.10739
200. Griffey RH, Brown MS, Bankhurst AD, et al. Depletion of high-energy phosphates in the central nervous system of patients with systemic lupus erythematosus, as determined by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:827–833. <https://doi.org/10.1002/art.1780330609>
201. Bosma GP, Rood MJ, Huizinga TW et al. Detection of cerebral involvement in patients with active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by the use of volumetric magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum.* 2000a; 43:2428–2436. [doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11%3C2428::AID-ANR9%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11%3C2428::AID-ANR9%3E3.0.CO;2-H)
202. Abbott NJ, Mendonca LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003; 12(12):908–15.
<http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu501oa>

203. Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(8):973–84.
<https://doi.org/10.2174/1381612053381684>
204. Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977; 37(5):385–90. <https://doi.org/10.1080/00365517709091496>
205. Hirohata S, Sakuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014a; 16(5):450. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0450-z>
206. Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014b; 16(2):77. <https://doi.org/10.1186/ar4518>
207. Bosma GP, Rood MJ, Zwinderman AH, et al. Evidence of central nervous system damage in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, demonstrated by magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum.* 2000b; 43:48–54.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1%3C48::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1%3C48::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-H)
208. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:1526–1533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933>
209. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, et al. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20:60–67.
<https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2003.03014.x>

210. Teh LS, Hay EM, Amos N et al. Anti-P antibodies are associated with psychiatric and focal cerebral disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum.* 1993; 32:287–290. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/32.4.287>
211. Sabet A, Sibbitt WL, Stidley CA, et al (1998) Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 1998; 29:2254–2260. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.11.2254>
212. Weiner SM, Klein R, Berg PA. A longitudinal study of autoantibodies against central nervous system tissue and gangliosides in connective tissue diseases. *Rheumatol Int.* 2000a; 19:83–88.
213. Baraczka K, Lakos G, Sipka S. Immunoserological changes in the cerebro-spinal fluid and serum in systemic lupus erythematosus patients with demyelinating syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2002; 105:378–383.
214. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, and Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs.* 2016; 76: 459–483. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40265-015-0534-3>.
215. Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD, et al. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum.* 1993; 32:291–296.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/32.4.291>
216. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:99–104.
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.2.99>

217. Kotzin BL, Kozora E. Anti-DNA meets NMDA in neuropsychiatric lupus. *Nat Med.* 2001; 7:1175–1176. <https://doi.org/10.1038/nm1101-1175>
218. Scherzer CR, Landwehrmeyer GB, Kerner JA, et al. Expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs in the human brain: hippocampus and cortex. *J Comp Neurol.* 1998; 390:75–90.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980105\)390:1%3C75::aid-cne7%3E3.0.co](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980105)390:1%3C75::aid-cne7%3E3.0.co)
219. Renaudineau Y, Dugue C, Dueymes M, Youinou P. Anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2002; 1:365–372.
220. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:568–571. <https://doi.org/10.1002/art.1780370418>
221. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GR. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1995; 99:397–401. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80188-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80188-0)
222. Whitelaw DA, Spangenberg JJ, Rickman R et al. The association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus.* 1999; 8:444–448. <https://doi.org/10.1177/096120339900800606>
223. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:728–734. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4%3C728::AID-ANR16%3E3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4%3C728::AID-ANR16%3E3.0.CO;2-O)
224. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR et al. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:735–741. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4%3C735::AID-ANR17%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4%3C735::AID-ANR17%3E3.0.CO;2-L)

225. Lai NS, Lan JL. Evaluation of cerebrospinal anticardiolipin antibodies in lupus patients with neuropsychiatric manifestations. *Lupus*. 2000; 9:353–357.
<https://doi.org/10.1191/096120300678828415>
226. Jedryka-Goral A, Zabek J, Wojciechowski B, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid for the presence of anticardiolipin antibodies (aCL) in NP–SLE patients. *Clin Rheumatol*. 2000; 19:306–310. <https://doi.org/10.1007/s100670070051>
227. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:2610–2615. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337679100>
228. Vallin H, Perers A, Alm GV, Ronnblom L. Anti-double stranded DNA antibodies and immunostimulatory plasmid DNA in combination mimic the endogenous IFN-alpha inducer in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1999; 163:6306–6313.
229. Blanco P, Palucka AK, Gill M et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001; 294:1540–1543.
<https://doi.org/10.1126/science.1064890>
230. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol*. 1988; 23(4):380–4.
<https://doi.org/10.1002/ana.410230411>
231. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992; 19(5):732–41.
232. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6 a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci* 2012; 8(9): 1254–66. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4679>

233. Frei K, Laist T, Meager A, Gallo P, Leppert D, Zinkernagel R, et al. Production of B-cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. *J Exp Med* 1988; 168: 449-53.
234. Kossmann T, Hans VH, Imhof HC, Stocker R, Grob P, Trentz O, et al. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock* 1995; 4:311-7. <https://doi.org/10.1097/00024382-199511000-00001>
235. Contreras MA, Bonilla-Lara D, Pérez-Guerrero EE, Ruiz-Padilla AJ, Saucedo-Ulloa M, Saldaña-Anguiano, JM et al. Niveles altos de IL-6 asociados a efectos sistémicos y locales en la artritis reumatoide. *El Residente*. 2015;10(1):38-42.
236. Woodroof MN, Sarna GS, Wadhwa M, Hayes GM, Loughlin AJ, Tinker A, et al. Detection of IL-1 and IL-6 in adult rat brain, following mechanical injury, by in vivo microdialysis: evidence of a roll for microglia in cytokine production. *J Neuroimmunol*. 1991; 33: 227-36.
237. Klein MA, Möller JC, Jones LL, Bluethmann H, Kreutzberg GW, Raivich G. Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. *Glia* 1997; 19:227-33.
238. Penkowa M, Moos T, Carrasco J, Hadberg H, Molinero A, Bluethmann H, et al. Strongly compromised inflammatory response to brain injury in IL-6 deficient mice. *Glia* 1999; 25: 343-57.
239. Galiano M, Liu ZQ, Kalla R, Bohatschek M, Koppius A, Gschwendtner A, et al. IL-6 and cellular response to facial nerve injury: effect on lymphocyte recruitment, early microglial activation and axonal outgrowth in IL-6 deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2001; 14:327-41. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01647.x>
240. Alcocer-Varela J, Aleman-Hoey D, and, Alarcon-Segovia D. Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus

- erythematosus and correlate with local late T-cell activation markers. *Lupus*. 1992;1(2):111-7. <https://doi.org/10.1177/096120339200100209>
241. Hirohata S, Tanimoto K, Ito K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993; 66: 225–9. <https://doi.org/10.1006/clin.1993.1029>
242. Trysberg E, Blennow K, Zachrisson O, Tarkowski A. Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6: R551–6.
243. Jennekens FGI and, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*.2002;41(6):619–630.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.6.619>
244. Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Takagi K, et al. Diagnostic reliability of cerebral spinal fluid tests for acute confusional state (delirium) in patients with systemic lupus erythematosus: interleukin 6 (IL-6), IL-8, interferon-alpha, IgG index, and Q-albumin. *J Rheumatol*. 2007; 34(10):2010–7.
245. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in antidouble-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001b; 44:2342–2349. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10%3C2342::aid-art397%3E3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10%3C2342::aid-art397%3E3.0.co;2-8)
246. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001a; 44:2350–2357.[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10%3C2350::aid-art398%3E3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10%3C2350::aid-art398%3E3.0.co;2-a)

247. Pickering MC, Walport MJ. Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; (Oxford) 39:133–141.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.133>
248. Cohen D, Rijnink EC, Nabuurs RJ, Steup-Beekman GM, Versluis MJ, Emmer BJ, et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology* (Oxford, England). 2017; 56(1):77–86. Epub 2016/12/29.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew341>
249. Boyer RS, Sun NC, Verity A et al. Immunoperoxidase staining of the choroid plexus in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1980; 7:645–650.
250. Ingram G, Hakobyan S, Robertson NP, Morgan BP. Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker. *Clin Exp Immunol.* 2009; 155(2):128–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03830.x>
251. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain. *Molecular immunology.* 2011; 48 (14):1592–603. Epub 2011/05/07.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.04.003>
252. Mlynek Y, Nilsson M. The quantitation of C3d by routine methods after the direct absorption of human plasma with anti-C3c. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica Section C, Immunology.* 1985; 93(5):195–8. Epub 1985/10/01.
253. Trbojevic-Cepe M, Brinar V, Pauro M, Vogrinc Z, Stambuk N. Cerebrospinal fluid complement activation in neurological diseases. *J Neurol Sci.* 1998; 154(2):173–81. Epub 1998/04/30. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(97\)00225-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00225-6)

254. Jöngen PJ, Doesburg WH, Ibrahim-Stappers JL, Lemmens WA, Hommes OR, Lamers KJ. Cerebrospinal fluid C3 and C4 indexes in immunological disorders of the central nervous system. *Acta Neurol Scand.* 2000; 101(2):116–21.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101002116.x>
255. Schliep G, Felgenhauer K. The alpha2-macroglobulin level in cerebrospinal fluid; a parameter for the condition of the blood-CSF barrier. *J Neurol.* 1974; 207(3):171–81.
<https://doi.org/10.1007/bf00312558>
256. Hirohata S, Ito K. Quantitative determination of α 2-macroglobulin in cerebrospinal fluids from various neurological diseases by enzyme immunoassay. *Japanese Journal of Clinical Immunology.* 1992; 15(1):45–50.
257. Kanoh Y, Ohtani H. Levels of interleukin-6, CRP and alpha 2 macroglobulin in cerebrospinal fluid (CSF) and serum as indicator of blood-CSF barrier damage. *Biochemistry and molecular biology international.* 1997; 43(2):269–78. Epub 1997/11/14.
258. Kanoh Y, Ohara T, Kanoh M, Akahoshi T. Serum matrix metalloproteinase-2 levels indicate blood-CSF barrier damage in patients with infectious meningitis. *Inflammation.* 2008; 31(2):99–104. <https://doi.org/10.1007/s10753-007-9054-y>
259. Brown MM, Swash M. Systemic lupus erythematosus. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds) *Handbook of clinical neurology.* Elsevier, Amsterdam, 1989; pp 369–385.
260. Tincani A, Brey R, Balestrieri G et al. International survey on the management of patients with SLE. II. The results of a questionnaire regarding neuropsychiatric manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 1996; 14 (Suppl 16): S23–S29.
261. Traynor AE, Burt RK. Hematopoietic stem cell Transplantation for active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38:767–772.

262. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002a; 16:229–244. <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0223>
263. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol*. 2002b; Rep 4:337–344.
264. Weiner SM, and Peter HH. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Part 1: clinical presentation and pathogenesis. *Med Klin (Munich)*. 2002.15;97(12):730-7. <https://doi.org/10.1007/s00063-002-1217-x>
265. Weiner SM, Otte A, Uhi M, Brink I, Schumacher M, and Peter HH. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Part 2: diagnostic and therapy. *Med Klin (Munich)*. 2003.15;98(2):79-90. <https://doi.org/10.1007/s00063-003-1230-8>
266. Martí L, Benito N, Gatell AJM, Filella X, Marín JL, Almela M. Valor de las citocinas proinflamatorias como factor predictor de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Medicina Clínica*. 2003;121(10):361-6.
267. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6 [doi:10.2214/ajr.149.2.351](https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351).
268. Ghazali et al. SLICC damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine*. 2018; 97:42 (e12787). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012787>
269. Magnetic Luminex Assay. Catalog number LXXSAHM. www.RnDSystems.com
270. Pita Fernández, S. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria* 1996; 3: 138-14.
271. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas. Adoptada por la 18ª

- Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia (junio de 1964) y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia (octubre de 1983), la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong (septiembre de 1989) y la 48ª Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica (octubre de 1996).
272. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, et al. Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ, por sus siglas en inglés) Traducida para la adaptación del HAQ a la Población Española. www.reuma.com
273. Rico JL, Restrepo M, and Molina M. Adaptación y validación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) en una muestra de pacientes con cáncer del instituto nacional de Cancerología de Colombia. *Avances en Medición*. 2005; 3:73-86.
274. Bertsias GK, and Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:358-67.

Anexos

SLEDAI-2K (30 DAYS)
DATA COLLECTION SHEET

Study No.: _____ Patient Name: _____ Visit Date: _____ d _____ m _____ yr

(Enter weight in SLEDAI-2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 30 days)

Weight	SCORE	Descriptor	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infections, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	≥2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling, or effusion).
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	Rash	Inflammatory type rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/ $\times 10^9/L$, exclude drug causes.
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3000 white blood cells/ $\times 10^9/L$, exclude drug causes.

Figura 6. Cuestionario SLEDAI-2K aplicado al estudio para recolección de información en pacientes lúpicos y evaluación de la actividad de la enfermedad. Modificación del SLEDAI realizada por Gladman y col. ⁵⁹, en el 2000. En este estudio se aplicó el cuestionario con la herramienta: SLEDAI-2K, Calculador on-line, gratuito.

HADS: MEDIDA DE ANSIEDAD Y DEPRESION HOSPITALARIA

Los médicos y otros profesionales de la salud son conscientes de que las emociones juegan un papel importante en la mayoría de las enfermedades. Si su médico está al tanto de estos estados de ánimo podrá ayudarlo mejor. Este cuestionario se ha diseñado para ayudar a los médicos para que sepan cómo se sienten los pacientes como usted.
 Por favor, lea cada sección y marque la respuesta que más se ajuste a su estado de ánimo DURANTE LA SEMANA PASADA. No piense mucho las respuestas. Probablemente una reacción espontánea ante cada pregunta se ajuste mejor a sus verdaderos sentimientos que una respuesta meditada durante mucho tiempo.

A1	Me siento tenso/a o "nervioso/a": [0]	Me da la impresión que me demoro más que antes en hacer las cosas []	D4
3	la mayor parte del tiempo	prácticamente en todo momento	3
2	muchas veces	muy a menudo	2
1	de vez en cuando, de repente	a veces	1
0	nunca	nunca	0
D1	Todavía disfruto con lo que antes me gustaba:	Me viene una sensación de miedo, como un vacío en el estómago:	A5
0	como siempre	nunca	0
1	un poco menos	en ciertas ocasiones	1
2	solo un poco	con bastante frecuencia	2
3	casi nada	muy a menudo	3
A2	Me viene una sensación de miedo, como si algo terrible me fuera a suceder:	He perdido interés en mi aspecto físico:	D5
3	definitivamente y es muy fuerte	categóricamente sí	3
2	sí, pero no es muy fuerte	no me preocupo tanto como debiera	2
1	un poco, pero no me preocupa	quizá no me preocupe tanto como antes	1
0	nada	me preocupo al igual que siempre	0
D2	Puedo reírme y me hace gracia el aspecto divertido de las cosas:	Me siento inquieto/a, como si necesitara estar en movimiento	A6
0	al igual que siempre lo hacía	Mucho	3
1	un poco menos ahora	Bastante	2
2	categóricamente creo que menos	no mucho	1
3	nunca	Nada	0
A3	Tengo la mente llena de preocupaciones:	Me siento optimista respecto a las cosas que están por venir	D6
3	gran parte del tiempo	igual que siempre	0
2	con bastante frecuencia	menos de lo que acostumbraba	1
1	a veces, aunque no muy a menudo	mucho menos de lo que acostumbraba	2
0	solo en ocasiones	casi nada	3
D3	Me siento alegre:	Me asaltan sentimientos repentinos de pánico	A7
3	nunca	con muchísima frecuencia	3
2	no muy a menudo	bastante a menudo	2
1	a veces	no muy a menudo	1
0	casi siempre	Nunca	0
A4	Puedo descansar y relajarme:	Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión:	D7
0	sí, no tengo ningún problema al respecto	a menudo	0
1	por lo general	a veces	1
2	no muy a menudo	no muy a menudo	2
3	nunca	rara vez	3

Figura 7. Cuestionario con escala HADS aplicado en este estudio para medir la Ansiedad y la Depresión Hospitalaria. Zigmond y Snaith, 1983.

COMPARACIÓN DE DOS MEDIAS
(Se pretende comparar si las medias son diferentes)

Indique número del tipo de test

Tipo de test (unilateral o bilateral)	1 UNILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	80%
Precisión (d) (Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar, datos cuantitativos)	2.00
Varianza (S^2) (De la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia)	10.00
TAMAÑO MUESTRAL (n)	31

EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS

Proporción esperada de pérdidas (R)	1%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	31

Beatriz López Calviño
 Salvador Pita Fernández
 Sonia Pértega Díaz
 Teresa Seoane Pillado
 Unidad de epidemiología clínica y bioestadística
 Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Figura 3. Cálculo del tamaño de muestra aplicado en este estudio para la comparación de medias de las variables

Tabla 8. Escala de Fazekas para la valoración de lesiones de sustancia blanca encefálica en imágenes de resonancia magnética nuclear

Sustancia blanca periventricular (PVWM)	Sustancia blanca profunda (DWM)
0 = ausente	0 = ausente
1 = lesiones en “gorras” o “revestimiento delgado” como un lápiz	1 = focos punteados
2 = lesiones tipo “halo” lisas	2 = confluencia inicial
3 = señal periventricular que se extiende a la sustancia blanca profunda	3 = grandes áreas confluentes

PVWM: Periventricular White Matter y DWM: Deep White Matter, por sus siglas en inglés. Adaptado de Fazekas F *et al.* Magnetic Resonance signal abnormalities at 1.5 Tesla in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.* 1987; 149(2):351-6²⁶⁷.

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

Fecha: ___/___/___

Nombre: _____

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Figura 8. Cuestionario SLICC/ACR-DI aplicado en este estudio para recolección de información en pacientes lúpicos y evaluación de la actividad de la enfermedad (1^{ra} página). Calculador online gratuito. Desarrollado y validado por Gladman y col ⁵⁶, para las Clínicas Colaboradoras Internacionales del LES (SLICC) y el Colegio Americano de Reumatología (CAR). *Arthritis Rheum.* 1996.

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

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

Figura 8. Cuestionario SLICC/ACR-DI aplicado en este estudio para recolección de información en pacientes lúpicos y evaluación de la actividad de la enfermedad (2^{da} página). Calculador online gratuito. Desarrollado y validado por Gladman y col ⁵⁶, para las Clínicas Colaboradoras Internacionales del LES (SLICC) y el Colegio Americano de Reumatología (CAR). *Arthritis Rheum.* 1996.

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)
Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...		Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

<input type="checkbox"/> .. Vestirse, asearse	<input type="checkbox"/> .. Caminar, pasear	<input type="checkbox"/> .. Abrir y cerrar cosas (prensión)
<input type="checkbox"/> .. Levantarse	<input type="checkbox"/> .. Higiene personal	<input type="checkbox"/> .. Recados y tareas de casa
<input type="checkbox"/> .. Comer	<input type="checkbox"/> .. Alcanzar	

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

<input type="checkbox"/> .. Cubiertos de mango ancho	<input type="checkbox"/> .. Abridor para tarros previamente abiertos
<input type="checkbox"/> .. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas	
<input type="checkbox"/> .. Asiento o barra especial para el baño	
<input type="checkbox"/> .. Asiento alto para el retrete	

Figura 9. Cuestionario con escala HAQ (Health assessment questionnaire) -versión española aplicado en este estudio. Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ, por sus siglas en inglés) Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española.

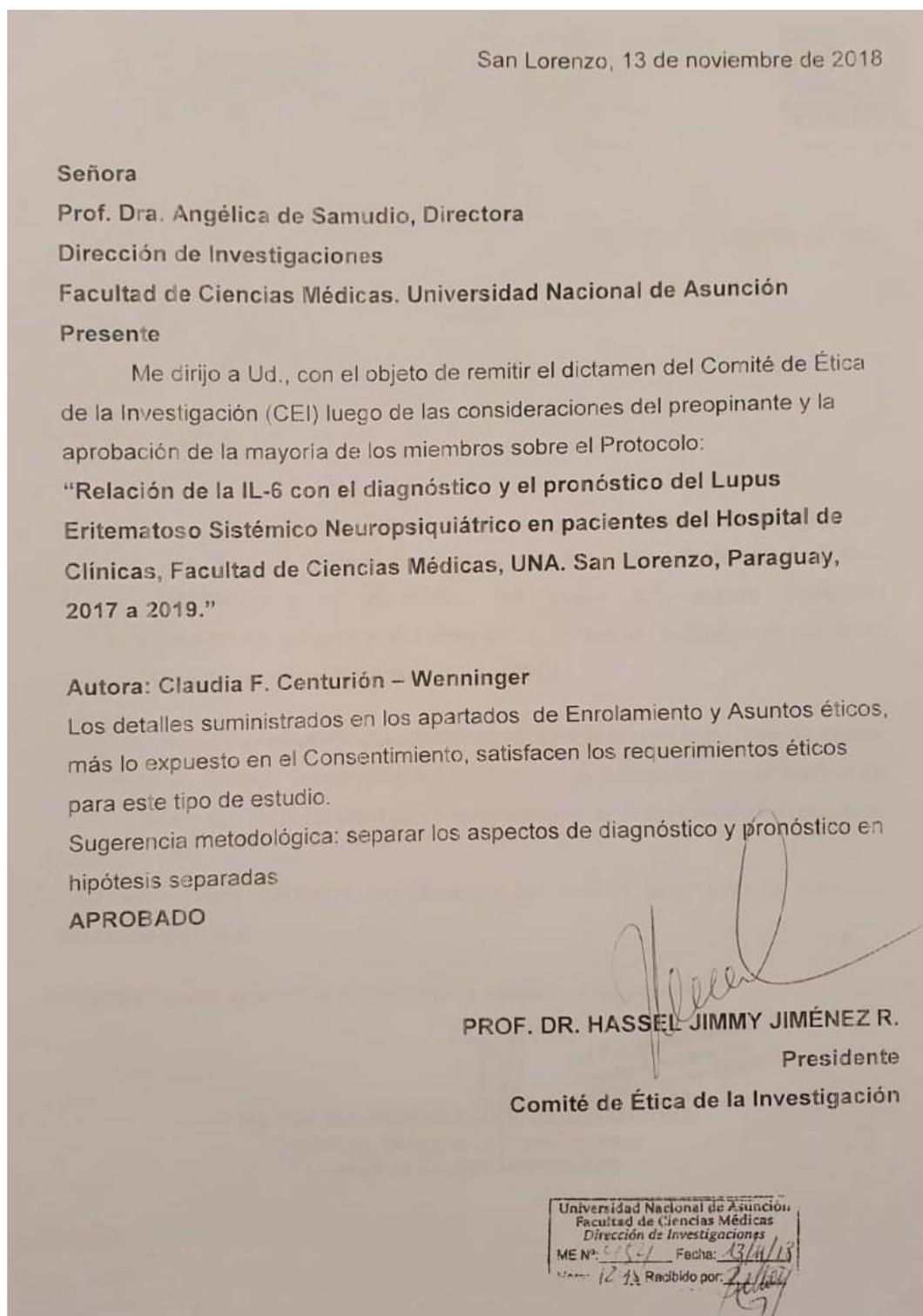


Figura 10. Aprobación del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética de la Investigación de la FCM - UNA

CONSENTIMIENTO INFORMADO TÍTULO DEL ESTUDIO: “Relación de la IL – 6 con el diagnóstico y el pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico”.	
Yo con CI/Pasaporte:	
<input type="checkbox"/> He leído la hoja informativa que me ha sido entregada. <input type="checkbox"/> He tenido la oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio. <input type="checkbox"/> He recibido respuestas satisfactorias. <input type="checkbox"/> He recibido suficiente información en relación con el estudio. <input type="checkbox"/> He hablado con el Médico Investigador. <input type="checkbox"/> Entendiendo que la participación es voluntaria. <input type="checkbox"/> Entiendo que puedo abandonar el estudio: <ul style="list-style-type: none"> - Cuando lo desee. - Sin que tenga que dar explicaciones. - Sin que esto afecte a mis cuidados médicos. 	
También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente sobre los extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento o en la ficha o expediente que se abra para esta investigación. Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos. Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercer mediante solicitud al investigador responsable. <u>Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.</u> Doy mi consentimiento solo para la extracción necesaria en la investigación de la que se me ha informado y para que sean utilizadas las muestras (fluidos, tejidos etc.) exclusivamente en ella, sin posibilidad de ceder o compartir estas, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.	
Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo expresamente. Y por ello firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACION SOBRE LA RELACIÓN DE LA IL-6 CON EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO NEUROPSIQUIÁTRICO , hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este documento para guardar y poder consultar en el futuro.	
<u>Nombre del sujeto colaborador:</u> <u>CIP o Pasaporte:</u> <u>Fecha:</u> <u>Firma:</u>	
<u>Nombre del Investigador:</u> <u>CIP o Pasaporte:</u> <u>Fecha:</u> <u>Firma:</u>	
<u>Institución Responsable:</u> <i>Departamento de Reumatología –Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción.</i> Contactos: Dra. Claudia Centurión Tel: 0981486990 email: claucenwenninger@gmail.com	

Figura 11. Consentimiento informado confeccionado por la autora e investigadora principal del presente estudio

TITULO DEL ESTUDIO: "Relación de la IL – 6 con el diagnóstico y el pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico".

Hoja Informativa para el paciente

El presente estudio, del cual estará participando busca investigar el valor de un marcador en sangre para el diagnóstico y pronóstico del compromiso neurológico del Lupus Eritematoso Sistémico.

En el mismo se evaluará su expediente clínico completo, así como su historial médico y se realizarán los procedimientos y análisis propios de su afección actual. El único estudio fuera de su atención habitual consistirá en una medición de IL-6 en sangre, de forma gratuita para el paciente. Se le informará las veces necesarias, acerca de su condición clínica y de los resultados de los estudios realizados.

Además, el estudio consiste en seguimiento clínico de manera a establecer la severidad de cualquier complicación neurológica, la afectación que pudiese tener en su estilo/calidad de vida hasta luego de 6 meses del cuadro actual.

Se explicará, las veces que considere necesario otros detalles acerca de su participación en el presente estudio.



Dra. Claudia Centurión

Investigador Principal

Figura 12. Hoja informativa para el paciente confeccionada por la autora e investigadora principal del presente estudio