

Original

Lupus neuropsiquiátrico

Claudia Centurión - Wenninger¹ 

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

19/10/21

Fecha de aprobación

02/12/21

Palabras claves

lupus neuropsiquiátrico,
SLEDAI, SLICC/ACR-DI.

El diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico se sustenta en las características clínicas utilizando nomenclatura y descripción de caso ACR-1999, síndromes clínicos inespecíficos con métodos diagnósticos sin patrones específicos, determinando gran discrepancia en la frecuencia reportada (14 a 75%). Se aplicó un diseño observacional descriptivo de corte longitudinal basado en la evaluación de historias clínicas, de los índices de daño y actividad del LES según escalas de SLICC/ACR-DI, SLEDAI- 2K, respectivamente, de la discapacidad funcional utilizando el HAQ y discapacidad laboral autoreportada a los 30 días, además se registró el porcentaje de óbitos al mes de seguimiento. Se realizó a todos los pacientes la medición de la IL-6 en suero al momento del diagnóstico, establecido por los criterios de How. Se describen 10 casos, 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. La actividad del LES medida por el SLEDAI 2K fue de 16,5 como promedio. El daño crónico de estos pacientes fue de 3 en SLICC/ACR-DI, el valor del HAQ fue de 2 en el 50% (n=5 pacientes) y se observó una discapacidad laboral autoreportada a los 30 días de seguimiento en el 40% de los pacientes. 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). No se registraron óbitos en el seguimiento a los 30 días del alta hospitalaria en la población de estudio. Este estudio aunque con pocos pacientes, representa la primera serie de casos estudiada a profundidad de pacientes con LES y afectación neuropsiquiátrica. Se necesitan estudios colaborativos para incluir más pacientes para evaluar más fielmente las características clínicas y posibles marcadores de afectación neuropsiquiátrica en el LES.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
claucenwenninger
@gmail.com
(C. Centurión-Wenninger)

ABSTRACT

Keywords

neuropsychiatric lupus,
SLEDAI, SLICC/ACR-DI.

The diagnosis of neuropsychiatric lupus is based on the ACR 1999 nomenclature and case description. However, nonspecific clinical syndromes and diagnostic methods without specific patterns determine a large discrepancy in the reported frequency (14%-75%). A longitudinal, descriptive, observational design was applied based on the evaluation of clinical histories, SLE damage and activity indexes using the SLICC/ACR-DI and SLEDAI-2K, respectively, functional disability using the HAQ and self-reported work disability at 30 days. The number of deaths at one month of follow-up was also recorded. Serum IL-6 was measured at the time of diagnosis, as established by How criteria. Ten cases were described. Four patients debuted with neuropsychiatric involvement. The most frequent syndrome was major depression (n=4), followed by psychosis, seizures, peripheral neuropathy (n=3), stroke and myelitis (n=1). Half the patients (n=5) presented more than one neuropsychiatric diagnosis. The average SLE activity score measured by SLEDAI-2K

was 16.5. The average chronic damage score measured by SLICC/ACR-DI was 3. Half the patients scored 2 on the HAQ (n=5) and self-reported work disability at 30-day follow-up was observed in 40% of patients. IL-6 was not detected in plasma, except in one patient with diffuse and focal involvement (value: 1.16 pg/ml, reference range in healthy adults: 0-5 pg/ml). No deaths were recorded in the 30-day follow-up after hospital discharge in the study population. Despite having a small number of patients, this case series represents the first in-depth study of patients with SLE and neuropsychiatric involvement. Collaborative studies are needed to include more patients to reliably assess clinical features and possible biomarkers.

Corresponding author

Email:
claucenwenninger
@gmail.com
(C. Centuri3n-Wenninger)

INTRODUCCI3N

El lupus eritematoso sist3mico neuropsiqui3trico (NPSLE, por sus siglas en ingl3s), forma severa y poco conocida puede afectar hasta el 75% de los pacientes con LES¹ y ejemplifica bastante bien los efectos de la inflamaci3n sist3mica y la autoinmunidad que conducen al da3o del SNC con resultados conductuales. Tanto el perfil como la gravedad del deterioro neuropsiqui3trico en pacientes con NPSLE fluct3an con el tiempo, independientemente de la actividad de la enfermedad.

En el 40% de los casos, el NPSLE es consecuencia de causas secundarias, como el trastorno metab3lico basado en el da3o del LES a 3rganos distintos del cerebro o debido a los efectos secundarios del tratamiento farmacol3gico y en el 60% de los casos, los sntomas se atribuyen a la afectaci3n primaria del LES al cerebro², siendo los trastornos convulsivos, las enfermedades cerebrovasculares, el estado confusional agudo y la neuropatía los m3s comunes, consecuencia de microvasculopatía y trombosis, o de autoanticuerpos y mediadores inflamatorios.

En la actualidad, el diagn3stico de NPSLE se sustenta en los signos y sntomas de la presentaci3n clínica aplicando la nomenclatura y descripci3n de caso del Colegio Americano de Reumatología de 1999³, que unifica y define criterios de clínica, laboratorio e imágenes o pruebas psicol3gicas para cada sntoma, con una prevalencia de que varía de 37 a 91% en seis estudios⁴⁻⁹; aunque, lo inespecífico de estas características clínicas obstaculiza el diagn3stico^{1,3,10-11}.

En el 2001 Ainiála et al.^{5,12}, revisaron la categorizaci3n original de 1999 y retiraron sntomas neuropsiqui3tricos menores como cefalea y trastorno de ansiedad. Así, no existe consenso actualmente acerca de los criterios de inclusi3n o exclusi3n para NPSLE lo que ocasiona un sobrediagn3stico con la consecuente administraci3n innecesaria de terapia inmunosupresora¹³⁻¹⁴.

El diagn3stico de NPSLE requiere la exclusi3n de otras causas y la evaluaci3n clínica dirige la selecci3n de investigaciones apropiadas que incluyen la medici3n de autoanticuerpos, an3lisis de líquido cefalorraquídeo, estudios electrofisiol3gicos, evaluaci3n neuropsicol3gica y por neuroimagen para valorar estructura y funci3n cerebrales¹⁵.

El NPSLE puede preceder, coincidir o seguir al diagn3stico de LES, pero com3nmente (50-60% de los casos) se produce en el primer a3o despu3s del diagn3stico de LES y, en presencia de actividad generalizada de la enfermedad (40-50%)¹⁶.

Las manifestaciones clínicas de NPSLE son amplias y pueden involucrar el SNC y el SNP; por lo tanto, no existe una prueba diagn3stica única para NPSLE, y el diagn3stico sigue siendo principalmente un ejercicio de exclusi3n¹.

Los pacientes con NPSLE muestran un índice aumentado de da3o de 3rganos y alto grado de discapacidad laboral lo que ilustra la severidad del LES en este subfenotipo. Las manifestaciones clínicas del NPSLE est3n asociadas a disminuci3n de la calidad de vida¹⁷⁻¹⁹, y cuando son severas, contribuyen de manera importante a la morbilidad y mortalidad de los pacientes l3picos²⁰.

El tratamiento implica el manejo de las comorbilidades que contribuyen al evento neuropsiqui3trico, el uso de terapias sintomáticas e intervenciones más específicas con anticoagulaci3n o agentes inmunosupresores, dependiendo del mecanismo inmunopatogénico primario. Los pacientes con NPSLE con manifestaciones más graves, ya sean difusas o focales, generalmente requieren dosis altas de corticosteroides. Los pacientes con sntomas refractarios o progresivos se benefician de la metilprednisolona por pulso intravenoso o la terapia citot3xica²¹. El tratamiento ex-

perimental de NPSLE incluye dosis altas de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre²²⁻²⁴.

Las dificultades comunes en el manejo del paciente con NPSLE incluyen 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 resultado de actividad previa o aguda de la enfermedad y evaluar si los síntomas de esta afección se deben a infartos relacionados con un síndrome antifosfolípido o a otros fenómenos autoinmunes²⁵⁻²⁶. Con el advenimiento de las técnicas de imagen avanzadas, se han logrado algunos avances para llenar estos obstáculos.

Existe evidencia de que, con la reducción de la mortalidad, la morbilidad aumenta debido a los efectos negativos a largo plazo del tratamiento²⁷. 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 LES²⁸.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de cohorte longitudinal en base a los datos obtenidos de las historias clínicas y los métodos auxiliares de los pacientes con diagnóstico de LES con afectación neuropsiquiátrica diagnosticados en el periodo de estudio. Todos los pacientes incluidos cumplían los criterios de clasificación de LES, EULAR/ACR 2019²⁹. Fueron incluidos pacientes de ambos sexos, atendidos 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 aceptaron participar firmando el consentimiento informado, entre el mes de noviembre 2018 y el mes de septiembre de 2019 y además, 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.

En este estudio, se aplicó la rigurosidad de los criterios para diagnosticar una afectación neuropsiquiátrica secundaria a LES según la agrupación hecha por How et al (1985)³⁰ por tanto, en los pacientes incluidos el diagnóstico de NPSLE se estableció con la presencia de 1 criterio mayor, neurológicos: convulsiones – focalidad: déficit motor o sensitivo: hemiparesias, toque de par craneal, trastorno de la marcha o el movimiento, mielitis, neu-

ropatía focal, periférica o craneana – trastornos generalizados (alteración de la conciencia, encefalomielitis, síndrome cerebral orgánico) o psiquiátrico: psicosis, depresión clínica endógena – desorden afectivo cíclico – desórdenes esquizofreniformes – síndrome cerebral orgánico, o con la presencia de 1 criterio menor: neurológicos: parestias 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).

Para determinar las características clínicas de los pacientes incluidos se utilizó los índices de daño y actividad del LES según escalas de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology - Damage Index* (SLICC/ACR-DI)³¹ y *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K)³², respectivamente. Para evaluar el grado de discapacidad funcional se utilizó el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) en su versión española³³.

Para medir los niveles de interleucina 6 (IL-6) en plasma, se utilizó la técnica de determinación de ELISA – ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas multiplexado de los sistemas de R&D®, realizado en el Laboratorio Curie, de Asunción, Paraguay.

RESULTADOS

En este estudio se presenta una serie de diez casos, 8 mujeres, 2 hombres con edad promedio de 28.5 años, pacientes del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción y del Hospital Nacional de Itauguá del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, ambos del Departamento Central, Paraguay asistidos durante el periodo noviembre 2018 y septiembre 2019.

Optimizando precisión diagnóstica, cuatro pacientes jóvenes debutaron el LES con un compromiso neuropsiquiátrico (mediana con lapso de 5,5 meses).

La manifestación neuropsiquiátrica registrada más frecuente fue la depresión mayor seguida por la psicosis tal y como se observa en el gráfico 1. 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).

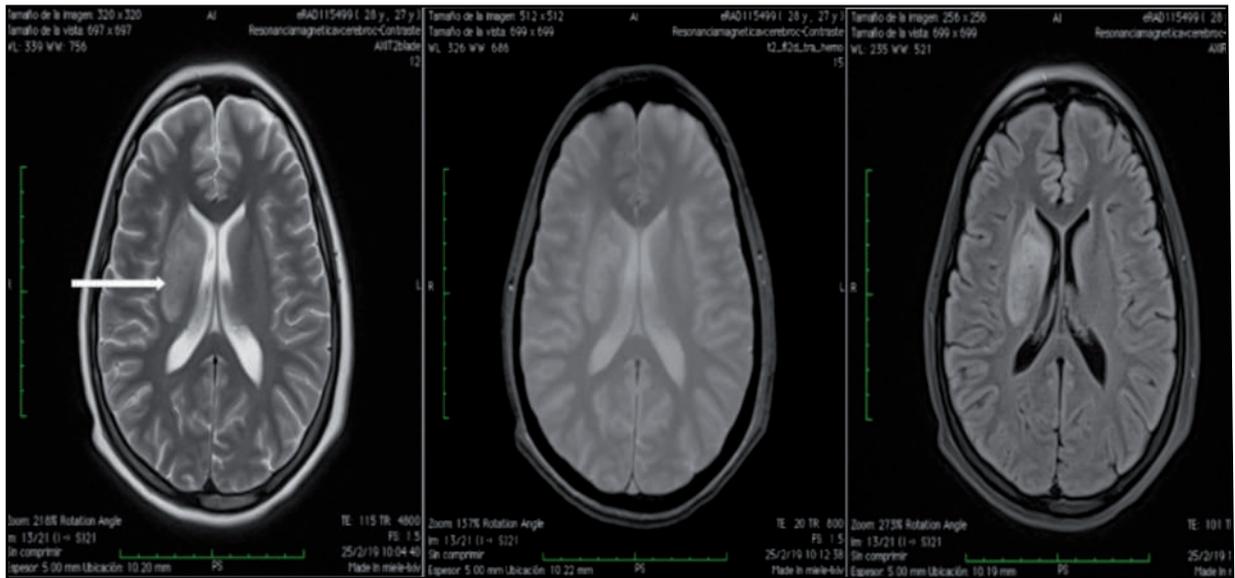


Imagen 1 Imágenes de RMN de caso NPSLE-202 del estudio, con NPSLE focal y difuso: Depresión mayor, vasculitis del SNC y ACV isquémico territorio arteria cerebral media derecha.

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

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 Fazekas³² por presentar lesiones periventriculares que se extienden hacia la sustancia blanca profunda, tal y como se observa en la imagen 1.

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 imagen 2, 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.

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.

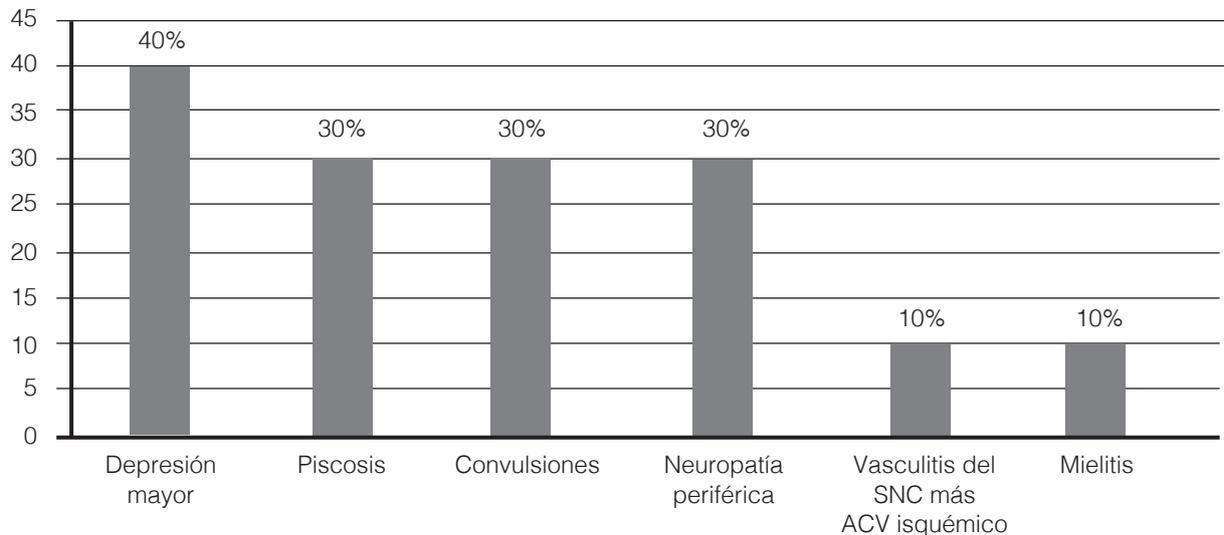


Gráfico 1 Manifestaciones Neurosiquiátricas registradas en el estudio.



Imágen 2 Imágenes de RMN de caso NPSLE-476 del estudio con NPSLE focal y difuso: mielitis y psicosis.

El cuadro de NPSLE ocurrió en contexto de actividad severa del LES, con un valor de la mediana de SLEDIAI-2K en primeros 10 días de inclusión al estudio de 16,5. El valor de la mediana del daño crónico medido por el SLICC/ACR-DI fue de 3 y condicionó discapacidad moderada a la inclusión al estudio (mediana de puntuación de 2 en escala HAQ³¹) en 50% (n=5 pacientes).

La IL-6 no fue detectada en el plasma de los pacientes con LES con compromiso neuropsiquiátrico, 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 dentro del rango de referencia para adultos sanos: 0 – 5 pg/ml, es decir ningún paciente presentó dosaje elevados de IL-6 en plasma.

En el estudio de seguimiento, no se registraron óbitos a los 30 días del alta hospitalaria en la población del estudio, pero si una discapacidad laboral autoreportada en 40% de los pacientes al seguimiento a 30 días.

DISCUSIÓN

En este reporte de casos 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 Ainiala et al (2001)³⁴ 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)³⁰. Es decir, de los 10 pacientes incluidos en este estudio el 100% reunió al menos 1 criterio mayor, según lo publicado por How et al³⁰, (algunos de estos pacientes presentaron más de un compromiso de NPSLE).

Bertsias (2010)¹⁶, 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 al³⁵, 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)^{16,35}, 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.

En este estudio cabe mencionar 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)³⁶ 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 ma-

yor, 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). Estos resultados se asemejan a los encontrados en este estudio que identificó manifestaciones focales y difusas y donde se observó una alta frecuencia de afectación neuropsiquiátrica como la depresión mayor.

Como 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)¹⁷, 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 presentaron compromiso de otros órganos y sistemas además del neuropsiquiátrico reflejado por los valores de SLEDAI-2 K elevados, por lo que todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides e inmunosupresores con el consecuente aumento de la morbilidad y del daño de órganos.

El compromiso neuropsiquiátrico suele ocurrir en el contexto de actividad generalizada de la enfermedad según Bertsias et al (2010)³⁵ quienes lo corroboraron en el 40 a 50% de los casos de su cohorte publicada. Esto coincide con este estudio donde se constató una elevada actividad de la enfermedad en la mayor parte de los pacientes incluidos.

Por otro lado, Díaz-Cortés et al (2015)³⁷, 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 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.

Aunque no existe un estándar de oro de diagnóstico para el lupus del SNC, Trysberg et al (2000)³⁸, 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 (HADS³⁹ 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)⁴⁰, 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)⁴¹, 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 de los centros del estudio.

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.

Trysberg et al (2000)³⁸, observaron que los niveles de interleucina-6 (IL-6) y de IL-8 en el LCR, así como la relación LCR/suero de IL-6, fueron elevados en el grupo de lupus del SNC, en comparación con los pacientes con LES que no cumplieron el diagnóstico de lupus con afectación neurológica. Curiosamente, el seguimiento de cinco pacientes tratados con éxito de lupus del SNC reveló una profunda disminución de los niveles intratecales de IL-6. Estos resultados indican que el análisis de los niveles de citoquinas en el LCR, especialmente la IL-6 y la IL-8, puede ser útil en el diagnóstico y posiblemente en el seguimiento de este tipo de pacientes. No obstante en este estudio no hemos observado dosis de IL-6 elevados en suero en los pacientes con afectación neurológica.

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra estudiada, que dificulta el análisis profundo de los datos, no obstante constituye el primer estudio realizado en Paraguay en pacientes con LES que servirá de base para fortalecer la línea de investigación sobre la afectación neurológica en el LES.

CONCLUSIONES

En este trabajo, que aunque se logró incluir un número reducido de pacientes, se pudo obtener por primera vez en Paraguay una caracterización de forma protocolizada de pacientes con LES y afectación neurológica. Además es la primera vez que se realiza un estudio de IL-6 en nuestro país como posible biomarcador de manifestación neurológica, que aunque nuestros resultados no coincidan con lo publicado, es el inicio de una línea de investigación en este tema.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor no refiere conflictos de interés

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Curie por su aporte para la realización de este estudio

BIBLIOGRAFÍA

1. Jeltsh-David, H., and Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nature Reviews Neurology*. 2014(10),579–596.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001. 57:496–500.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. León T, Henríquez C, Calderón J, Massardo L. Actualización en Lupus Neuropsiquiátrico con énfasis en déficit cognitivo. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1333-41.
10. Vasudevan A, Krishnamurthy AN. Changing worldwide epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clin North Am* 2010; 36 (1): 1-13.

11. 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.
12. 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.
13. Bortoluzzi A, Scirè CA, Govoni M. Attribution of neuropsychiatric manifestations to systemic lupus erythematosus. *Front. Med.* 2018, 5, 68.
14. 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.
15. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014, 10, 338–347.
16. Bertsias GK, Lloannidis 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.
17. Appenzeller S, Costallat LTL, and Cendes F. NeuroLupus. *Archives of Neurology.* 2006;63(3).458.
18. Monahan RC, Beaart-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.
19. Magro-Checa C, Beaart-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.
20. 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.
21. G Bertsias 1, J P A Ioannidis, J Boletis, S Bombardieri, R Cervera, C Dostal, 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.
22. Traynor AE, Burt RK. Hematopoietic stem cell Transplantation for active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38:767–772.
23. 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>
24. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol.* 2002b; Rep 4:337–344.
25. 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
26. Appenzeller S. Neurologic Manifestations in Autoimmune Diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56(3):189-190.
27. 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.
28. 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.
29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9): 1400-1412.
30. How A, Dent PB, Liao Sh-K, Denburg JA. Antineural Antibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.*1985; 28 (7): 789-95.
31. 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.
32. Gladman DD, Ibáñez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288–91.
33. Esteve-Vives J, Battle-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
34. 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.
35. Bertsias GK, and Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis, and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:358-67.
36. 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.
37. Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, Fernández-Ávila DG. Compromiso del Sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* 2015; 22(1):16-30.
38. Trysberg E, Carlsten H and Tarkowski A. Intrathecal cytokines in Systemic Lupus Erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus.* 2000; 9: 498-503.
39. Zigmond A., Snaith, R. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983; 67, 361-370.
40. N Iikuni 1, H Okamoto, T Yoshio, E Sato, S Kamitsujii, T Iwamoto, et al. Raised monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)/CCL2 in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006 (65) 2:253–6.
41. 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.