



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TITULO

**“Relación del anticuerpo anti p ribosomal sérico con el
Lupus Neuropsiquiátrico. Estudio Multicentrico”**

Trabajo de tesis para optar al título de Magister en Enfermedades Sistémicas
y Autoinmunes

Autor: Patricia Sobarzo Vysokolan

Tutor de tesis: Alan Flores, MD, PHD

Año 2019

Dedicado a mi esposo, *Iván* y mis hijos, *Ivo* y *Tiziana* que me acompañaron y me entendieron en este proceso, sin su ayuda llegar al final no hubiese sido posible.

Con todo mi amor.

Resumen

“Relación del anticuerpo anti p ribosomal sérico con el Lupus Neuropsiquiátrico.

Estudio Multicentrico”

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad caracterizada por su gran heterogeneidad, ejemplo clásico de enfermedades autoinmunes, presenta una variedad de manifestaciones clínicas; dentro de ellas las neuropsiquiátricas (NP) constituyen una de las más graves; representa un gran desafío su diagnóstico y manejo, existen estudios que asocian esta forma de presentación con la presencia del anticuerpo anti p ribosomal.

El objetivo de este estudio fue, relacionar el anticuerpo anti p ribosomal sérico con las manifestaciones del lupus neuropsiquiátrico (LESNP)

Metodología: estudio multicentrico analítico de corte trasverso; se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de LES que acudieron a dos centros de referencia en Paraguay, en el periodo de febrero a setiembre del 2019, estos pacientes fueron agrupados de acuerdo a la presencia o no de manifestaciones neuropsiquiátricas, en todos ellos se realizó el dosaje del anticuerpo anti p ribosomal, por el método de elisa automatizado. Fueron también estudiadas otras manifestaciones lúpicas. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Resultados: fueron incluidos 103 pacientes, con edad media de 32 ± 12 ; fueron del sexo femenino el 90,3%; las manifestaciones neuropsiquiátricas primarias se hallaron en el 34% de los pacientes con LES; el 66% no presentó ninguna manifestación neuropsiquiátrica.

El 24,27 % de todos los pacientes presentaron anticuerpo anti p ribosomal positivo; siendo significativamente mayor en aquellos con manifestaciones neuropsiquiátricas 51,43 % ($p < 0,00001$). Estos pacientes también presentaron al mismo tiempo nefritis lúpica en el 57,14 %, lo que nos permite concluir que la presencia del anti p ribosomal, puede estar atribuida a ambas manifestaciones del LES.

La actividad de LES fue severa en el 51,43% de los pacientes con LESNP; de los cuales el 83,33% presentaron anti p ribosomal positivo, asociación que fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$),

La manifestación neuropsiquiátrica más frecuentemente identificada fue la depresión mayor, en el 37,14%; seguida de la psicosis, en el 14,29%.

Conclusión: la prevalencia del anti p ribosomal fue mayor en aquellos con pacientes con LESNP y nefritis lúpica, asociación estadísticamente significativa.

La actividad de la enfermedad está relacionada con la aparición del anticuerpo p ribosomal, así como los niveles elevados de ANA y anti DNA.

Esto podría ser orientador para realizar un diagnóstico precoz y prevenir nuevos brotes del LES-

Tabla de contenidos

Introducción	7
Objetivos generales y específicos.....	11
Objetivo general:	11
Objetivos específicos:.....	11
Marco teórico conceptual:	12
Epidemiología:	12
Fisiopatología:	14
Manifestaciones clínicas:.....	21
Clasificación:	22
Tratamiento del lupus eritematoso sistémico:.....	23
LES neuropsiquiátrico:	26
Anticuerpos anti p ribosomales.....	29
Diagnostico.....	34
Tratamiento	34
Materiales y Método:	35
Asuntos éticos	39
Resultados y Discusión	40
Resultados.....	40
Características sociodemográfica de pacientes con LES	40
Anticuerpo anti p ribosomal y manifestaciones del LESNP	43
Anticuerpo anti p ribosomal y actividad del LES.....	45

Anticuerpo anti p ribosomal y otros anticuerpos	46
Anti p ribosomal y otras manifestaciones del LES.....	48
Discusión:	48
Conclusiones:	54
Citas Bibliográficas:	55
Criterios de clasificación SLICC 2012	70
Nuevos criterios ACR/EULAR de clasificación del LES	72
Clasificación del LESNP. ACR	73
Escala de Hamilton para la Depresión	81
Indice de actividad del LES. Sledai	84
Ficha técnica de recolección de datos	86
Documentos-Notas	88

Introducción

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica, determinada por la formación de autoanticuerpos que van dirigidos, contra una multiplicidad de antígenos a nivel del citoplasma y núcleo celular. Exhibe numerosas manifestaciones clínicas, entre ellas las neuropsiquiátricas, que son una de las más graves y continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.⁽¹⁾

En estos últimos años se produjo una evolución importante en cuanto a las investigaciones, con el surgimiento de los estudios genéticos, que han aumentado el descubrimiento del número de loci asociados con el riesgo de LES.⁽²⁾⁽³⁾

Las manifestaciones neuropsiquiátricas ocurren generalmente frecuente, en los primeros doce o veinticuatro meses, luego del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, en el 50% de los casos; y aproximadamente 28% al 40% de estos eventos se producen como debut de la enfermedad.⁽⁴⁾

El diagnóstico sigue constituyendo un reto; en el abordaje ante la sospecha de lupus neuropsiquiátrico, se hace imprescindible excluir otras causas, es importante para esto recurrir a los estudios complementarios, como neuroimagen, pruebas neuropsicológicas, electroencefalograma, y la valoración por parte de un psiquiátrica.⁽⁵⁾

Uno de los inconvenientes radica en pretender tratar todas las manifestaciones neuropsiquiátricas del mismo modo, ya que es muy probable que estas correspondan a subgrupos con desigual etiopatogenia.⁽⁶⁾

Magro-Checa C, *et al.* hacen referencia a que los eventos neuropsiquiátricos del LES se atribuyen con frecuencia elevada a un origen inmunomediado; enfatiza que la reevaluación multidisciplinaria es el estándar de referencia para evitar la

clasificación errónea y no puede ser reemplazado por modelos de atribución disponibles.⁽⁷⁾

En las últimas décadas se progresó en la comprensión del posible papel patogénico de los anticuerpos anti p ribosomales y su relación al cuadro neuropsiquiátrico en el lupus.⁽⁸⁾

Dichos anticuerpos fueron hallados en el suero de pacientes con LES por Elkon *et al*; presentan reactividad a un complejo molecular de 3 fosfoproteínas constituyentes de la subunidad mayor del ribosoma denominadas de P0 (38kD), P1 (19kD) y P2 (17kD).⁽⁶⁾

El interés hacia los anticuerpos anti p ribosomal deriva de la demostración de su alta especificidad para él LES; esto le confiere una gran importancia para su utilización en el menú de anticuerpos de refuerzo para el diagnóstico de esta patología, estos incluyen a los anticuerpos anti DNA nativo y al anticuerpo anti Smith.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

La detección del anticuerpo anti p ribosomal es de gran valor para el seguimiento longitudinal de estos pacientes, pudiendo inclusive evidenciarse antes de nuevos episodios de los cuadros neuropsiquiátricos.⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾

Su incidencia varía considerablemente del 15-30% conforme a la étnia de los pacientes valorados, de la temporalidad de la muestra estudiada en relación con la actividad de la enfermedad, así como de la sensibilidad y especificidad de las técnicas empleada en la identificación de estos anticuerpos.⁽⁹⁾⁽¹¹⁾

Por lo tanto la determinación del anti p ribosomal aporta un gran beneficio diagnóstico en las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, estudios avalan su aparición en algunos pacientes antes de la evidencia clínica de la enfermedad, y

como consecuencia esto contribuiría a un tratamiento precoz, oportuno y eficaz a nuestros pacientes.⁽⁶⁾⁽¹¹⁾

En Paraguay debido a las características climáticas por ser un país tropical, la exposición a los rayos del sol constituye un factor determinante, ya que los rayos ultravioletas son desencadenantes importantes de los brotes de lupus.

Otra característica de nuestra población latinoamericana, es la heterogeneidad étnica y genética que confiere una mayor susceptibilidad a la enfermedad. Existen casos que debutan con manifestaciones graves como las neuropsiquiátricas y las renales, es por esto que precisamos datos actuales de nuestras pacientes, de las presentaciones más frecuentes y de cómo es el comportamientos frente a estos cuadros que son verdaderos desafíos en el diagnóstico y manejo terapéutico.⁽¹²⁾

En nuestro país, existe solo una publicación sobre el lupus neuropsiquiátrico, una de series de casos, que hace referencia a presentaciones particulares como la psicosis y la mielitis transversa, de evolución grave y manejo complejo, por las limitaciones diagnósticas principalmente laboratoriales, que se presentaban hacen algunos años atrás.⁽¹³⁾

No hay datos en la literatura paraguaya, sobre la frecuencia del anticuerpo anti p ribosomal y su asociación con manifestaciones clínicas. Estudios realizados en países vecinos, mencionan la mayor prevalencia de manifestaciones clínicas neurológicas como psicosis y convulsiones en el LES juvenil, sin que estas presenten una asociación estadísticamente significativa entre el anticuerpo anti p ribosomal y dichas manifestaciones.⁽¹⁴⁾

Este estudio pretende investigar la relación del anticuerpo p ribosomal con las manifestaciones neuropsiquiátricas, además de características y posibles asociaciones que puede tener este anticuerpo con otras manifestaciones clínicas del lupus como las renales y articulares; así como su relación con otros anticuerpos presentes en el LESNP.

Determinadas estas características proporcionarían nueva información y datos para una mejor comprensión del comportamiento de nuestros pacientes con diagnóstico de LES en general y LESNP en particular.

Objetivos generales y específicos.

Objetivo general:

Determinar la relación entre la presencia del anticuerpo p ribosomal y las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico que consultaron en el Hospital de Clínicas y en el Hospital Nacional de Itauguá.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia del anticuerpo p ribosomal en el suero de los pacientes con LES, con y sin afectación neuropsiquiátrica.
2. Identificar las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes y su relación con el anticuerpo p ribosomal.
3. Evaluar la asociación entre los niveles séricos del anticuerpo p ribosomal y la actividad de la enfermedad medida por el SLEDAI, en los pacientes con LESNP.
4. Evaluar la asociación del anti p ribosomal y otros anticuerpos presentes en las manifestaciones neuropsiquiátricas.
5. Indagar la relación entre la presencia del anti p ribosomal y otras manifestaciones clínicas del LES, en los pacientes con LESNP.

Marco teórico conceptual:

El lupus eritematoso sistémico de características diversas, es por excelencia el mejor ejemplo de enfermedad autoinmune y multisistémica, inflamatoria, crónica, de comportamiento clínico y fenómenos autoinmunes muy heterogéneos entre pacientes, e incluso en el mismo paciente, que con el correr del tiempo va presentando cambios individuales dentro del espectro de la enfermedad.⁽¹⁵⁾

Estos cambios reflejan el complejo mosaico de vías moleculares alteradas que confluyen en el fenotipo clínico del LES.⁽¹⁶⁾

Durante el transcurso, la enfermedad presenta periodos de remisiones y exacerbaciones, que pueden generar cuadros clínicos graves y potencialmente mortales.⁽¹⁾⁽¹⁷⁾

Epidemiología:

Su distribución es a nivel mundial, los estudios de incidencia y prevalencia son dificultosos, debido a que su presentación es variable, las poblaciones estudiadas son diferentes y el manejo es multidisciplinario en todos los niveles sanitarios.⁽¹⁸⁾

La prevalencia de LES se ha estimado en 30 a 50 por 100 000 habitantes, lo que equivale a aproximadamente 500.000 pacientes en Europa y 250.000 en los Estados Unidos.⁽¹⁹⁾

La incidencia y prevalencia de LES son más altas en pacientes de raza negra que en asiáticos e hispanos. En ellos la enfermedad tiende a presentarse antes, con un curso evolutivo más grave, con más actividad, y con más daño a órgano blanco a largo plazo.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾

Está presente en todas las etnias, es más frecuente en no caucásicos, el segundo lugar ocupan los pacientes de ascendencia asiática y las tasas más bajas

corresponden a población caucásica.⁽²³⁾ Los estudios de EEUU y de países de América del Sur, se identifican por una inmensa variedad étnica, hay datos con importante variabilidad en cohortes extensas de países de América del Sur. ⁽²⁰⁾⁽²³⁾

Un análisis publicado en 2017 proporcionó evidencia de que la ascendencia, la raza y el origen étnico tiene un impacto importante en las manifestaciones y severidad del LES. Las disparidades observadas son en gran medida relacionadas con diferencias genéticas y exposiciones a ambientes locales.⁽¹⁸⁾⁽²⁴⁾

En un estudio elaborado en Japón, la prevalencia y la incidencia de LES aumentaron significativamente con la edad, independientemente del sexo, hasta un máximo de 30 a 39 años. Sin embargo, si bien ambos disminuyeron significativamente a partir de entonces, esta tendencia no se observó en los hombres.⁽²⁵⁾

Habitualmente afecta a mujeres entre los 15 y 50 años, durante el periodo fértil. La proporción de mujeres a hombres llega hasta 13: 1, mientras que solo es de 2: 1 en los ancianos y niños. ^{(6) (7)}

La cohorte lupus-Paraguay registra datos de edad media de $28,48 \pm 11,06$ años y relación hombre mujer 1:7. Otro estudio realizado en Paraguay informa edad media de 38,8 años y el predominio de mujeres en el 92% de los casos.⁽¹²⁾⁽²⁶⁾

El inicio del LES luego de los 50 años es poco común, sin embargo, con el envejecimiento de las poblaciones, es probable que los casos en este grupo etario aumenten.⁽²⁷⁾

La mortalidad, disminuyó en los últimos años, debido a la detección precoz y a los avances en el tratamiento.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ Al igual que en otras patologías reumatológicas con componente inflamatorio, el daño acumulado predice la mortalidad, que es

mayor en la población general.⁽³⁰⁾ La mortalidad es ahora solo el 10% dentro de los 10 años, en comparación con el 50% dentro de los 3 años en la década de 1960.⁽³¹⁾

Fisiopatología:

Pocos años atrás la etiología y la fisiopatología del LES eran desconocidas, el progreso en su conocimiento se ve restringido debido a su gran heterogeneidad, aun así se logró un avance significativo en las últimas décadas.⁽³²⁾

Actualmente podemos decir que el LES es una enfermedad multifactorial, con un evidente componente genético, epigenético, hormonal y múltiples factores del medio ambiente, que conllevan a trastornos del sistema inmunológico innato y adaptativo.⁽³¹⁾⁽³³⁾

La propuesta de algunos autores es que el LES está constituida en realidad por varias enfermedades distintas, que pueden articular en un fenotipo con un amplio rango de manifestaciones comunes.⁽³⁴⁾

Sabemos que el 90% de los enfermos con LES son del sexo femenino, con esta premisa se buscó la relación del “cromosoma X” y las hormonas femeninas, que tienen un rol importante en el proceso de la enfermedad, en cambio las hormonas masculinas y el “cromosoma Y” proporcionan un efecto protector. Esto se comprobó al evaluar mujeres con el síndrome de Turner (monosomía del cromosoma X) en quienes la prevalencia disminuye sustancialmente y en hombres con síndrome de Klinefelter (XXY) quienes presentan una prevalencia de la enfermedad equivalente a la de las mujeres.⁽¹⁶⁾⁽³⁵⁾

Como desencadenantes, se relaciona con el antecedente del hábito tabáquico, toxinas ambientales y algunos agentes infecciosos como el virus del Epstein-Barr. Durante el inicio del proceso autoinmune, pueden existir síntomas

similares a la infección viral, en una etapa previa a la aparición del LES; por lo que se ha convertido en un desafío la identificación del agente causal en particular.⁽³⁶⁾

El factor genético es de fundamental importancia pero no basta para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es del 25% aproximadamente y del 2% en gemelos dicigotos; se identificaron diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con LES.⁽³⁷⁾

Se ha propuesto a la predisposición genética, como un paso inicial para el proceso de la enfermedad, aunque algunos estudios han indicado que un sólo gen puede ser el implicado, se sabe que ésta es multigénica y que, por lo tanto, diferentes genes se asocian con la aparición de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

La radiación ultravioleta, entre los factores ambientales es el más ligado al LES; provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células; o al alterar el material genético y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Los avances en la búsqueda de biomarcadores han hecho uso de áreas en el estudio de las ciencias ómicas como la genómica, transcriptómica, metabolómica y proteómica, entre otras. Esta última ha sido ampliamente investigada en las dos últimas décadas y se define como el área encargada del estudio del conjunto de proteínas expresadas en un sistema.⁽⁹⁾

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han mejorado progresivamente la comprensión de qué genes son más críticos para el potencial de LES y han proporcionado información esclarecedora sobre los mecanismos inmunes que participan en él LES.⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾

Han sido identificados algunos genes implicados en la respuesta inmune innata como *IRF5*, y en la respuesta adaptativa como *NCF2*, *IKZF1*, *IRF8*, *IFIH1* y

TYK2, en la señalización de linfocitos T y B como *STAT4*, *TNFSF4* y *BLK*, otros relacionados con autofagia y apoptosis como *ATG5*, con la ubiquitinación *UBE2L3*, *TNAIP3*, *TNIP1* y relacionados con la fagocitosis como *ITGAM*, *FCGR3A* y *FCGR3B*.⁽¹⁶⁾

Julia A, *et al* en un metaanálisis sobre la expresión genética en el LES identificaron cinco nuevos loci de riesgo significativo en todo el genoma *GRB2*, *SMYD3*, *ST8SIA4*, *LAT2* y *ARHGAP27* y cuatro vías biológicas asociadas con el riesgo de LES. El análisis de la ruta reveló varios procesos biológicos significativamente asociados con el riesgo de LES: señalización del receptor de células B, coestimulación *CTLA4* durante la activación de las células T, señalización de interleucina-4 e interacciones de la superficie celular en la pared vascular. Los resultados de este estudio amplían significativamente el conocimiento de los procesos biológicos implicados en la susceptibilidad al LES, estos hallazgos son de gran relevancia ya que señalan mecanismos biológicos específicos que son importantes y que de otro modo no habrían sido priorizados para la investigación. En una enfermedad grave como el LES que carece de tratamientos eficaces, los estudios genéticos proporcionan una forma única de expandir el número de objetivos moleculares para el descubrimiento de fármacos.⁽²⁾⁽³⁾

La regulación epigenética está dada por dos factores importantes, la metilación del DNA y la modificación de histonas por medio de la acetilación y metilación, ya que de esto depende el acceso de los factores de transcripción y, por ende, la expresión génica, se ha demostrado que algunos medicamentos instaurados a los pacientes con LES, la luz UV, infecciones virales, contaminantes ambientales y las hormonas como se dijo anteriormente, tienen efecto sobre la regulación epigenética. Este efecto es, posiblemente, mediado por dos mecanismos

básicos, la regulación de la maquinaria transcripcional (RNA polimerasa II, co-activadores y corepresores) y la regulación de enzimas como metil-transferasas y enzimas modificadoras de histonas. Entre los diferentes promotores de genes que se encuentran hipometilados y que tienen importancia en la fisiopatología de la enfermedad están la IL-10, CD40LG, CD70, entre otros⁽²⁾⁽¹⁶⁾

Como el LES es una enfermedad autoinmune mediada por los sistemas inmunes innato y adaptativo, el perfil de las células inmunes es un enfoque prometedor para el descubrimiento de biomarcadores. La memoria inmunológica permite que los sistemas inmunes reconozcan de manera específica y eficiente los antígenos que encontraron, a veces de por vida. Las células T de memoria y las células B de larga duración y específicas para antígenos particulares son las células clásicas responsables de la memoria inmune.⁽³⁸⁾

Dentro de los hallazgos característicos del LES encontramos el descenso de los niveles de componentes del complemento, incluido como criterio de clasificación y como índice de actividad⁽³⁹⁾. Los hallazgos más habituales son la disminución de C3 y C4, pueden existir niveles bajos de C4 de forma permanente, pero en fases activas los niveles de C3 y C4 pueden permanecer sin cambios. Sin embargo, la tendencia es que los niveles más bajos se asocien a los brotes. También se detecta disminución de la actividad hemolítica de la vía clásica, CH100/CH50. Pueden existir niveles persistentemente bajos de C3 en la enfermedad renal crónica. También se detecta elevación de productos de la activación del sistema (C2a, C3a, etc.) en períodos de agravamiento, pero su uso no es rutinario.⁽⁴⁰⁾

Se producen descensos importantes de C3 y C4 en la nefritis activa o en pacientes con manifestaciones hematológicas, debido al incremento del catabolismo. También se observan descensos marcados en los procesos

infecciosos. El descenso del complemento como criterio de clasificación muestra una sensibilidad y especificidad del 64 y 91% para C3, y del 64 y 65% para C4, respectivamente. La combinación de ambos eleva la sensibilidad y la especificidad, la determinación seriada puede ser útil.⁽³⁹⁾

En pacientes con nefropatía lúpica, los niveles bajos de C3 incrementan el riesgo de futuros brotes. Los niveles bajos de C1q se asocian a glomerulonefritis proliferativa y descienden antes de los brotes.⁽³⁹⁾⁽⁴¹⁾

En una proporción de casos con C1q bajo se detectan anticuerpos anti-C1q y se considera que su desaparición es un factor pronóstico favorable. Los niveles bajos de C1q poseen una especificidad elevada, del 96%, pero una sensibilidad de solo un 20%. Pueden ser útiles en la monitorización de la nefritis. El complemento también se incluye como marcador histológico de la enfermedad renal, ya que la localización de C1q, C3 y C4 con isotipos de IgG, IgA e IgM en los glomérulos es casi exclusiva de la nefritis.⁽⁴⁰⁾⁽⁴²⁾

El LES es un ejemplo clásico de respuesta inmunológica, caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra múltiples antígenos propios, muchos de ellos nucleares. Estos autoanticuerpos producen daño tisular sistémico a través de complejos inmunes (IC) y de otros mecanismos.⁽⁸⁾⁽⁴²⁾

Las pruebas serológicas se usan para ayudar a establecer el diagnóstico de LES, los anticuerpos ANA se dirigen contra componentes nucleares, el término puede ser inexacto, ya que con las técnicas utilizadas en su determinación se detectan también anticuerpos contra otros componentes celulares de la cubierta nuclear, el aparato mitótico, e incluso del citoplasma o de la membrana celular.⁽⁴³⁾

Un test de ANA positivo no tiene un valor absoluto, sino que debe ser correlacionado con los datos clínicos. Se establecen rangos de referencia por cada laboratorio donde se procesan los sueros de los pacientes, puede haber ANA positivos en individuos sanos, más frecuentemente al incrementarse la edad, pero sólo se detectan, mediante las técnicas disponibles, cuando su concentración sobrepasa el valor sérico normal. ⁽⁴⁴⁾

En personas mayores de 65 años se detectan ANA en el 10-35%, cuanto mayor es el título, mayor es la probabilidad de que exista una enfermedad autoinmune.⁽¹⁰⁾

La eliminación defectuosa del material apoptótico, junto con las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), proporciona abundante cromatina o auto DNA doble cadena (dsDNA) para desencadenar la producción de anticuerpos anti DNAds, aunque los mecanismos aún no se han dilucidado. En pacientes con LES, el complejo inmune del DNAds y sus autoanticuerpos desencadenan la producción de interferón tipo I (IFN-I) a través de sensores de ADN intracelular, lo que impulsa al sistema inmunitario adaptativo a descomponer la auto tolerancia.⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Los anticuerpos anti DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, estos constituyen un subgrupo de anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG.⁽³⁵⁾ La prueba por la cual se detecta el anti-DNA es la Crithidia luciliae (protozoo que contiene un DNA circular al que se fija específicamente el anticuerpo anti-DNA), originando fluorescencia en presencia de isocianato de fluoreceína.⁽³⁷⁾

Su patogénesis en el LES ha sido reafirmada, son altamente específicos y están presente en el 70% de los suero de pacientes con lupus pero en menos del

0.05% de la población sana o pacientes con otras patologías autoinmunes como artritis reumatoide. Niveles altos de anticuerpos anti DNA de doble cadena tiende a reflejar actividad lúpica, pero no en todos los casos. El 80% de los pacientes que tienen niveles altos en suero y enfermedad subclínica, desarrolla el padecimiento en los 5 años posteriores a la detección.^{(37) (45)}

Se describen más de 180 autoanticuerpos diferentes en el LES, la frecuencia en la enfermedad varía, los autoanticuerpos se dirigen a una multitud de antígenos, principalmente componentes nucleares, así como a otros componentes celulares como proteínas asociadas a fosfolípidos, moléculas citoplasmáticas, antígenos de membrana endotelial, fragmentos de complemento, IFN y otros.^{(10) (38)(47)}

Si bien se ha identificado un gran número de genes de susceptibilidad, la producción de anticuerpos contra un subconjunto distinto de proteínas nucleares sigue siendo una característica distintiva primaria en el diagnóstico de la enfermedad.⁽⁴⁸⁾

La utilidad de los biomarcadores de autoanticuerpos para la subclasificación y agrupación de enfermedades sigue siendo de gran importancia, en la última clasificación del LES, EULAR 2019⁽³⁹⁾ en cuanto al dominio inmunológico, el anticuerpo anti DNA, el anticuerpo anti Smith, (anti Sm) y los anticuerpos antifosfolípidicos siguen siendo fundamentales para realizar el diagnóstico.⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

Los anti Smith reaccionan frente a proteínas Sm, que forman complejos con RNA nucleares ricos en uridina a nivel del citoplasma. Estos son altamente específicos, prácticamente patognomónicos, del LES. Su presencia es casi diagnóstica, su sensibilidad es baja, ya que aparecen en el 30-40% de pacientes de raza negra y en el 5-20% de pacientes de raza caucasica.⁽⁵¹⁾

Los anticuerpos dirigidos contra antígenos encontrados extracelulares son patogénicos, aquellos dirigidos contra antígenos intracelulares la acción es inespecífica. La patogenicidad de los anti DNAs, dirigidos contra dianas intracelulares, se ha explicado por varios mecanismos, como ser, formación de inmunocomplejos (IC), penetración en la célula, con un efecto citopático directo, reactividad contra otros antígenos presentes en los tejidos, como actinina a nivel renal, receptor NMDA en tejido nervioso y otros.⁽⁴²⁾

Manifestaciones clínicas:

En cuanto a las manifestaciones clínicas del LES, es una enfermedad crónica, que cursa con periodos de remisiones y exacerbaciones, con fases de actividad o brotes, debido a su gran variabilidad y heterogeneidad, no existe un patrón clínico definido, la presentación inicial es impredecible. Puede presentar un debut característico con astenia, artralgias, rash malar, síndrome febril y otras manifestaciones potenciales, como dolor pleurítico, dolor abdominal, etc., sobre todo en una mujer joven.⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾

El inicio puede ser en forma de sintomatología inespecífica, común a otros procesos, como fiebre, pérdida de peso, poliartralgias, polimialgia, cefalea, malestar general o astenia, lo que puede dificultar el diagnóstico. Algunos pacientes presentan signos clínicos aislados, como rash discoide, artritis o crisis comiciales. En una proporción de casos, la afectación inicial es multisistémica, permitiendo la sospecha diagnóstica. La presentación puede incluir cualquier órgano o sistema. Los más frecuentes son la piel y el sistema articular, seguidos de síntomas constitucionales inespecíficos.⁽⁵⁴⁾

En la historia clínica se debe interrogar detalladamente sobre múltiples síntomas, actuales o pasados, efectos de la exposición al sol, síntomas generales,

antecedentes de patologías previas, etc Los síntomas constitucionales son frecuentes, se registra fiebre en el 40-84% de pacientes en alguna fase de la enfermedad, habitualmente con cifras moderadas, puede presentarse como fiebre aislada, incluyéndose en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido.⁽⁵⁵⁾

Se relaciona con la producción de pirógenos endógenos por células polimorfonucleares, monocitos y macrófagos (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-) y con productos del ácido araquidónico. Puede haber anorexia y pérdida de peso, inferior al 10%, hasta en la mitad de los pacientes. En algunos pacientes puede haber aumento de peso, debido a un síndrome nefrótico.⁽³⁷⁾⁽⁵³⁾

El malestar general y la fatiga son habituales. A veces constituyen los únicos síntomas de presentación, asociados frecuentemente con dolores generalizados. Entre las manifestaciones más graves se menciona la nefritis lúpica y la afectación del sistema nervioso (SN) central (SNC), SN periférico y SN autónomo ⁽³⁷⁾⁽⁵²⁾⁽⁵⁴⁾

En estudios publicados en Paraguay hacen referencia de que la manifestación inicial más frecuente fue la articular seguida por la afectación cutánea, en relación al compromiso renal, se pudo observar una alta prevalencia de esta complicación, esto es similar a otros estudios publicados.⁽⁵²⁾⁽⁵⁶⁾

Clasificación:

El LES es una patología que necesariamente precisa una clasificación para abordar al diagnóstico, ya que no es específica con los síntomas y signos; esta clasificación ha experimentado diversos cambios con el tiempo, debido al avance en la investigación y los descubrimientos realizados.

En el año 2012 para mejorar la relevancia clínica, cumplir estrictos criterios como requisitos metodológicos e incorporar nuevos conocimientos sobre la

inmunología del LES, se reunió el The Systemic Lupus International Collaborating Clinics group, fue revisado y validado por el American College of Rheumatology (ACR). Estos criterios estuvieron vigentes hasta junio del 2019, donde se publicó los nuevos criterios de clasificación del LES. ⁽⁵⁶⁾

Un esfuerzo multinacional de la Asociación Americana de reumatología (ACR) y EULAR que se publicó recientemente, ha llevado al desarrollo de nuevos criterios de clasificación para LES. ⁽¹⁵⁾

El objetivo fue excluir imitadores de lupus y centrarse en la verdadera enfermedad autoinmune, promover la aplicabilidad al LES juvenil y precoz. En el proceso de derivación en un umbral, por encima del cual los expertos clasificarían pacientes con LES con fines de inclusión en el estudio. Fueron determinados diez dominios jerárquicos (siete clínicos y tres inmunológicos), que consta de un total de 22 criterios con distintas relevancias, el requisito es obtener una puntuación total de 10 o más para que un paciente cumpla con los criterios para la clasificación del LES. ⁽¹⁵⁾⁽³⁹⁾⁽⁴¹⁾

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico:

No existe un tratamiento general para el LES, debido a la variabilidad de su comportamiento, el manejo debe ser individualizado con base en las características del paciente las manifestaciones que presenta y la actividad de la enfermedad e incluso teniendo presente la posibilidad de acceso a algunos fármacos como las terapias biológicas. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides (GC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antimaláricos y diversos inmunosupresores. Con estos fármacos se ha logrado mejorar notablemente el pronóstico de los pacientes, aunque pueden ser frecuentes las recaídas, así como, en algunos casos, la falla terapéutica; es necesario vigilar la toxicidad de dichos fármacos. ⁽²⁷⁾

Cuando iniciamos el tratamiento, debemos apuntar a que el objetivo sea la remisión de la actividad clínica, o la menor actividad posible que nos permita, llevar al paciente a la suspensión de los inmunosupresores y los glucocorticoides o, por lo menos, mantenerlos en las dosis más bajas posibles para así evitar los múltiples efectos adversos asociados a ellos.⁽⁴⁸⁾

Existen pacientes refractarios al tratamiento, que son aquellos que no responden al tratamiento estándar o que requieren una dosis inaceptable de glucocorticoides para mantener la remisión.⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾

Antes de considerar que un paciente es refractario, se debe revisar cómo es su adherencia terapéutica y la presencia del daño acumulado que no sea susceptible de mejorar con el tratamiento. Para aprovechamiento de estas recomendaciones, se debe entender como lupus grave cuando los pacientes presentan manifestaciones con alta morbi-mortalidad como la el lupus neuropsiquiátrico, la nefritis lúpica, las manifestaciones hematológicas como, anemia hemolítica, trombocitopenia, la neumotitis lúpica, la hemorragia pulmonar, la vasculitis, la miocarditis lúpica, las miositis graves, pancreatitis lúpica, hepatitis lúpica, queratitis grave, vasculitis retiniana, escleritis grave, neuritis óptica. El LES no grave se entiende como afección a órgano menor involucrado como las afectaciones mucocutáneas, las afecciones articulares, las serositis, etc, que no necesite un tratamiento inmunosupresor agresivo. Como ya se mencionó, el tratamiento de LES debe ser individualizado y dependerá del tipo de manifestación, del o de los órganos o sistemas involucrados y de la gravedad de la enfermedad.⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁴⁾

Para valorar la actividad de la enfermedad y el daño irreversible en pacientes con lupus eritematoso sistémico es sumamente importante evaluar las formas de

presentación, las medidas de desenlace del paciente y su pronóstico, las diferencias entre grupos poblacionales, la adherencia a los tratamientos instaurados y las respuestas a nuevos tratamientos. Existen diferentes índices validados, disponibles desde hace 30 décadas, aunque ninguno demostró una clara superioridad y, por tanto, no tienen una aceptación universal. Manejar correctamente a los pacientes con lupus supone un reto por diferentes motivos, por un lado, la compleja afectación multisistémica que produce la enfermedad y, por otro, su curso fluctuante, hace que los pacientes tengan una evolución y una afectación muy diferentes entre sí. Además, la ausencia de un estándar de oro como variable única que permita evaluar la actividad de la enfermedad hace precisa la utilización de índices o escalas compuestas. La valoración global de la enfermedad por el médico puede estar muy influida por la experiencia clínica de este y, por tanto, producir una amplia variabilidad.⁽⁵⁹⁾

La mayoría de los índices compuestos para valorar la actividad de la enfermedad en pacientes con LES han sido validados y son comparables entre sí. Aunque son complejos a la hora de ser aplicados en la práctica clínica, estos índices facilitan la recogida de información clínica relevante de forma cuantitativa y EULAR recomienda su uso para monitorizar a los pacientes. El uso de índices compuestos para evaluar tanto la actividad, como el daño estructural, ayudaría en práctica clínica a guiar las decisiones terapéuticas de la forma más objetiva posible.⁽⁶⁰⁾⁽⁴⁸⁾

Tanto el BILAG (British Isles Lupus Assessment group) como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure) son los índices que tienen una validación más completa y los que más se usan en ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes. El ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) tiene la ventaja de ser el más sencillo de calcular y el SLAM

(Systemic Lupus Activity Index) es el más sensible al cambio, ya que es el único que permite dar una puntuación mayor a mayor gravedad. El SLAQ (Systemic Lupus Activity Questionnaire) es un índice que completa el paciente y exhibe una buena correlación con el SLAM, del que deriva, por lo que puede suponer una buena alternativa para consultas en las que se puede dedicar menos tiempo por paciente o para estudios poblacionales.⁽⁵⁹⁾

LES neuropsiquiátrico:

La afectación del sistema nervioso central y sus manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas, es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES y al mismo tiempo uno de los aspectos menos entendidos de la enfermedad. Sus síntomas que van desde cefalea vascular y alteraciones de ánimo, hasta trastornos cognitivos y otros más graves y discapacitantes, como la mielitis transversa. Tienen bases fisiopatológicas definidas, que conllevan a tratamiento dirigido, pero representan un desafío diagnóstico y frecuentemente terapéutico.⁽⁴⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾

La incidencia y prevalencia son variadas, según los estudios, entre el 14 y 75%. En estudios prospectivos se sitúa alrededor del 19%.⁽⁶¹⁾

Aproximadamente el 93% de estos casos involucra el sistema nervioso central (SNC) y el 7% restante compromete el sistema nervioso periférico (SNP).⁽⁴⁷⁾

Los trastornos graves más comunes son la enfermedad vascular cerebral y las crisis comiciales, que pueden alcanzar una incidencia entre el 5 y 15%, mientras que la afectación cognitiva grave, corea, psicosis o neuropatía se observan en el 1-5%. Un 28-40% de los cuadros clínicos de LESNP se detecta en el momento del diagnóstico o antes. Hasta un 50-60% de casos se produce durante el primer año de evolución de la enfermedad. Los principales factores de riesgo asociados al NPSLE

son: grado de actividad de la enfermedad, manifestaciones neuropsiquiátricas previas.⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾

Podemos definir varios tipos de LESNP según su etiopatogenia: Inflamatorio, isquémico y secundario. El primero se correlaciona con una actividad alta del lupus y cursa con disfunción cognitiva. En el isquémico existe una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos inmunoglobulinas y alteraciones en la resonancia.⁽⁶⁴⁾

El LESNP secundario se relaciona con factores como la enfermedad renal grave y el uso de corticoides. En estudios histológicos, las lesiones más frecuentes son de tipo vascular, con vasculopatía proliferativa no inflamatoria y hialinización, sobre todo en pequeños vasos. La vasculitis en series de autopsia es poco habitual. Sin embargo, la patogenia es probablemente multifactorial: Autoanticuerpos, inflamación, alteraciones vasculares, etc. Se considera que es importante el papel de una microvasculopatía asociada a inmunocomplejos.⁽⁶⁵⁾⁽⁶¹⁾

En los síndromes mediados por autoanticuerpos puede haber neurotoxicidad directa y activación de complemento. Existe relación con los anticuerpos anti-DNA, anticuerpos antifosfolipídicos, (aPL) anti p ribosomal, antihistona y anti Sm. En un 25% de pacientes puede haber reactividad cruzada entre anticuerpos anti DNA y anti-NMDA. Éstos se relacionan con neurotoxicidad en encefalopatías autoinmunes. Los mecanismos vasculares son importantes. Pueden tener un origen trombótico o inflamatorio. También se ha visto que existen procesos inflamatorios directos en el SNC. Se ha demostrado aumento de parámetros de inflamación a nivel cerebral (VCAM-1, interleucinas, IFN y TNF).⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾

El neurolupus se ha relacionado con aPL, posiblemente ligados al riesgo de eventos vasculares y alteraciones cognitivas. Los anticuerpos anticardiolipina (aCL)

se correlacionan con alteraciones cognitivas, depresión, psicosis, corea, crisis epilépticas y migraña; en otros estudios existe una asociación más estrecha con el anticoagulante lúpico. No existe una asociación específica entre cada autoanticuerpo y síndromes determinados, aunque se ha visto correlación entre anticuerpos anti p ribosomal con depresión y psicosis ⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁶⁾

Las manifestaciones más prevalentes según la clasificación del Colegio Americano de Reumatología ⁽⁵⁶⁾ incluyen alteraciones cognitivas 55-80%, cefalea 24-72%, trastornos de ánimo 14-57%, apoplejías 5-18%, polineuropatía 3-28%, ansiedad 7-24%, convulsiones 6-51%, y psicosis 8% estas dos últimas relacionadas con la actividad lúpica.⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾

Los demás síndromes tienen prevalencias $\leq 1\%$. Las alteraciones cognitivas no se relacionan con el tiempo evolución, la actividad o el tratamiento; predomina la disminución de la atención, la memoria, particularmente viso espacial y la disfunción ejecutiva. Pueden asociarse a demencia de grado variable en el 25% y la mayoría tiende a mejorar con el tratamiento. De las alteraciones psiquiátricas, destacan la depresión mayor, las alucinaciones auditivas y los trastornos de ansiedad. La mielitis transversa (MT) es rara pero muy grave; se presenta en los primeros 5 años de evolución. El 50% de los pacientes comienzan con ella y recurre en el 21-55%; la quinta parte no mejora o presenta deterioro. Las convulsiones frecuentemente acompañan a otras manifestaciones del LES, pero pueden ocurrir como evento aislado.⁽⁶⁾⁽⁷¹⁾

Hay evidencias que han fortalecido el rol de varios anticuerpos en la patogénesis de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, incluyendo los anticuerpos antiproteína p ribosomal.⁽⁷²⁾

Anticuerpos anti p ribosomales

Estos anticuerpos fueron encontrados en el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico, tienen como objetivo tres proteínas fosforiladas (proteínas P) altamente conservadas ubicadas en la subunidad 60S de los ribosomas.⁽⁹⁾

Las proteínas P, que exhiben pesos moleculares de 35, 19 y 17 kD, se designan P0, P1 y P2, respectivamente, esto fue descrito por Elkon et al. en 1985 y por Bonfa et al. en 1987. El epítipo inmunodominante en pacientes con LES es una secuencia compartida en los términos carboxi (C) de las proteínas P.⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾

Los antígenos ribosómicos p en su forma nativa forman un pentámero que consta de una copia de P0 y dos copias de P1 y P2. Este complejo interactúa con la molécula de ARN ribosómico 28S para formar el tallo ribosómico, incluido un dominio de guanosina trifosfatasa (GTPasa) involucrado en el paso de elongación de la traducción de proteínas.⁽⁷⁵⁾ Los anticuerpos monoclonales contra las proteínas P inhiben la unión del factor de elongación EF-1 alfa y EF-2 a los ribosomas e inhiben la síntesis de proteínas. Las proteínas P se identificaron inicialmente en los ribosomas en el citoplasma; Los estudios posteriores también han documentado epítipos reconocidos por los anticuerpos antirribosómicos de la proteína P en la superficie de las células T neuronales, hepatomas y activadas in vitro.⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾

La unión de los anticuerpos a estas proteínas en las superficies celulares podría tener un significado patogénico, dada la evidencia de que dichos anticuerpos pueden ser internalizados, lo que resulta en una disfunción celular.⁽⁷⁶⁾

Mahler *et al* han demostrado recientemente que la respuesta anti-P no está restringida a la terminal C de la proteína y que los anticuerpos del paciente también se dirigieron a otras regiones de esta proteína. El mapeo del epítipo humoral de los anticuerpos P ribosómicos en pacientes con LES establecido tienen identificado

objetivos antigénicos adicionales, siendo uno de los más comunes una secuencia que contienen los aminoácidos 99-113 de P0, que se une al 92% de los pacientes estudiados. En particular, los anticuerpos anti-ribosomales P encontrados en el suero de un paciente con LES se encontraron dirigidos múltiples regiones de la proteína P0 evitando visiblemente la región C-terminal.⁽⁷⁷⁾

Este antígeno, a su vez, es compartido por la proteína NSPA (neuronal Surface P antigen), que es expresada en la superficie celular de neuronas distribuidas en áreas cerebrales encargadas del control de las emociones, funciones cognitivas y memoria.⁽⁶⁸⁾

Los anticuerpos contra las proteínas p ribosomal producen un patrón de tinción citoplasmática moteado fino en una célula de epiteloma humano, sustrato de células tipo 2 (HEp-2) utilizando inmunofluorescencia indirecta. En la práctica clínica, estos anticuerpos pueden detectarse mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o ensayo de microesferas láser direccionable.⁽⁷⁷⁾

La prevalencia de anti p ribosomal en el LES varía significativamente según la raza, se encuentra entre el 10% y el 40%, según estudios varios estudios, esta prevalencia de anti p ribosomal es mayor en los pacientes con LES con enfermedad activa que en aquellos en los cuales la enfermedad permanece inactiva.⁽⁹⁾⁽⁸⁾⁽⁷²⁾⁽⁷⁸⁾

Estos autoanticuerpos son mucho más frecuentes en pacientes con LES juvenil que en pacientes con LES de inicio en adultos.⁽¹⁴⁾⁽⁷⁹⁾

Los mismos factores que parecen explicar las diferencias en la prevalencia de los anticuerpos anti p ribosomal entre los diferentes grupos de pacientes con LES provoquen la variabilidad en las asociaciones con diferentes manifestaciones clínicas. Igualmente, los tamaños de muestra pequeños en muchos de los estudios

positivos y las diferencias en los métodos para la detección de anticuerpos también pueden ser importantes.⁽⁸⁰⁾

La importancia de los anticuerpos anti p ribosomal se debe a la demostración de su alta especificidad pero la sensibilidad baja a moderada de estos anticuerpos para LES, lo que les da un interés especial y su inclusión en el menú de anticuerpos al que se puede recurrir cuando existan dudas en cuanto diagnóstico de esta patología, que incluye los anticuerpos anti ADN nativo (ADNdh) y antígeno Smith.⁽⁸⁾

Existe evidencia de que los anticuerpos anti p ribosomal pueden estar presentes en el suero de pacientes en promedio 1,7 años antes del diagnóstico de LES, tienden a acumularse en los años previos al diagnóstico, mientras que los pacientes aún están clínicamente asintomáticos. La detección del anti p ribosomal es más útil para ayudar a establecer el diagnóstico de LES en entornos en los que el diagnóstico es incierto, dada la alta especificidad pero la sensibilidad baja a moderada de estos anticuerpos para LES. ⁽⁸⁾⁽¹¹⁾

La potencial asociación entre la presencia de anticuerpos antiribosómicos de proteína fosforilada (proteína P) y manifestaciones específicas del LES es muy controvertida, se han asociado a manifestaciones como la neuropsiquiátrica, la nefritis lúpica, la fotosensibilidad, la erupción malar y afectación hepática.⁽¹⁴⁾⁽⁷²⁾⁽⁷⁴⁾

Así también se encontró que los anticuerpos anti p ribosomal están relacionados de manera variable con un curso de enfermedad más grave, y con otros anticuerpos que implican actividad de la enfermedad.⁽⁷⁴⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁸¹⁾

Haddouk ^{et al} propusieron que, debido a la mayor precisión diagnóstica, estos anticuerpos deberían considerarse en los criterios de clasificación.⁽⁸⁾⁽⁷⁵⁾

Otros anticuerpos de significativa importancia en el LESNP son los anticuerpos antifosfolipídicos (AL) están presentes en el 60% de los pacientes con

LES, de los cuales el 30% tienen síndrome antifosfolípido, estos se relacionan con déficit cognitivo y disfunciones focales, principalmente con el anticoagulante lúpico (ACL). Existe asociación de ACL con alteración psicomotriz, disminución del aprendizaje, memoria verbal y funciones ejecutivas. El anticuerpo antifosfolípido y el anticoagulante lúpico inhiben la proliferación de astrocitos y aumentan la despolarización de sinaptoneurosomas.⁽⁶⁾⁽⁸²⁾

La respuesta inmunitaria humoral que es extensa contra antígenos neuronales, ribosomas y fosfolípidos; se ha implicado en la patogénesis de LESNP, con autoanticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y, en menor medida, en el tejido cerebral por medio de necropsias realizadas.⁽⁸³⁾

Los anticuerpos antineuronales los observamos en el LCR del LESNP con manifestaciones difusas.⁽⁵⁶⁾⁽⁸⁴⁾ Los gangliósidos, componentes de la membrana neuronal, intervienen en la memoria, la transducción de señales, la transmisión sináptica y la unión muscular; los anticuerpos IgG antigangliósidos se asocian a migraña, demencia y neuropatía periférica, y los IgM a depresión. En el lupus neuropsiquiátrico juvenil son frecuentes 83% y se asocian a alteraciones cognitivas.⁽⁶⁶⁾⁽⁸⁰⁾

Existen informes de anticuerpos antiproteína 2 asociada a microtúbulos, antiproteína acídica fibrilar glial y antineurofilamentos, importantes en la comunicación, la estructura celular y la integridad de la barrera hematoencefálica.⁽¹⁶⁾

Los dirigidos contra alfatubulina están presentes en el 36% de LESNP, en el 4% de LES y en ningún control como esclerosis múltiple, epilepsia, y personas sanas; se asocian a agitación psicomotriz, neurosis obsesiva-compulsiva, epilepsia temporal, alteraciones en la memoria y la concentración, depresión y migraña.⁽⁶²⁾

Los anticuerpos contra receptor N metil D aspartato (NMDAR) se encuentran en el 40-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y tienen reacción cruzada con los anticuerpos anti-ADN nativo. Los anti-NMDAR no se limitan al lupus neuropsiquiátrico; pueden estar presentes sin enfermedad subyacente o estar asociados a otras afecciones, como neoplasias.⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾

Los anti-NMDAR en el líquido cefalorraquídeo y el cerebro relacionan con convulsiones, delirium, psicosis, cefalea y apoplejía.⁽⁸⁶⁾ Los anticuerpos contra endotelio generan disfunción endotelial, aumentan los marcadores inflamatorios, las moléculas de adhesión, la apoptosis, la permeabilidad de la BHE y el paso de autoanticuerpos. Hay otros anticuerpos asociados a manifestaciones psiquiátricas, como los dirigidos a la Nedd 5 (27% de LES-NP), séptima perteneciente a familia de GTPasas de citoesqueleto que interviene en citocinesis.⁽⁸⁷⁾ La triosafosfato isomerasa (TPI) interviene en la glucólisis y la producción de energía eritrocitaria y neuronal; los anticuerpos de clase IgM dirigidos a la TPI favorecen la anemia y los trastornos neurológicos; los anticuerpos IgG a-TPI con alta especificidad en el lupus neuropsiquiátrico (94,5%) favorecen la activación del complemento, y los niveles de C3 séricos bajos, pero elevados en el LCR, indican producción intratecal.⁽⁶⁰⁾

En el mecanismo inflamatorio destacan la IL-6 asociada a convulsiones y el IFN- α asociado a psicosis, hay concentraciones elevadas hipotalámicas de IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, IFN- γ y factor de necrosis tumoral alfa, además de activación de la microglía, lo que, conjuntamente con autoanticuerpos, incrementa aún más las citocinas proinflamatorias frecuentes en jóvenes y asociadas con anticuerpos antifosfolípido.⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁹⁾

Diagnostico

La evaluación clínica multidisciplinaria, los estudios laboratoriales y los imagenológicos, son la base para un buen diagnóstico del LES neuropsiquiátrico. (Ver apéndice)

Tratamiento

El tratamiento puede ser difícil y complejo, debido a la variedad de manifestaciones del sistema nervioso que puede ocurrir a nivel estructural o psíquico, las manifestaciones agudas se tratan con altas dosis de glucocorticoides con o sin ciclofosfamida, ya sea intravenosa en pulso y la administración intratecal de medicamentos inmunosupresores son los nuevos enfoques que se han utilizado con éxito para tratar a pacientes con síntomas graves y refractarios. ⁽¹⁹⁾ ⁽⁵⁸⁾

En casos graves, se ha utilizado plasmaféresis, inmunoglobulinas, rituximab, etc. En las manifestaciones neuropsiquiátricas graves (crisis refractarias, neuropatía periférica o craneal, mielitis, psicosis, síndrome confusional, meningitis aséptica) se precisa la asociación de corticoides y ciclofosfamida. En pacientes con manifestaciones asociadas a aPL se recomienda la utilización de antiagregantes o anticoagulantes en la prevención primaria de eventos vasculares. La anticoagulación puede ser superior en la prevención secundaria. Muchos expertos recomiendan la anticoagulación indefinida en pacientes con eventos vasculares graves, como ACV, asociados al síndrome antifosfolipídico. Existe cierto debate sobre el nivel óptimo de anticoagulación. En general, el rango de INR aconsejado es de 3-4. En pacientes con crisis y aPL también se debe evaluar la posibilidad de anticoagulación. El tratamiento sintomático de la corea incluye fármacos antagonistas dopaminérgicos.⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁹⁾

Materiales y Método:

Diseño: Estudio multicentrico, analítico de corte transverso.

Muestreo: No probabilístico, de casos consecutivos que reunieron los criterios de inclusión.

Sujetos:

Población enfocada: pacientes con diagnóstico de LES.

Población accesible: pacientes con diagnóstico de LES, de 18 a 65 años de edad, que acudieron al Hospital Nacional de Itauguá y al Hospital de Clínicas.

Marco temporal: febrero a setiembre del 2019.

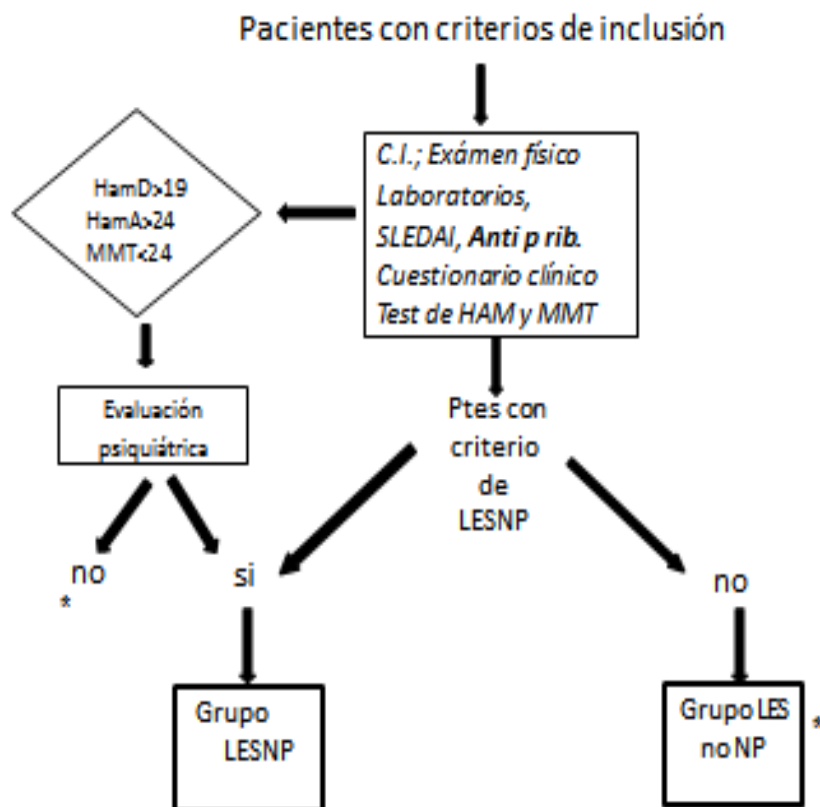
Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados con LES de acuerdo con los criterios de clasificación de SLICC del 2012 (ver apéndice); de ambos sexos; de cualquier nivel socioeconómico; que acudieron al Hospital de Clínicas o al Hospital Nacional de Itauguá; pacientes que accedieron a participar del estudio y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: pacientes con LES que no se realizaron el dosaje del anticuerpo anti p ribosomal; pacientes que no firmaron el consentimiento informado para participar en la investigación.

Reclutamiento de datos: se procedió a presentar el protocolo a especialistas en reumatología del Hospital de Clínicas y a internistas en el Hospital Nacional de Itaugua. Se realizó la inclusión de pacientes, en salas de internación de clínica médica y consultorios de reumatología del Hospital de Clínicas y en el

Hospital Nacional de Itauguá, en los consultorios de enfermedades autoinmunes y en salas de internación de medicina interna, por medio de una invitación.

A los que acudieron a la consulta se les solicitó la participación, a los que accedieron a participar y firmaron el consentimiento informado, se les realizó un interrogatorio; examen físico; cuestionario clínico; test de valoración neuropsiquiátrica; análisis laboratoriales. (Ver flujograma)



Anti p rib: anticuerpo p ribosomal; Ham D: Hamilton para depresión; Ham A: Hamilton para la ansiedad; MMT: minimal test; LESNP: lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico.

Mediciones e instrumentos de trabajo:

Variables:

Características demográficas: edad, sexo, procedencia, profesión, escolaridad.

Características clínicas: manifestaciones propias del LES; manifestaciones neuropsiquiátricas.

Mediciones: Ana, Anti DNA, ENA, C3, C4, anti p ribosomal, hemograma, perfil renal, PCR, eritosedimentación, orina simple.

La determinación del anticuerpo p ribosomal se realizó una vez extraída la muestra de sangre a los pacientes, por centrifugación en el MPA (procesador automático de muestras) para ser separadas en diferentes tubos en alícuotas. Se obtuvo una muestra de 10 microlitos en forma manual que se depositaron en pocillos, para ser ingresados al analizador de acceso random ALEGRIA® que por calibración sensotrónica memorizada, proporciona un proceso automatizado para la detección de anticuerpos. Las muestras de anti p ribosomal tienen un valor negativo (menor a 10 U/ml) y un valor positivo (mayor a 10 U/ml).

El ANA se determinó por el método de inmunofluorescencia indirecta, y como sustrato células de cultivo HEp 2; el anti DNA por inmunofluorescencia indirecta en sustrato de crithidia luciliae; el ENA se obtuvo por enzimoanálisis; y los complementos, C3 y C4 por inmunoturbidimetría,

Se identificaron los pacientes con afectación neurológica de acuerdo a la clasificación propuesta por la ACR⁽⁹⁰⁾, y siguiendo las recomendaciones específicas para tal evaluación diagnóstica; se aplicaron los test de Hamilton para depresión y

ansiedad debido a que es utilizado por el internista, ampliamente en la investigación, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas mediante la información obtenida en la entrevista clínica.⁽⁹¹⁾

Se utilizó el mini mental test de Folstein (MMT), herramienta sencilla para una evaluación rápida del estado mental por parte de médicos en consultorio.⁽⁹²⁾

Los resultados de los test realizados fueron ajustados acorde a edad y nivel de educación del paciente.

Análisis estadístico: Las variables fueron registradas en fichas técnicas específicas (ver apéndice) y transcritas a planilla electrónica. Se realizó la estadística descriptiva con el programa informático Epi Info V 7,2. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron las medias con sus correspondientes desviaciones estándar (DE). Para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias y los porcentajes. Para el análisis de asociación entre las variables analizadas cualitativas chi cuadrado, o test de Fisher, según corresponda; y para las cuantitativas prueba t, a un nivel de significancia de 0,05; para determinar el riesgo se utilizó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza (IC) correspondiente. Para el cruce de variables se utilizó la prueba de correlación de Pearson.

Asuntos éticos

Este trabajo de investigación tuvo en cuenta las declaraciones de Helsinki. Antes de iniciar el estudio, el protocolo fue puesto a consideración del Comité de Ética e Investigación de la FCM–UNA, y del comité de Investigación del Hospital Nacional de Itaugua, ambos dieron su aprobación.

Se respetaron los 3 principios básicos de la Bioética:

1. Principio de autonomía, se trató a los pacientes como agentes con capacidad de tomar sus propias decisiones. Se mantuvo la confidencialidad de los datos. Solo la investigadora principal tuvo a su cargo la recolección de datos y el llenado del formulario electrónico.

2. Principio de beneficencia: los conocimientos obtenidos de este estudio son válidos y generalizables, además se llevaron al máximo los beneficios y al mínimo los riesgos; no será divulgados con otros fines más que académicos y con el objetivo de enriquecer el conocimiento científico de la comunidad médica. Los pacientes fueron tratados con los protocolos del Servicio.

3. Principio de justicia, se proporcionó el mejor cuidado de la salud según las necesidades.

Estos principios fueron garantizados a través de la presentación y firma del consentimiento informado, que fue leído, explicado y rubricado por todos los sujetos del estudio.

No existieron conflictos de intereses.

Resultados y Discusión

Resultados.

Características sociodemográfica de pacientes con LES

Se incluyeron 103 pacientes, la edad media de 32 ± 13 años; la edad mínima fue de 18 años y la máxima de 66 años.

La mayoría de los pacientes tuvieron como nivel académico el secundario en el 44%, entre las mujeres el 39% la ocupación más frecuente fue ser ama de casa entre los hombres el 52% fue empleado.

El 86 % fue del interior del país, el resto del Gran Asunción.

El tiempo de evolución del LES en los pacientes (en meses), al momento de la realización del estudio fue de 44 ± 46 meses; con un mínimo de 1 mes y un máximo de 240 meses de haber iniciado la enfermedad.

La media del tiempo de inicio de la manifestación neuropsiquiátrica, desde el inicio de la enfermedad fue de 19 ± 32 meses.

El 89,32% de los pacientes recibían algún tipo de tratamiento farmacológico; entre los que tuvieron LESNP el 25,71% se trataba con glucocorticoides; el 54,29% con algún inmunosupresor y el 54,29% con la hidroxicloroquina. Ver tabla 1.

LES neuropsiquiátrico

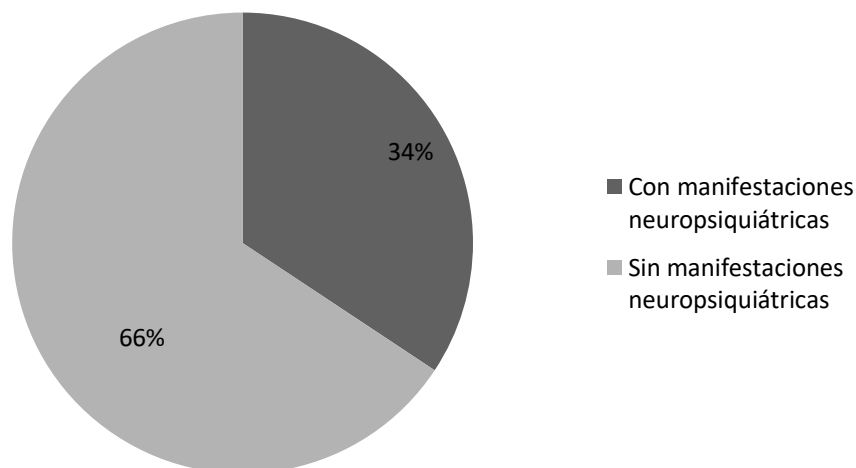
Cumplieron criterio de LES neuropsiquiátrico el 34% de los pacientes; de este grupo nuevamente el 37% presento solamente manifestaciones neuropsiquiátricas, el 63% presento otra manifestación clínica asociada, como la nefritis lúpica en el 57%, las manifestaciones articulares en el 17%, manifestaciones hematológicas en el 11%, y pulmonares en el 3%.

Los pacientes que no presentaron ninguna manifestación neuropsiquiátrica representaron el 66% de la muestra. Ver gráfico 1.

Tabla 1*Características demográficas de pacientes lúpicos n=103*

	Con LES NP n= 35	Sin LES NP n = 68	Total	Valor p
Edad (media ± DE)	31±12	33±13	32±13	0,53*
Sexo				0,78**
Femenino	32 (34%)	61 (66%)	93	
Masculino	3 (30%)	7 (79%)	10	
Nivel académico				0,2**
Primario	7 (23%)	24 (77%)	31	
Secundario	19 (43%)	25 (57%)	44	
Terciario	9 (32%)	19 (68%)	28	
Tiempo de evolución del LES (en meses) (media ± DE)	50±41	43±46	44±46	
Tiempo de inicio del LESNP (en meses) (media ± DE)	19±32			
Con tratamiento	30(85,71%)	62 (91,18%)	92 (89,32%)	
glucocorticoides	9 (25,71%)	29 (42,65%)	38 (36,89%)	
inmunosupresores	19(54,29%)	35 (51,47%)	54 (52,43%)	
hidroxicloroquina	19(54,29%)	63 (92,65%)	92 (89,32%)	

*prueba t, **chi cuadrado; LES: lupus eritematoso sistémico; LESNP: lupus neuropsiquiátrico

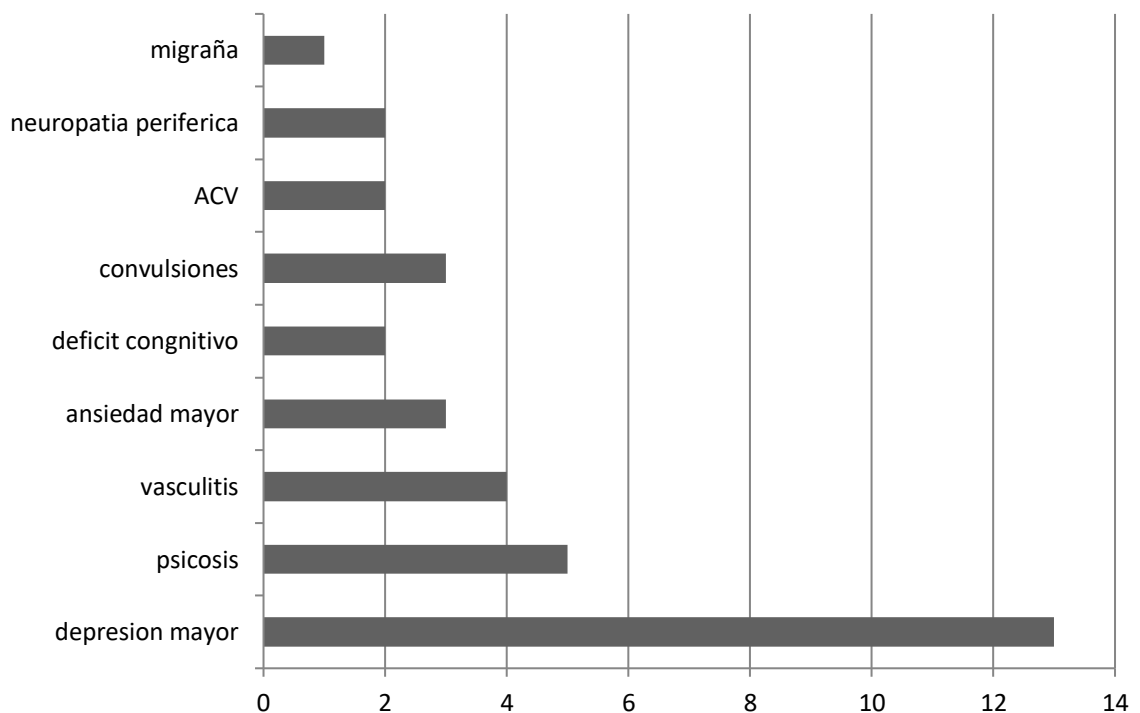
Grafico 1:*Pacientes con LES con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas*

La manifestación neuropsiquiátrica primaria más frecuente, identificada en trece pacientes, fue la depresión mayor, teniendo en cuenta el total de pacientes ingresados al estudio (n=103) represento el 12,62%

Al analizar la depresión mayor en el grupo de pacientes con LESNP esta fue del 37,14%. Las demás manifestaciones neuropsiquiátricas halladas fueron; la psicosis en el 14,29%; la vasculitis en el 11,43%; la ansiedad mayor y las convulsiones en el 8,57%; el déficit cognitivo, el ACV, y la neuropatía periférica en el 5,71% y la migraña en el 2,86%. Ver gráfico 2

Gráfico 2

Manifestaciones neuropsiquiátricas primarias en pacientes lúpicos n=35



Anticuerpo anti p ribosomal y manifestaciones del LESNP

Se detectó anti p ribosomal en veinticinco pacientes, que represento el 24%. La frecuencia de anti p ribosomal fue del 72% en aquellos pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas, comparado al 28% en el grupo sin manifestaciones neuropsiquiátricas. Esto fue estadísticamente significativo (valor $p < 0,0001$) Ver tabla 2.

Considerando solo aquellos pacientes con LESNP sin otra manifestación clínica asociada que represento el 12%, en relación con el anti p ribosomal, esta asociación también fue estadísticamente significativa (valor $p < 0,001$). Ver tabla 3

Tabla 2

Anti p ribosomal en LESNP y LES

	LESNP 35 n(%)	LES 68 n(%)	n 103
Anti p rib +	18 (72)	7(28)	25
Anti p rib -	17 (22)	61 (78)	78

Chi cuadrado: $p < 0,00001$ RR 4,99 (IC95%2,3-10,8)

Tabla 3

Anti p ribosomal en LESNP sin otra manifestación clínica asociada y LES

	LESNP 13 n(%)	LES 90 n(%)	n 103
Anti p rib +	7 (28)	18(72)	25
Anti p rib -	6 (8)	72 (92)	78

Chi cuadrado: $p = 0,0077$ RR 3,64 (IC95%1,3-9,8)

El anticuerpo p ribosomal fue positivo en el 33% de los pacientes que presentaron depresión mayor, esto no fue una asociación significativa.

El anticuerpo p ribosomal fue positivo en el 11% de los pacientes que presentaron, psicosis, vasculitis y convulsiones, no hubo relación estadísticamente significativa.

El resto de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES tampoco presento una asociación con el anticuerpo p ribosomal. Ver tabla 4.

Tabla 4

Manifestaciones neuropsiquiátricas en relación al anti p ribosomal

	Anti p rib + n=18(%)	Total n=35(%)	Valor p
Depresión mayor			0,63*
Presencia	6 (33,33)	13 (37,14)	
Ausencia	12 (66,67)	22 (62,86)	
Psicosis			0,58*
Presencia	2 (11,11)	5 (14,29)	
Ausencia	16 (88,89)	30 (85,71)	
Vasculitis			0,95*
Presencia	2 (11,11)	4 (11,43)	
Ausencia	16 (88,89)	31 (88,57)	
Ansiedad mayor			0,51*
Presencia	1 (33,33)	3 (8,57)	
Ausencia	17(53,13)	32 (91,43)	
Déficit cognitivo			0,96*
Presencia	1 (5,56)	2 (5,71)	
Ausencia	17(94,44)	33(94,29)	
Convulsiones			0,58*
Presencia	2 (11,11)	3 (8,57)	
Ausencia	16 (88,89)	32 (91,43)	
ACV			0,96*
Presencia	1 (5,56)	2 (5,71)	
Ausencia	17 (53,13)	33 (94,29)	
Neuropatía periférica			0,96*
Presencia	1 (5,56)	2 (5,71)	
Ausencia	17 (53,13)	33 (94,29)	
Migraña			0,32*
Presencia	1 (5,56)	1 (2,86)	
Ausencia	17 (94,44)	34 (97,14)	

*Test de Fisher

Anticuerpo anti p ribosomal y actividad del LES

La actividad del LES medida por el SLEDAI fue considerada severa en aquellos pacientes con puntuación mayor a 13. En dieciocho pacientes se encontró actividad severa, de los cuales el 83,33% presentaron anti p ribosomal positivo, asociación que fue estadísticamente significativa ($p=0.0001$). Ver tabla 5 y Grafico 3

Tabla 5

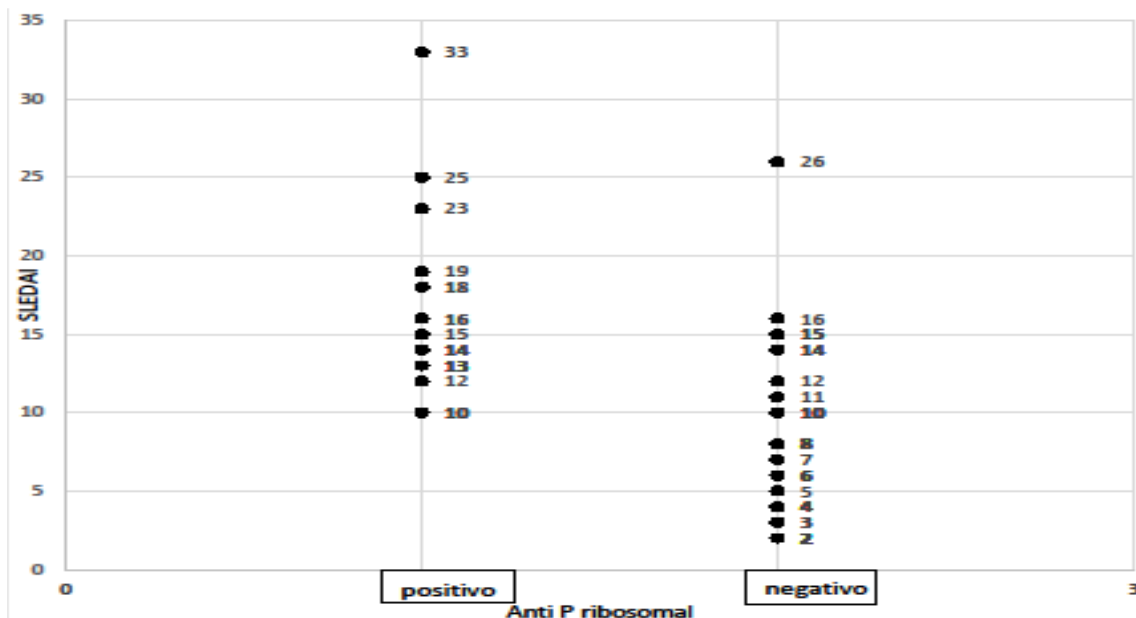
Niveles del anti p rib sérico y la actividad del LES medida por el SLEDAI en los pacientes con LESNP n=35.

Actividad lúpica	Anti P ribosomal			Total
		positivo	negativo	
≥13		15 (83,33%)	3(16,67%)	18
<13		3 (17,65%)	14 (82,35%)	17
Total		18	17	35

Valor $p < 0,0000001$; RR: 12,8 (IC95%: 4,8-34,0)

Grafico 3

Relación de la actividad medida por SLEDAI y el anti p ribosomal

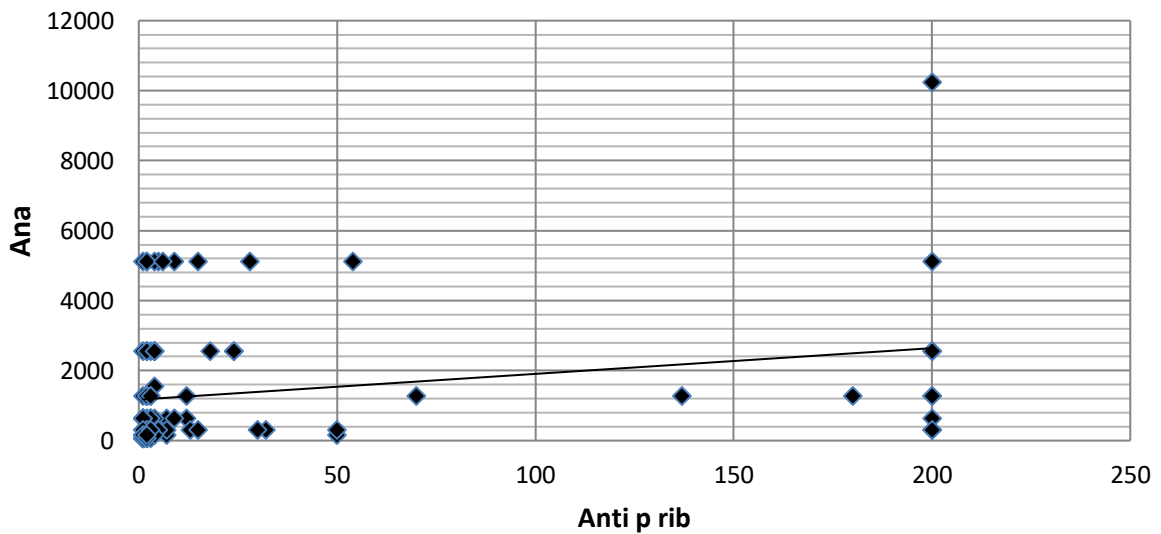


Anticuerpo anti p ribosomal y otros anticuerpos

En los pacientes con LESNP se observó que a mayor titulación del ANA, el anti p ribosomal presenta igualmente mayores títulos; pero la correlación entre ambos anticuerpos no fue significativa. Ver gráfico 4

Grafico 4

Correlación de niveles de ANA y anti p rib en pacientes con LESNP n=35



ANA: anticuerpos antinucleares; Anti P Rib: anticuerpo anti p ribosomal

De los treinta y cinco pacientes con LESNP, diez de ellos presentaron anti p ribosomal y anti DNA positivo, se observó mayor asociación pero no fue estadísticamente significativa. Tabla 6

Tabla 6

Relación del anti p rib y en anti DNA n=35

	Anti p rib +	Anti p rib -	Total
anti DNA +	15 (83,33%)	3(16,67%)	18
anti DNA -	10 (58,82%)	7(28,57%)	17
total	25	10	35

valor p=0,1; chi cuadrado

Los anticuerpos del ENA que se encontraron en los pacientes con LESNP fueron; anticuerpo anti LA positivo en seis pacientes, de los cuales tres presentaron anti p rib positivo. El anticuerpo anti Ro fue positivo en veintidós pacientes, de los cuales catorce presentaron anti p rib positivo. El anticuerpo anti SM en se presentó en cuatro pacientes que también fueron positivos para el anti p rib.

El anticuerpo anti RNP/SM fue positivo en tres pacientes, también positivos para el anti p rib. El anticuerpo anti RNP 70 se obtuvo en cuatro pacientes que fueron positivos para en anti p rib. El anticuerpo anti histona estuvo presente en dos pacientes, que al mismo tiempo fueron positivos para el anti p ribosomal.

El anti Smith y el anti RNP70 tuvieron una relación significativa con la anticuerpo anti p ribosomal (valor $p=0,03$); así también el anticuerpo anti histona presento una asociación significativa. (valor $p=0,01$). Ver tabla 7

Tabla 7

Relación entre el anti p ribosomal y otros anticuerpos en el LESNP

	Anti p rib + n=18(%)	Total n=35	Valor p
Anti La			0,9
Presencia	3 (50)	6	
Ausencia	15 (51,72)	29	
Anti Ro			0,06
Presencia	14 (63,64)	22	
Ausencia	4 (30,77)	13	
Anti SM			0,03*
Presencia	4 (100)	4	
Ausencia	14 (45,16)	31	
Anti RNP/SM			0,07
Presencia	3 (100)	3	
Ausencia	15 (46,88)	32	
Anti RNP70			0,03*
Presencia	4 (100)	4	
Ausencia	14 (45,16)	31	
Anti Histona			0,01*
Presencia	2 (100)	2	
Ausencia	16 (48,48)	33	

*Test de Fisher

Anti p ribosomal y otras manifestaciones del LES

Conjuntamente con las manifestaciones neuropsiquiátricas, presentaron nefritis el 57,14%; manifestaciones hematológicas 11,43%; manifestaciones articulares 17,14%; manifestaciones pulmonares 5,56%; ninguna paciente con manifestación cutánea presento LESNP.

La nefritis lúpica si bien tuvo mayor presencia del anti p ribosomal, esta asociación no fue estadísticamente significativa. Tabla 8

Tabla 8

Anti p ribosomal en relación con otras manifestaciones en los pacientes que presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas n=35

	Anti P ribosomal n=18 (%)	Total n=35	Valor p
Nefritis lúpica			0,2*
Presencia	12 (60)	20	
Ausencia	6 (40)	15	
Hematológicas			0,12*
Presencia	1(5,56)	4	
Ausencia	17(94,44)	31	
Articulares			0,9*
Presencia	3(19,05)	6	
Ausencia	15 (80,95)	29	
Pulmonares			0,3*
Presencia	1 (5,56)	1	
Ausencia	17 (94,44)	34	

Discusión:

El LES afecta al sexo femenino entre los 15 y 50 años, la relación mujeres/hombres llega hasta 13:1⁽²⁸⁾⁽⁹³⁾; estudios regionales, como el de Vázquez MA, *et al* reportan mujeres con edad media de 34±10 años.⁽¹²⁾ En el presente estudio que incluyo 103 pacientes con LES, la edad media fue de 32±13, y la relación mujeres/hombres fue de 9:1, datos que coinciden con los reportados en publicaciones científicas.⁽¹²⁾

La afectación del sistema nervioso central y sus manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas, es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con LES y uno de los aspectos menos claros de la enfermedad.⁽⁴⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾

La incidencia y prevalencia del LESNP son variadas, según los estudios varía, entre el 14% y 75%; en estudios prospectivos se sitúa alrededor del 19%.⁽⁶¹⁾

Hanly JG, *et al* informaron una prevalencia del 12 al 95% y, Aguilera-Pickens, *et al* hacen referencia a una prevalencia del 37 al 95%.⁽⁶⁾⁽⁸⁸⁾ Esta investigación encontró que el 34% de los pacientes presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas, cuyo rango se encuentra dentro de los mencionados.

Popescu A, *et al* y Steup-Beekman GM *et al* hacen referencia de que el 28% al 40% de los cuadros clínicos de LESNP se detecta en el momento del diagnóstico o antes. Hasta un 50-60% de casos se produce durante el primer y segundo año de evolución de la enfermedad.⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾ Este estudio encontró que el tiempo de diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas desde el inicio del LES, tuvo como media en meses 19 ± 32 , concordando con los estudios citados.

Entre las manifestaciones del LES neuropsiquiátrico, algunos estudios como y Aguilera G, *et al* y Lapa A, *et al*, refieren que las más frecuentes son, el deterioro cognitivo; la cefalea; los trastornos del ánimo, como depresión y ansiedad; apoplejías; convulsiones y polineuropatía.⁽⁶⁾⁽⁶⁴⁾

Zhang L, *et al* y Figueiredo-Braga M, *et al* informan la alta prevalencia de depresión y ansiedad en los pacientes lúpicos.⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾ En este estudio se encontró que la depresión mayor fue la más frecuente, en el 37,14%; seguida de la psicosis

en el 14,29%; la vasculitis en el 11,43%; la ansiedad mayor y las convulsiones en el 8,57%; el déficit cognitivo, el ACV, y la neuropatía periférica en el 5,71% y la migraña en el 2,86% Los hallazgos coinciden con las investigaciones mencionadas y especialmente con Ríos-Flórez A, *et al*, que menciona a la depresión, más frecuente que la ansiedad.⁽⁹⁶⁾

Las diferencias en las frecuencia de las diversas manifestaciones del LESNP, podría deberse a las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas.

Marín J, *et al*; Almeida D. *et al* y Van Dam A. *et al*, refieren que la prevalencia del anti p ribosomal se encuentra entre el 37% y del 96%, varía según la edad y las características del paciente, siendo mayor en niños y adultos jóvenes, que en adultos mayores. Estos estudios informan que su presencia no se asoció significativamente con ninguna manifestación clínica, pero sí con otros anticuerpos relacionados con actividad de la enfermedad.⁽⁶⁶⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁹⁷⁾

La prevalencia del anticuerpo anti p ribosomal en los pacientes con diagnóstico de LES en este estudio fue del 24,27%, se encuentra en el rango de lo publicado en la literatura científica; en el LESNP la prevalencia fue del 72%, esta asociación fue estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). Los resultados coinciden con varios estudios realizados desde la década de los noventa como los de Briani C, *et al* y Ghirardello A, *et al*, y en los últimos años como Mostafa GA, *et al*, Latisha D. *et al*, y recientemente Marín J, *et al* donde se encontró asociación bastante robusta entre el anti p ribosomal y el LESNP; y su detección como una herramienta útil, en la etapa pre diagnóstica, como marcador pronóstico, y como un anticuerpo al que se podría recurrir cuando haya duda diagnóstica.⁽¹¹⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾⁽⁸⁰⁾

Quintana G. *et al* y Marín, J *et al* informan una asociación entre la actividad del lupus medida por el SLEDAI y el anti p ribosomal, comparado con pacientes sin LESNP; al igual que lo encontrado en este estudio; en donde los pacientes con valores elevados en la escala de SLEDAI presentaron niveles altos del anti p ribosomal. ($p < 0,01$).

Tzioufas A. *et al* en un estudio de 178 pacientes, concluyeron que los niveles del anti p ribosomal están relacionado con brotes específicos de órganos, y con la presencia del anti DNA; así también, que del 40% al 50% de las manifestaciones del LESNP se asocian a un índice de actividad de SLEDAI elevado; y que la importancia del anti p ribosomal en pacientes que presentan compromiso del SNC activo es muy útil porque puede discriminar entre el compromiso difuso activo y el compromiso focal del LES.⁽⁹⁸⁾

Como se mencionó anteriormente en este estudio la depresión fue la manifestación del LESNP más frecuente se presentó en el 37, 14%, aunque no tuvo una asociación con el anti p ribosomal.

Katzav A, *et al* en estudios experimentales con ratones inyectados a nivel intraventricular con anti p ribosomal estos desarrollan depresión y aquellos inyectados con anticuerpos antifosfolipidicos se presentaron con hiperactividad.⁽⁹⁹⁾ Estos datos de la literatura no coinciden con los hallazgos de este estudio.

En esta serie, la psicosis fue la segunda manifestación neuropsiquiátrica más frecuente, se presentó en el 14,29%; de ellos dos obtuvieron el anti p ribosomal positivo, datos que coinciden con estudios como el de Briani, C *et al*, donde concluyeron que la psicosis estaba relacionada con el anti p ribosomal. ⁽⁹⁾⁽⁷⁸⁾⁽¹⁰⁰⁾

Otras manifestaciones como la vasculitis se presentó en el 11,43%; en este subgrupo el 50% presento anti p ribosomal positivo, esas manifestaciones están relacionadas con los anticuerpos antifosfolipídicos, y con la actividad de la enfermedad,⁽¹⁰¹⁾ datos que no concuerdan con los hallazgos de esta investigación.

El deterioro cognitivo en este estudio presentaron dos pacientes el 5,71%, uno de ellos con anti p ribosomal positivo. González A, *et al* recientemente publicaron un estudio donde concluyen que el anti p ribosomal circulante, tiene un papel patogénico importante para la aparición de psicosis y déficit cognitivo, atribuyendo a lesiones a nivel de la barrera hematoencefálica con el anticuerpo NSPA, implicados en la transmisión glutamaergica.⁽¹⁰⁰⁾⁽¹⁰²⁾

Las convulsiones son una de las más graves complicaciones del lupus neuropsiquiátrico, en este estudio el 8,57% de los pacientes presentaron convulsiones, uno de ellos presento anti p ribosomal positivo y actividad elevada, datos que concuerdan con Rezgui A, *et al* donde demostraron que las convulsiones tienen a aparecer en el contexto de actividad importante, otras manifestaciones clínicas graves y en individuos más jóvenes.⁽⁶⁹⁾

El accidente cerebrovascular en él LES causa junto con el síndrome antifosfolipídico, importante morbimortalidad, con una tasa de incidencia entre 3% y 20%, especialmente en los primeros cinco años de enfermedad. De Amorim L, *et al* en un estudio, refieren que el diagnóstico temprano es muy importante para reducir la morbilidad y mortalidad en estas enfermedades; en este estudio dos pacientes fueron diagnosticadas con ACV, solo un paciente presento anti p ribosomal positivo.⁽⁶⁵⁾⁽⁸⁹⁾

Bortoluzzi A, *et al* en un estudio recientemente publicado concluye que las manifestaciones del sistema nervioso periférico son una potencial complicación del lupus eritematoso sistémico, por lo que se debe incluir una evaluación neurológica cuidadosa en el estudio diagnóstico, especialmente en aquellos con inicio tardío y mayor daño y actividad de la enfermedad, en este estudio dos pacientes presentaron neuropatía periférica y uno de ellos asociado a la presencia del anti p ribosomal.⁽¹⁰³⁾

Sobre los anticuerpos asociados al anti p ribosomal podemos señalar, con el ANA, se observó que los títulos aumentaban paralelamente, la asociación con el anti DNA fue importante pero no significativa. Quintana G, *et al* refieren que entre los anticuerpos del ENA el anticuerpo anti Ro, es uno de los que presenta asociación con el anti p ribosomal; hecho que no se comprueba en este estudio.

Muscal E, *et al* informaron que existe relación con los anticuerpos anti-DNA, aPL, anti p ribosomal, anti-histona y anti-Sm, hecho que no se confirmó con datos estadísticamente significativos en este estudio.⁽¹⁰⁴⁾

Tsokos GC, *et al* informaron que los pacientes con anti p ribosomal positivos producen un mayor número de auto anticuerpos positivos que otros pacientes con lupus.^{(11)(32) (72)}

Carrizo C, *et al*; Ghirardello A, *et al* y Gerli R, *et al*, aluden que los anticuerpos anti p ribosomales se encontraron en el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico y se ha relacionado a manifestaciones neuropsiquiátricas, renales, hepáticas, entre otras; y con la actividad de la enfermedad.⁽¹⁴⁾⁽⁷²⁾⁽⁷⁴⁾

La nefritis lúpica, manifestación grave del lupus, causa de morbimortalidad elevada en nuestra población, tuvo relación con la presencia del anti p ribosomal, pero no fue significativa; a diferencia de lo publicado por Quintana G, *et al*

El resto de las manifestaciones encontradas fueron, hematológicas 23,3%, articular 20,3%, cutánea 22,3% y pulmonar 1,9%, ninguna de estas con asociación con el anti p ribosomal.

Una de las limitaciones de este estudio fue que, debido al bajo número de pacientes lúpicos con manifestaciones neuropsiquiátricas primarias, no se pudieron comparar los diferentes fenotipos para que arrojen resultados más robustos sobre la relación que pudiesen presentar con el anticuerpo anti p ribosomal.

Aun así, los resultados que se obtuvieron en el grupo de los pacientes con LESNP sin otra manifestación clínica asociada y el LESNP asociado a otras manifestaciones clínicas fueron contundentes.

Conclusiones:

1. Fueron incluidos 103 pacientes con LES, 35 pacientes (34%) presentaron LESNP.
2. La frecuencia del anti p ribosomal, en el total de pacientes lúpicos fue del 24,27%.
3. La frecuencia del anti p ribosomal en el LESNP fue 72%, y en el LES en general fue del 28%; esta diferencia fue estadísticamente significativa. (p<0,00001)

4. La manifestación NP primaria más frecuente fue la depresión mayor en el 37,14%; seguida de la psicosis lúpica. La depresión mayor en relación con el anti p ribosomal no presento asociación.
5. La actividad severa del LES medida por SLEDAI en relación al anti p ribosomal en el grupo de pacientes con LESNP fue estadísticamente significativo.(p <0,0000001)
6. El anti DNA, tuvo un relación directa con la presencia del anti p ribosomal; los anticuerpos anti SM, anti RNP 70 y anti Histona, tuvieron una asociación significativa con la presencia del anticuerpo anti p ribosomal, en las manifestaciones del LESNP.
7. Las manifestaciones clínicas que se presentaron asociadas al LESNP, no tuvieron relación estadísticamente significativa con el anticuerpo p ribosomal.

Citas Bibliográficas:

1. Manzi S, Raymond S, Tse K, Peña Y, Anderson A, Arntsen K, et al. Global consensus building and prioritisation of fundamental lupus challenges: the ALPHA project. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000342.
2. Julià A, López-Longo FJ, Pérez Venegas JJ, Bonàs-Guarch S, Olivé À, Andreu JL, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies five new loci for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):1–10.
3. Marion TN, Postlethwaite AE. Chance, genetics, and the heterogeneity of disease and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol.* 2014;36(5):495–517.

4. Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(10):579–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.148>
5. Borchers AT, Aoki CA, Naguwa SM, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4(6):329–44.
6. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Physiopathogenic and therapeutic basis. *Reumatol Clin*. 2013;9(6):331–3.
7. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Beart-van de Voorde LJJ, Middelkoop HA, van der Wee NJ, Huisman M V., et al. Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: Prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(10):1676–83.
8. Viana VT, Durcan L, Bonfa E, Elkon KB. Ribosomal P antibody: 30 years on the road. *Lupus*. 2017;26(5):453–62.
9. De Carvalho JF, Trindade Viana VS, Bonfá E. Descifrando la asociación de los anticuerpos antiproteína P ribosomal y el cuadro neuropsiquiátrico del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2010;6(2):73–5.
10. Yaniv G, Twig G, Shor DBA, Furer A, Sherer Y, Mozes O, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(1):75–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.003>

11. Heinlen LD, Ritterhouse LL, McClain MT, Keith MP, Neas BR, Harley JB, et al. are Directed Against non-C Terminal Peptides. *J Mol Med*. 2011;88(7):719–27.
12. Vázquez MA, Rojas E, Losanto J, Bauman K, Acosta ME. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes de la cohorte Lupus Paraguay (2013-2014). *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2019;17(1):69–74.
13. Montiel D, Paredes N, Oviedo R. Manifestaciones Neurológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus Montiel-Jarolín D*, Paredes N**, Oviedo R**. *Rev Nac*. 2010;2(2):45–50.
14. Carrizo C, Cosatti M, Álvarez A, Pisoni CN, Andrés S, Dubinsky D, et al. Estudio multicéntrico de prevalencia de anticuerpos antirribosomal P en lupus eritematoso sistémico de comienzo juvenil comparado con lupus eritematoso sistémico del adulto. 2014;(xx):3–7.
15. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* [Internet]. 2018;11:4–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
16. Pedroza N, Ortiz B, Vasquez G. Biomarcadores proteicos en lupus neuropsiquiátrico. *Rev Colomb Reumatol*. 2012;19(3):158–71.
17. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2019;15(1):3–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X18300901>

18. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):369–78.
19. Bertias GK, Boumpas DT. Pathogenesis , diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Publ Gr [Internet].* 2010;6(6):358–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.62>
20. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum [Internet].* 2010;39(4):257–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>
21. Rus V, Via CS. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus: A Companion to Rheumatology.* 2007.
22. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet [Internet].* 2019;393(10188):2344–58. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)
23. LJ, Catollio, ER Soriano, PM Imamura; D Wojdyla LM. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *LJ. Lupus.* 2015;(24):788-795.
24. Hermansen MLF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: A nationwide cohort study. *J Rheumatol.* 2016;43(7):1335–9.
25. Shim JS, Sung YK, Joo Y Bin, Lee HS, Bae SC. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int.*

- 2014;34(7):909–17.
26. Melgarejo P, Denis A, Ferreira M, C D. Complicaciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Nac.* 2016;7(1):32–6.
 27. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: Lessons from the GLADEL cohort. *Lupus.* 2015;24(6):536–45.
 28. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):136–41.
 29. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9894):797–808. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61499-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61499-3)
 30. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin.* 2012;8(6):334–41.
 31. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M, Voll RE. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Vol. 77, *Zeitschrift fur Rheumatologie.* 2018.
 32. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016;12(12):716–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
 33. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus.* 2012;21(3):241–50.

34. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012;11(8):593–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.020>
35. M.G Enríquez Mejía, Romo Juan Manuel Alanís Tavira Ph Vanderlei Salvador Bagnato RD, Roberto Trujillo PD, Sara Cortés Bargalló Ph Joana Rosario DD, Muñoz Valencia A, Ana Cecilia Rodríguez de Romo D, et al. Fisiopatología SLE. *Rev Med e Investig* [Internet]. 2013;1(1):8–16. Available from: <http://rmi.diauaemex.com/pdf/2013/enero/1PORTADA.pdf#page=12>
36. Rahman A, Isenberg D. Update - systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:435–47.
37. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Med e Investig*. 2013;1(1):8–16.
38. Ching KH, Burbelo PD, Tipton C, Wei C, Petri M, Sanz I, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2012;7(2).
39. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–12.
40. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis*. 2015;1(2):91–9.
41. Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology*. 2005;44(10):1227–32.

42. Giles BM, Boackle SA. Linking complement and anti-dsDNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2013;55(1–3):10–21.
43. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17–23.
44. de los Ángeles Fernández Mesa TI, Sánchez Martínez CI, Junco-Calzadilla III R, Denises González González GI, Margarita Iglesias-González I V. Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares. *Rev Cuba Reumatol [Internet].* 2016;18(2):192–5. Available from: www.revreumatologia.sld.cu
45. Bai AY, Tong Y, Liu Y, Hu H. Title: Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus Short title: Self-dsDNA in SLE Summary Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic and polyetiological autoimmune disease characterized by the production of antibodies to autol. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(1):1–10.
46. Barnado A, Crofford LJ, Oates JC. At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2016;99(2):265–78.
47. Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev [Internet].* 2013;12(4):523–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.003>
48. Tani C, Vagelli R, Stagnaro C, Carli L, Mosca M. Remission and low disease

- activity in systemic lupus erythematosus: An achievable goal even with fewer steroids? Real-life data from a monocentric cohort. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1).
49. Novak G V., Marques M, Balbi V, Gormezano NWS, Kozu K, Sakamoto AP, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(2):132–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.004>
 50. Aringer M, Costenbader K, Brinks R, Boumpas D, Daikh D, Kamen DL, et al. Validation of New Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria. 2019.
 51. Schur PH. AC By. *Clin Immunol* [Internet]. 2016;172:117–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.08.006>
 52. Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Clinical and laboratory manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud*. 2016;14(1):94–104.
 53. Fortuna G, Brennan MT, Rcsedb FDS. Systemic Lupus Erythematosus and Management. *Dent Clin N Am*. 2013;57:631–55.
 54. Di Battista M, Marcucci E, Elefante E, Tripoli A, Governato G, Zucchi D, et al. One year in review 2018: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):763–77.
 55. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. Vol. 96, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2019. p. 1–13.
 56. 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(8):2677–86.
57. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I. Lo mejor del año en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2015;11(1):27–32.
 58. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. Vol. 96, *Journal of Autoimmunity.* 2019.
 59. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, 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):309–20.
 60. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3).
 61. Jafri K, Patterson SL, Lanata C. Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2017;43(4):531–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.003>
 62. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:449–57.
 63. Steup-Beekman GM, Zirkzee EJM, Cohen D, Gahrman BMA, Emmer BJ, Steens SCA, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: Epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(SUPPL. 2).

64. Postal M, Peres FA, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *CNS Drugs*. 2012;25(9):85–108.
65. Georgina Aguilera-Pickens y Carlos Abud-Mendoza. Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado : bases fisiopatogénicas y terapéuticas Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus : Physiopathogenic and therapeutic basis. *Reum Clin*. 2013;9(6):331–3.
66. Marín JD, Posso-Osorio I, Vargas S, Nieto-Aristizábal I, Ríos-Serna LJ, Tobón GJ. Antibodies associated with neuropsychiatric lupus: Pathophysiological role, prevalence and diagnostic usefulness. *Rev Colomb Reumatol*. 2019;1–18.
67. Efthimiou P, Blanco AEM. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. 2009;457–68.
68. Arinuma Y. Antibodies and the brain: Anti- N -methyl- d -aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. Vol. 31, *Current Opinion in Neurology*. 2018. p. 294–9.
69. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae S, Romero-diaz J, et al. Seizure disorders in Systemic Lupus Erythematosus : 2015;71(9):1502–9.
70. Ste V, Max WS, Amy S, Kebede A, Fluerant M, Derk CT. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus : demographics , diagnosis , management and comparison to idiopathic cases. 2012;2623–7.
71. Manuscript A, In BH, Systemic N, Erythematosus L. Magnetic Resonance Imaging And Brain Histopathology In Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. 2013;40(1):32–52.

72. Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, Toffanin E, Zampieri S, Ruggero S, et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: An inception cohort study. *J Autoimmun* [Internet]. 2009;32(2):79–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2008.12.002>
73. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Gerli R, Rapizzi E, Gambari PF. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases: their specificity for SLE and association with IgG anticardiolipin antibodies. 2000;975–81.
74. Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2002;41:1357–66.
75. Koren E, Fugate RD, Reichlin M. Autoantibodies to the ribosomal P proteins react with a plasma membrane-related target on Find the latest version: 1992;89(4):1236–41.
76. Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M, Takasaki Y, Torre IG La, Shoenfeld Y, et al. International Multicenter Evaluation of Autoantibodies to Ribosomal P Proteins. 2006;13(1):77–83.
77. Mahler M, Liempt M Van, Shoenfeld Y, Waka A, Hiepe F, Fritzler MJ, et al. Multi-center evaluation of autoantibodies to the major ribosomal P C22 epitope. *Rheumatol Int*. 2012;32:691–8.
78. Almeida D, Antolín J, Amérigo MJ, Cantabrana A, Rocés A, Hayeck M. Anticuerpos anti-ribosomales como marcadores de actividad en el LES. *An Med Interna*. 2002;19(2):73–5.

79. Hoffman EA, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TWJ, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):412–5.
80. Mostafa GA, Ibrahim DH, Shehab AA, Mohammed AK. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2010;227(1–2):195–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.07.014>
81. Valo CCM. Anti-ribosomal P antibody: a multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. 2017;484–9.
82. Chiganer EH, Hryb JP, Carnero Contentti E. Myelitis and Lupus: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. Review. *Reumatol Clin* [Internet]. 2017;13(6):344–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.06.004>
83. Vasudevan A. Changing World wide Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin NA* [Internet]. 2010;36(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.005>
84. Lawrence DA, Bolivar VJ, Hudson CA, Mondal TK PN. “Inducción de anticuerpos de manifestaciones neuropsiquiátricas similares al lupus.” *J Neuroimmunol*. 2007;192(1–2):235.
85. Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, et al. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. 2010;107(43):18569–74.

86. Aranow C, Diamond B. G l u t a m a t e R e c e p t o r Biology and its Clinical Significance i n N e u r o p s y c h i a t r i c Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin NA* [Internet]. 2010;36(1):187–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.007>
87. Yoshio T, Okamoto H, Hirohata S, Minota S. IgG Anti – NR2 Glutamate Receptor Autoantibodies From Patients With Systemic Lupus Erythematosus Activate Endothelial Cells. 2013;65(2):457–63.
88. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE [Internet]. Vol. 10, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 338–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.15>
89. De Amorim LCD, Maia FM, Rodrigues CEM. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus*. 2017;26(5):529–36.
90. Ad ACR, Committee HOC, Neuropsychiatric ON, Nomenclature L. ARC Ad Hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
91. Ariza MA G de T de la G sobre el M de la D en el adulto. *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto - Versión resumida*. *Guía de Práctica Clínica*. 2008. 94–97 p.
92. De Mestral E. Artículo de Interés Acerca de la utilidad del Minimental Test About the usefulness of the MiniMental Test. *An Fac Cienc Méd*. 2010;43(2):57–60.
93. Wei Y. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus - An update. In:

- Dermatology Research Advances. Nova Science Publishers, Inc.; 2014. p. 135–60.
94. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1).
 95. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: The crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Med (United States)*. 2018;97(28).
 96. Ríos Flórez J, Escudero Corrales C, López Gutiérrez C. Manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba Reumatol RCuR*. 2018;20(1):11.
 97. Dam A Van, Nossent H, Jong J De, Meilof J, Borg EJ Ter, Swaak TJG, et al. Diagnostic value of antibodies against ribosomal phosphoproteins. A cross sectional and longitudinal study. *J Rheumatol*. 1991;18(7):1026–34.
 98. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Boki KA, Sakarellos C, Moutsopoulos HM. 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;52(2):99–104.
 99. Katzav A, Ben-Ziv T, Blank M, Pick CG, Shoenfeld Y, Chapman J. Antibody-specific behavioral effects: Intracerebroventricular injection of antiphospholipid antibodies induces hyperactive behavior while anti-ribosomal-P antibodies induces depression and smell deficits in mice. *J Neuroimmunol* [Internet].

2014;272(1–2):10–5.

Available

from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.04.003>

100. González A, Massardo L. Antibodies and the brain: Antiribosomal P protein antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):300–5.
101. Barile-Fabris ., Hernández-Cabrera. MF, Barragan-Garfias. JA. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Inflamm Dis Blood Vessel.* 2014;16(440):2–6.
102. Dorman G, Micelli M, Cosentino V, Ottone L, Nuñez MR, Mangone C, et al. Disfunción cognitiva en lupus eritematoso sistémico y su asociación con actividad y daño. *Med (Buenos Aires)* 2017; 77 257-260. 2017;257–60.
103. Bortoluzzi A, Piga M, Silvagni E, Chessa E, Mathieu A, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus.* 2019;28(4):465–74.
104. Muscal E, Brey R. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults. *Neurol Clin.* 2011;28(1):1–12.

Apéndice

Criterios de clasificación SLICC 2012

Traducido de, Petri *et al* ⁽⁵⁰⁾

Criterios Clínicos		
1.- <u>Lupus cutáneo agudo</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Rash malar lúdico - Lupus bulloso - Variante lúpica de la necrosis epidérmica tóxica - Rash lúpico maculopapular - Rash lúpico fotosensible 	
	<p><u>Lupus cutáneo subagudo</u> (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuleven sin cicatriz aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)</p>	(<i>en ausencia de desmatomiositis</i>)
2.- <u>Lupus cutáneo crónico</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) - Lupus hipertrófico (verrucoso) - Paniculitis lúpica (profunda) - Lupus mucoso - Lupus eritematoso tumidus - Sabañones lúpicos - Overlap entre lupus discoide y lichen plano 	
3.- <u>Úlceras orales/nasales</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Paladar, boca, lengua - Nariz 	(<i>en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida</i>)
4.- <u>Alopecia no cicatricial</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Adelgazamiento difuso - Fragilidad capilar con pelos rotos visibles 	(<i>en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica</i>)
5.- <u>Sinovitis</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamación de ≥ 2 articulaciones - Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina 	
6.- <u>Serositis</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor pleurítico típico más de 1 día / líquido pleural / roce pleural - Dolor pericárdico típico más de 1 día / líquido pericárdico / roce pericárdico / pericarditis en el ECG 	(<i>en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler</i>)
7.- <u>Nefropatía lúpica</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h - Cilindros hemáticos en orina 	

8.- <u>Neurolupus</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones - Psicosis - Mononeuritis múltiple - Mielitis - Neuropatía periférica o craneal - Estado contusional agudo 	(en ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del SNC, infecciones, diabetes mellitus, uremia, drogas, intoxicación)
-----------------------	--	---

9.- Anemia hemolítica

10.- Leucopenia < 4.000/mm³
- Linfopenia < 1.000/mm³

(en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal)

11.- Trombocitopenia < 100.000/mm³

(en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trombocitopénica)

Criterios Inmunológicos

1.- ANA positivo

(según el límite de referencia del laboratorio local)

2.- Anti-DNAs positivo

(según el límite de referencia del laboratorio local o > 2 veces el rango de referencia si testado con ELISA)

3.- Anti-Sm positivo

4.- Anticuerpos antifosfolípido positivos

- Anticoagulante lúdic positivo
- RPR luético falso positivo
- Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM)
- Anti-β₂-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM)

5.- Hipocomplementemia

- C3 bajo
- C4 bajo
- CH50 bajo

6.- Test de Coombs directo positivo

(en ausencia de anemia hemolítica)

El paciente debe reunir:

- 4 criterios de los cuales al menos 1 debe ser clínico y otro inmunológico
- Presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNA

Nuevos criterios ACR/EULAR de clasificación del LES

Dominio Clínico	Puntos	Dominio Inmunológico	Puntos
Dominio Constitucional		Dominio De Ac Antifosfolipidicos	2
Fiebre	2	IGg Anticardiolipina >40	
Dominio Cutáneo		ANTI B2 GP1 Igg > 40	
Alopecia Sin Cicatrices	2	Anticoagulante Lupico	
Ulceras Orales	2	Dominio De Complementos	
Lupus Cutáneo O Subagudo Discoide	4	C3 O C4 Bajo	3
Lupus Cutáneo Agudo	6	C3 Y C4 Bajo	4
Dominio De La Artritis		Dominio de ac Altamente Especificos	
Sinovitis En Al Menos 2 Articulaciones Y 30" De Rigidez Matutina	2	Ac Anti Dna	6
Dominio Neurológico		Ac Anti Smith	6
Delirio	2		
Psicosis	3		
Convulsiones	5		
Dominio De La Serositis			
Derrame Pleural O Pericárdico	5		
Pericarditis Aguda	6		
Dominio Hematológico			
Leucopenia	3		
Trombocitopenia	4		
Hemolisis Autoinmune	4		
Dominio Renal			
Proteinuria > 0,5gr. En 24 Hs	4		
Nefritis Lúpica Clase Ii O V	8		
Nefritis Lúpica Clase Iii O Iv	10		

Todos los pacientes con LES deben tener un título sérico de anticuerpos antinucleares de al menos 1:80 en células hep2 positivas- o una prueba positiva equivalente. Además, un paciente debe sumar al menos 10 puntos de estos criterios. La aparición del criterio solo una vez es suficiente para contar los puntos relevantes y en el momento en que un paciente es positivo para un criterio no necesita solaparse con el momento en el que es positivo para otros criterios. La

clasificación requiere puntos de al menos un dominio clínico y si un paciente es positivo para más de un criterio en un dominio, solo el criterio con el valor de punto más alto cuenta. Traducido de Ringer *et al*(39)

Clasificación del LESNP. ACR

El Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR) ha formulado definiciones de casos, normas de informes y recomendaciones de pruebas de diagnóstico para 19 síndromes de LES neuropsiquiátricos.

Manifestación neurológica primaria	Manifestación psiquiátrica primaria
Accidente cerebrovascular	Psicosis
Vasculitis	Desorden cognitivo
Vasculopatías	Demencia
Embolias	Funcional
Libman- Sacks	ansiedad
Convulsiones	depresión
Migraña	reacción de conversión
Mielitis transversa	
Meningitis	
Neuropatías	
Neuritis óptica	
Cefalea	

Convulsiones: las convulsiones se desarrollan en aproximadamente el 10% al 20% de los pacientes con LES. Pueden ocurrir ataques tanto generalizados como parciales. Este último puede ser complejo (convulsiones parciales complejas) o simple (epilepsia focal). Las convulsiones pueden ser la primera manifestación de lupus o pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad. El riesgo de convulsiones se ha asociado con anti-50 kDa, anti-Sm y aFL. Otros factores de riesgo pueden incluir síntomas neuropsiquiátricos concomitantes y evidencia de actividad de la enfermedad

Vasculopatía: muchos pacientes pueden tener una vasculopatía que puede causar una lesión directa y también puede afectar la barrera hematoencefálica, lo que permite que los anticuerpos ingresen al sistema nervioso. Esta vasculopatía se caracteriza por una acumulación perivascular pequeña a moderada de células mononucleares, sin destrucción (p. Ej., Necrosis fibrinoide) de los vasos sanguíneos. Puede haber infartos pequeños debido a la oclusión luminal.

La patogenia de la vasculopatía y la vasculitis no se conocen. Ciertos autoanticuerpos se han asociado con diferentes aspectos del lupus del sistema nervioso central (SNC) pero no con la enfermedad vascular en sí misma. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden desempeñar un papel en la vasculopatía en al menos algunos pacientes, ya que se han asociado con síndromes de accidente cerebrovascular .

Disfunción cognitiva: la disfunción cognitiva, que se manifiesta por deficiencias en las actividades mentales (p. Ej., Memoria, pensamiento abstracto y juicio), es muy frecuente entre los pacientes con LES. Cuando se utiliza una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar la función cognitiva, los déficits pueden estar presentes en 20% a 80% de los pacientes

Cefalea: Es motivo de controversia su inclusión como manifestación del LES, dado que no se ha logrado probar una clara relación de este síntoma con actividad de la enfermedad y su prevalencia no parece ser mayor que la presentada por la población general. Varios estudios han dilucidado la prevalencia de esta manifestación y la ubican en un rango del 32 al 78%. Su incidencia acumulada corresponde entre el 10 y el 20%, encontrándose con mayor frecuencia en caucásicos (20-40%) y menor en asiáticos (3-5%), siendo los tipos más frecuentes la migraña, la cefalea tipo tensión y la cefalea por hipertensión endocraneana. Las

manifestaciones neurológicas del lupus no se relacionan común tipo específico de cefalea. La cefalea puede estar asociada ansiedad y depresión. Teniendo en cuenta lo anterior, la cefalea en un paciente con LES debe valorarse y clasificarse igual que en un paciente sin LES. El ACR la considera como una manifestación neuropsiquiátrica del LES y se adhiere a la definición propuesta por la Sociedad Internacional de Cefalea (International Headache Society).

Meningitis aséptica: La meningitis aséptica se define como la meningitis con cultivos bacterianos negativos en LCR. Los mecanismos etiológicos incluyen infecciones, vacunas, medicamentos, neoplasias. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, cefalea, signos meníngeos, LCR con pleocitosis y cultivos negativos. Es una entidad rara en pacientes con LES, en la que se han encontrado etiologías como *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, linfopenia, actividad sistémica del LES, uso de esteroides y antiinflamatorios no esteroideos. El tratamiento es de soporte en las causas infecciosas y en las no infecciosas; además, se debe suspender el medicamento relacionado o tratar la causa subyacente. Los esteroides también se han usado en esta entidad.

Enfermedad cerebrovascular: La enfermedad cerebrovascular en paciente con LES se ve en el 7-10% de los pacientes caucásicos y afroamericanos, y en el 4-8% de los pacientes hispanos. Los tipos de ataque cerebrovasculares (ACV) que se observan con mayor frecuencia en pacientes con LES son el ACV isquémico, el ataque isquémico transitorio (> 80%), la enfermedad multifocal (7-12%), la hemorragia intracraneal (3-5%) y la trombosis de senos venosos (2%). Los pacientes con LES tienen riesgo incrementado de ACV con respecto a la población general. Los factores de riesgo asociados son la actividad del lupus con un puntaje

de SLEDAI mayor o igual a 6 (HR 2,1; IC 95%: 1,0-4,6), la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (OR 4,3-22,2) y enfermedad valvular cardiaca (OR 7,1-8,3).

La presencia de ACV en LES se atribuye a angiopatía de pequeño vaso, a formación de autoanticuerpos contra antígenos neuronales, ribosomales y fosfolipídicos, a producción intratecal de mediadores inflamatorios, a aterosclerosis prematura, a trombosis venosa y arterial, a embolismo, a disección y a vasculitis. Los pacientes con LES tienen mayor riesgo de ACV comparado con la población general (RR 7,9; IC 95%: 4,0-13,6), el cual es atribuido a aterosclerosis temprana, coagulopatía, vasculitis y embolismos cardiogénicos. El ACV y/o AIT comprenden el 80% de los casos, la enfermedad multifocal el 7-12%, la hemorragia cerebral el 7-12%, la hemorragia subaracnoidea el 3-5% y la trombosis de senos venosos el 2%. Además de los factores de riesgo independientes del LES (edad, hipertensión, diabetes mellitus), la actividad y la duración del LES y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas se han encontrado asociados. Las imágenes se deben realizar para excluir hemorragias, determinar el daño cerebral e identificar la lesión vascular responsable del déficit neurológico. El tratamiento es similar al de pacientes sin LES, trombólisis o cirugía según indicación, y el control de factores de riesgo en la prevención secundaria. El tratamiento se diferencia en la necesidad de anticoagulación o antiagregación ante la presencia de anticuerpos anticardiolipinas o del uso de esteroides e inmunosupresores ante la actividad severa del LES.

Enfermedad desmielinizante: La mielopatía en pacientes con LES se ve en el 40-50% de los pacientes entre 2-4 años después del inicio del diagnóstico. La presentación más frecuente es la mielopatía transversa aguda. El factor de riesgo que se ha encontrado asociado es la positividad en los anticuerpos anticardiolipinas (OR 9,6; IC 95%:1,8-50,7). Cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales

en la sustancia blanca cerebral, provocando el funcionamiento anormal de las fibras nerviosas en las vías neuronales (motoras, sensoriales, visuales, etc.) y produciendo déficit neurológico y discapacidad clínica según la localización topográfica de la lesión. El tratamiento incluye la combinación de metilprednisolona y ciclofosfamida intravenosa, con mayor eficacia en las primeras horas. Las recaídas pueden ocurrir y requerir terapia inmunosupresora de mantenimiento. La plasmaféresis se ha usado en casos severos o refractarios, así como la anticoagulación en mielopatía asociada a antifosfolípidos⁶

Depresión: La depresión en pacientes con LES ocurre más frecuentemente en caucásicos (10-20%) comparados con pacientes asiáticos(1-2%), con tasas superiores de prevalencia con respecto a pacientes sanos o con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. Se ha demostrado que la depresión es una expresión clínica de activación celular periférica, inflamación, inducción de estrés oxidativo, activación de microglías, disminución de neurogénesis y aumento de apoptosis. En el LES, el sistema inmune se activa, así como la producción de citoquinas pro inflamatorias que afectan el metabolismo de la serotonina. Así mismo, estas citoquinas están involucradas en alteraciones en la biosíntesis de neurotransmisores como las catecolaminas, la dopamina y la epinefrina, y son responsables de la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y de los síntomas neurovegetativos. La depresión en pacientes con LES se encuentra estimada en más del 20% y cumple un papel importante en la predicción de actividad de la enfermedad. También se ha demostrado la depresión como una causa de problemas de adherencia al tratamiento y se encuentra asociada con una peor función cognitiva.

La asociación entre LES y trastornos del ánimo se ha explicado por altas dosis de corticoides, estrés fisiológico, discapacidad propia producida por la enfermedad y autoanticuerpos contra el tejido neuronal y anti P ribosomales.

Ansiedad: En la mayoría de los pacientes con LES, la ansiedad es secundaria al estrés y no una manifestación directa. Factores de riesgo para su aparición incluyen la afectación del SNC, daño cerebral directo, trastornos neuropsiquiátricos concomitantes, administración de esteroides, autoanticuerpos y la respuesta del paciente a la carga de la enfermedad. Para el tratamiento, ha reportado eficacia el uso de las terapias sintomáticas, inmunosupresores, anticoagulantes y medicamentos psicotrópicos adyuvantes. El tratamiento cognitivo-conductual asistido tiene un impacto favorable sobre los síntomas. En la actividad del LES generalizado, la combinación de los glucocorticoides y la terapia inmunosupresora (por lo general ciclofosfamida, seguido de mantenimiento con azatioprina) resulta en una mejora significativa.

Estado confusional agudo: La frecuencia de aparición de esta manifestación en pacientes con LES va del 1,8 al 4,7%, generalmente asociada con actividad generalizada de la enfermedad, junto con estados tanto de hiperactividad como hipoactividad⁶. Ante la presencia de cambios en el estado mental en pacientes con LES, se debe realizar la misma valoración que en otros pacientes, con especial consideración hacia la realización temprana de imágenes. Además, para los pacientes que están siendo tratados con terapia inmunosupresora debe llevarse a cabo una evaluación exhaustiva de las infecciones. Si no existe causa subyacente aparente o solo se evidencia actividad lúpica, el tratamiento consiste en el uso de esteroides, inmunomoduladores y antipsicóticos

Movimientos anormales: La presencia de movimientos anormales en pacientes con LES puede corresponder a uno de los signos tempranos de compromiso de SNC, con una edad promedio de presentación entre los 20 y 30 años. La corea es la manifestación más frecuente, siendo más raros el hemibalismo y el síndrome parkinsoniano. Los anticuerpos anti-cardiolipinas presentes incrementan el riesgo de aparición de esta entidad (OR 10,5;IC 95%: 1,1-102). Como diagnóstico diferencial se encuentran las enfermedades de Wilson, Huntington, medicamentos (neurolépticos, anticonceptivos orales, fenitoína, L-dopa, bloqueadores de canales de calcio) y drogas psicoactivas. Histológicamente, hay evidencia para apoyar una fisiopatología mediada por anticuerpos y patología isquémica en los demás. La patogénesis de la corea no está clara, pero puede involucrar interacciones directas de anticuerpos Antifosfolípidos con estructuras neuronales en los ganglios basales.

El tratamiento sintomático con antagonistas de la dopamina es generalmente eficaz y los glucocorticoides en combinación con agentes inmunosupresores pueden usarse en presencia de actividad del LES.

Análisis de líquido cefalorraquídeo: La evaluación de LCR puede ser normal en pacientes con LESNP, excepto en los casos de meningitis aséptica, vasculitis

y mielitis transversa. Algunos informes, sin embargo, han observado anomalías inmunológicas, incluyendo niveles elevados de anticuerpos anti-ADN, producción intratecal de IgG, bandas oligoclonales, complejos inmunes e IL-6.

Electroencefalografía: Aproximadamente el 80% de los pacientes con lupus activo en SNC tendrán un electroencefalograma (EEG) anormal. La actividad de

onda lenta difusa es el patrón más típicamente asociado con encefalopatía, mientras que los cambios de actividad se pueden observar en pacientes con convulsiones o

problemas neurológicos focales. La especificidad del EEG, sin embargo, no es tan alta como su sensibilidad. EEG anormales también se han observado en pacientes con alteraciones neurológicas con o sin lupus del SNC y en aquellos con lesiones activas e inactivas.

Tomografía axial computarizada: La TAC es útil para la detección de anomalías estructurales, focales (como infartos, hemorragias, tumores, abscesos y realce meníngeo) y atrofia cortical.

Resonancia magnética: es más sensible que la TAC y puede revelar anomalías que reflejan LESNP focal. El protocolo recomendado incluye imágenes en secuencias T1/T2 convencional, recuperación de la inversión de líquido atenuado (FLAIR), DWI y Di-s mejorados secuencias T1. Es una técnica útil para excluir la masa cerebral o un absceso, puede descartar una infección del SNC (realce meníngeo) con moderadas sensibilidad (55-60%) y especificidad (50-70%) en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas agudas. Así mismo, la RNM también puede revelar lesiones de sustancia blanca periventricular o hiperintensidades en pacientes con LES que no tienen síntomas neuropsiquiátricos. Se considera el estudio de neuroimagen más útil en los pacientes con LES, especialmente en aquellos con defectos neurológicos focales, convulsiones, disfunción cognitiva crónica o

Síndrome antifosfolípido y disfunción neurológica, así como en los pacientes con trastornos afectivos, estados de confusión o cefalea.

Escala de Hamilton para la Depresión

Items	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, <hr/> depresión, desamparo, intensidad)	Ausente Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	Ausente Se culpa a si mismos, cree haber decepcionado a la gente Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	Ausente Le parece que la vida no merece la pena ser vivida Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir Ideas de suicidio o amenazas Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	Ausente Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	Ausente El paciente se queja de estar inquieto durante la noche Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	Ausente Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

7. Trabajo y actividades	<p>Ausente</p> <p>Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones</p> <p>Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, ,manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación</p> <p>Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad</p> <p>Dejó de trabajar por la presente enfermedad</p>
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de la palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	<p>Palabra y pensamiento normales</p> <p>Ligero retraso en el diálogo</p> <p>Evidente retraso en el diálogo</p> <p>Diálogo difícil</p> <p>Torpeza absoluta</p>
9. Agitación	<p>Ninguna</p> <p>“Juega” con sus manos, cabellos, etc.</p> <p>Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.</p>
10. Ansiedad psíquica	<p>No hay dificultad</p> <p>Tensión subjetiva e irritable</p> <p>Preocupación por pequeñas cosas</p> <p>Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla</p>
11. Ansiedad somática	<p>Terrores expresados sin preguntarle</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</p> <p>~ Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones</p> <p>~ Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias</p> <p>~ Respiratorios: Hiperventilación suspiros</p> <p>~ Frecuencia urinaria</p> <p>~ Sudoración</p>
12. Síntomas gastrointestinales	<p>somáticos Ninguno</p> <p>Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de que estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos denerales	<p>Ninguno</p> <p>Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>

14. Síntomas genitales	<p>Ausente Débil Grave Incapacitate Síntomas como ~ Pérdida de la libido ~ Trastornos menstruales</p>
15. Hipocondría	<p>No la hay Preocupado de sí mismo (corporalmente) Preocupado por su salud Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) No hay pérdida de peso Probable Pérdida de peso asociada con la enfermedad actual Pérdida de peso definida (según el enfermo) Según pesaje hecho por e psiquiatra (evaluaciones siguientes) Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana Pérdida de peso de más de 500 g en una semana Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>Se da cuenta de que está deprimido y enfermo Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. Niega que esté enfermo</p>

Índice de actividad del LES. Sledai

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema Nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras

	bucales	bucales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2	Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1	Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.

**PUNTUACION
TOTAL**


Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.

Ficha técnica de recolección de datos

Características demográficas	
Edad	
Sexo	Masculino Femenino
Procedencia	Ciudad de residencia
Profesión	Ama de casa Agricultor Otras
Escolaridad	Ninguna Primaria Secundaria Terciaria
Características clínicas	
Manifestaciones	Lupus cutáneo agudo/eritema malar
propias de LES:	Lupus cutáneo crónico Ulceras orales y/o nasales Alopecia no cicatricial Serositis Sinovitis/artralgias Nefropatía lúpica Proteinuria persistente Cilindros celulares Anemia hemolítica Leucopenia o linfopenia Trombocitopenia
Criterios inmunológicos	ANA Anti DNA Anti Sm Anticuerpos antifosfolipídicos Anticoagulante lúpico VDRL Anticipo anticardiolipina IgG o IGM Anti B2 glicoproteína Complemento

	C3
	C4
	Coombs positiva
	Anti P ribosomal
Manifestaciones	Vasculitis
neurológicas:	Vasculopatías/arteriosclerosis
	Convulsiones
	Generalizadas
	Focales
	Migraña
	Mielitis transversa
	Neuritis Óptica
	Meningitis
	Sx. Orgánico cerebral
	Trastornos cognitivos
	Psicosis
	Demencia
	Neuropatías
	Coma
	Depresión Mayor
Manifestaciones	Psicosis
psiquiátricas	Trastornos cognitivos
	Psedudo demencia
	Funcional
	Depresión
	Reacción de conversión
Tratamiento	Actual
	Abandonó
:	


Documentos-Notas



DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION
HOSPITAL NACIONAL

2da Revisión

Instrumento de evaluación de proyectos de investigación
Departamento de Docencia e Investigación – Comité de Investigación
Hospital Nacional



TESÁ HATEKO
PORAVE
MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL

N° 156

1.- PROYECTO:
Relación del anticuerpo P Ribosomal sérico con el lupus Neurosiquiátrico. Estudio Multicéntrico.

2.- INVESTIGADOR PRINCIPAL
Patricia María Sobarzo Vysokolan.

3.- COLABORADORES
Tutora de contenido:
Tutora Metodológica:

4.- Fecha de ingreso a evaluación: 5.- Fecha de dictamen:

Sr/a. Evaluador: en la siguiente planilla se encuentran los aspectos a ser evaluados en el proyecto de investigación. La evaluación deberá ser colocada en cada casillero de la derecha, para cada uno de los aspectos a ser evaluados. Los calificativos serán: a) completo b) incompleto c) no posee d) no corresponde

Luego de evaluarlo, le solicitamos que haga sus sugerencias de mejoramiento al final de la hoja, de manera a que el investigador principal pueda realizar los cambios y presentarlo de nuevo.

Tiempo máximo para la evaluación: 15 días a partir de la recepción del proyecto.

Capítulo	Contenido deseado	Evaluación y comentario
Introducción	Debe figurar lo que se conoce y lo que no se conoce del tema. Extensión máxima 2 carillas, mínima 1 carilla.	✓
Justificación	La razón por la cual realiza el trabajo expresada en forma clara	✓
Pregunta de investigación	Está enmarcada en el FINER	✓
Hipótesis	Lo que se desea probar con el estudio, si es que aplica	✓
Objetivo general	Principal objeto de la investigación. Debe concordar con la pregunta de investigación	✓
Objetivos específicos	Objetivos secundarios. Deben desprenderse del principal	✓
Diseño del estudio	Tipo de estudio propuesto (marcar) a) Cohorte b) Caso-control c) Prevalencia d) Experimental e) Quasi experimental f) Otro:	✓
Tiempo de estudio	Mes, año	✓
Lugar de estudio	Hospital, comunidad, otro	✓
Población	Criterios de inclusión y exclusión claramente expuestos	✓
Muestreo	Cómo se tomará la muestra y cómo se calculará el tamaño muestral	✓
Materiales	Elementos a ser utilizados claramente expuestos	✓



DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION
HOSPITAL NACIONAL



TESAJ HA TEKO

TESAJ HA TEKO
PORAVE
INSTITUCION
DIRECTORIO DE
SALUD PUBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL

Pruebas de validación de los instrumentos	Se encuentran contempladas en el protocolo	/
Variables	Las mismas cuentan con clasificación y definición operativa adecuadas, expresadas en una tabla.	/
Asuntos éticos	Se han contemplado los principios de la bioética en investigación	/
Consentimiento informado	Posee un anexo de consentimiento informado	/
Análisis	Se expresa como se analizaran los resultados, los programas informáticos si los hubiera, y los tipo de pruebas estadísticas propuestas	/
Cronograma	Los tiempos se encuentran marcados en forma adecuada y factible	/
Bibliografía	Cuenta con bibliografía actualizada (de los últimos 10 años al menos)	/
Visto bueno del tutor	Cuenta con firma habilitadora del tutor temático, experto en el tema que se tratará en la monografía	/

6.- Sugerencias:

- a)
- b)
- c)

7.- Veredicto final

- a) Aprobado
- b) aprobado con modificaciones (volver a presentar)
- b) Rechazado

8.- Nombre, Firma y sello del evaluador:

[Handwritten Signature]
Prof. Dr. Raúl Real
Jefe Medicina Interna
R.P. N° 3100

9.- Figura en libro de acta N°, página:

San Lorenzo, 13 de noviembre de 2018

Señora

Prof. Dra. Angélica de Samudio, Directora

Dirección de Investigaciones

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción

Presente

Me dirijo a Ud., con el objeto de remitir el dictamen del Comité de Ética de la Investigación (CEI) luego de las consideraciones del preopinante y la aprobación de la mayoría de los miembros sobre el Protocolo:

“Relación del anticuerpo P Ribosomal sérico con el Lupus Neuropsiquiátrico”

AUTORA: Patricia María Sobarzo Vysokolan

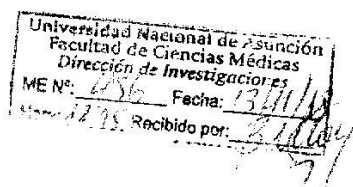
Los detalles suministrados en el apartado de Asuntos éticos, más lo expuesto en la Hoja de información al paciente y en el Modelo de consentimiento, satisfacen los requerimientos éticos para este tipo de estudio.

APROBADO


PROF. DR. HASSEL JIMMY JIMÉNEZ R.

Presidente

Comité de Ética de la Investigación





UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES



UNA_FCM_DI N° 29 /2019

San Lorenzo, 19 de febrero de 2019

Señora
Dra. PATRICIA SOBARZO
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción
Presente

De mi mayor consideración:

Junto con saludarla atentamente, tengo el agrado de dirigirme a usted con relación a su anteproyecto de tesis para maestría, titulado: ***"Relación del anticuerpo P Ribosomal sérico con el Lupus Neuropsiquiátrico"***

Al respecto, complace en comunicarle que su anteproyecto ha sido aprobado por el Comité Revisor y el Comité de Ética de la Dirección de Investigaciones, por lo que puede iniciar el proceso de realización de la tesis.

Sin otro particular, me despido con mi más alta estima y consideración.

Mg. Prof. Dra. **ANGÉLICA JIMÉNEZ de SAMUDIO**
Directora, Dirección de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas UNA

Nº 156

Itauguá, 19 de febrero del 2018

Señora

MSc. Dra. Yolanda González

Directora

Centro Médico Nacional

Presente:

Me dirijo a Ud. con el objeto de solicitar la autorización para la realización de un estudio de investigación denominado "Relación del anticuerpo P Ribosomal sérico con el Lupus Neuropsiquiátrico. Estudio Multicéntrico"

El mismo es presentado como requisito para optar al título de Magister en Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes, programa de estudios cursado en la Universidad Nacional de Asunción - Facultad de Ciencias Médicas en convenio con la Universidad de Barcelona.

Los aspectos éticos de esta investigación fueron aprobados por el comité de ética de la FCM-UNA.

Esperando favorable acogida a este pedido, le saludo muy atentamente.

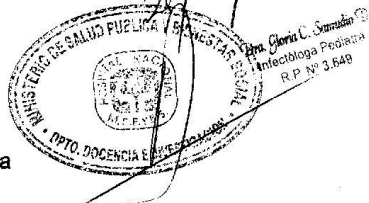
GRAN HOSPITAL NACIONAL	
DPTO. DOCENCIA E INVESTIGACION	
SECRETARIA	
ENTRADA N°	HORA
25 FEB. 2019	
FECHA	
RECIBIDO POR	

Patricia Sobarzo
Dpto. Docencia e Investigación
Hospital Nacional

Patricia Sobarzo
Dpto. Docencia e Investigación
Hospital Nacional

Patricia Sobarzo
Jefe de Sala

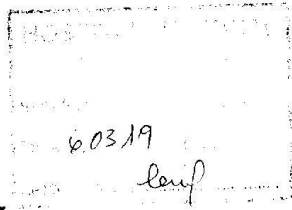
Departamento de Medicina Interna
pattysobarzo@hotmail.com



HOSPITAL NACIONAL	
DIRECCION GENERAL	
En	383 09:51
Fecha	21 FEB 2019
Recibido por	<i>[Signature]</i>

[Signature]
25/02/19
935

A Docencia
YB
[Signature]
Mg. Dra. Yolanda González Barros
DIRECTORA GENERAL
Centro Médico-Hospital Nacional
21-02-19



Itauguá, 19 de febrero del 2018

Sr.

Dr. Humberto Pérez
Jefe del Departamento de Laboratorio
Centro Médico Nacional

Presente:

Me dirijo a Ud. con el objeto de solicitar la autorización para la realización del dosaje del *ANTICUERPO P RIBOSOMAL* en el suero de pacientes lúpicos, en el contexto de un estudio de investigación denominado "*Relación del anticuerpo P Ribosomal sérico con el Lupus Neuropsiquiátrico. Estudio Multicentrico*"

El mismo será presentado como requisito para optar al título de Magister en Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes, programa de estudios cursado en la Universidad Nacional de Asunción - Facultad de Ciencias Médicas en convenio con la Universidad de Barcelona.

Este protocolo fue presentado a la Dirección General de nuestro hospital y al Comité Científico quienes dieron su aprobación, los aspectos éticos de esta investigación fueron aprobados por el comité de ética de la FCM-UNA.

Esperando favorable acogida a este pedido, le saludo muy atentamente.

Patricia Sobarzo
Jefe de Sala

Departamento de Medicina Interna
pattysobarzo@hotmail.com