

Manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico: Revisión bibliográfica

SEBASTIÁN ROJAS MARCHANT^{1A}, SCARLETT GARCÉS CATRIL^{1A},
CAMILA RODRÍGUEZ CONTRERAS^{1A}, PAULA ZEGPI GARCÍA^{1A}, OBED VEGA GARCÉS^{2B}.

Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Bibliographic review

Abstract

Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus (SLE) are one of the many clinical manifestations in which this pathology presents. They have a wide range of prevalence, from 37- 95% due to factors like absence of standardized definitions and non-nespecific clinical manifestations. Physiopathology is mediated by autoimmune mechanisms commonly differentiated in ischemic and inflammatory; there is a clear relationship between the pathologic pathway and the neuropsychiatric manifestation. Moreover, the blood-brain barrier plays a key role, since an alteration of the permeability allows the pass of autoantibodies to the cerebrospinal fluid. There are 19 neuropsychiatric syndromes described which include both diffuse and focal manifestations. The diagnosis must be of exclusion in sights of the more prevalent, severe and potentially deadly etiologies of the neuropsychiatric manifestations, being indispensable to conduct a full study of the patient. The therapy focuses on symptomatic treatment for each manifestation. Immunotherapy and antithrombotic treatments should be prescribed depending on the underlying pathophysiological mechanism; however, to uncover the predominant pathological route remains a challenge. Future studies should be focused in a better understanding of the physiopathological routes in order to develop standardized diagnosis criteria and optimize an early treatment. This would have a major impact in the life of patients suffering from neuropsychiatric manifestations of SLE, whose late diagnosis is linked with greater organic damage and a poorer quality of life.

Keywords: systemic lupus erythematosus, neurology, psychiatry, literature review

1. Interno/a de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

2. Médico Internista, Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile.

A. Licenciado(a) en Medicina.

B. Médico Internista Hospital Regional de Talca. Docente Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

Correspondencia:

Sebastián Rojas Marchant

1 norte #1990, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile

Teléfono: +56973764300

Email: sean_1610@hotmail.com

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de carácter autoinmune cuya principal característica inmunológica consiste en la producción de autoanticuerpos dirigidos hacia antígenos tanto nucleares como citoplasmáticos, determinando así un compromiso multiorgánico.¹ Debido a lo anterior, su clínica es ampliamente florida.² Una de las expresiones clínicas de esta patología es el compromiso del sistema nervioso central (SNC) con manifestaciones neuropsiquiátricas (NP); dentro de ellas existe un gran espectro que abarca desde la disfunción cognitiva leve hasta estados confusionales agudos, trastornos convulsivos y psicosis.³ Aunque la supervivencia y el pronóstico del LES han mejorado sustancialmente en las últimas décadas, el lupus neuropsiquiátrico (LESNPS) sigue proporcionando una morbi-mortalidad significativa, solo superadas por la nefritis lúpica.⁴

Epidemiología

La prevalencia reportada de LESNPS varía ampliamente entre estudios, encontrándose valores entre 37-95%.⁴ Este amplio rango se debe a múltiples factores, tales como uso de distintas definiciones, diferencias poblacionales, inespecificidad de manifestaciones, distintos métodos de estudio y variaciones en el seguimiento a largo plazo de los pacientes.^{4,5} Para disminuir esta variabilidad, la clínica colaborativa internacional de lupus sistémico desarrolló algunos requisitos a considerar para determinar si los síntomas se deben a la patología, o son atribuibles a otra causa. Al aplicar estos criterios se reportó entre un 19-38% de síndromes neuropsiquiátricos en pacientes lúpicos, afectando a un 12% de pacientes durante su primer año de enfermedad.⁶ La mayoría de los eventos neuropsiquiátricos

ocurren dentro de los primeros 2 años del diagnóstico, aunque existen síndromes neuropsiquiátricos que se manifiestan a medida que existe mayor duración de la enfermedad.⁷

Fisiopatología

El mecanismo de acción del LES es un proceso autoinmune que involucra múltiples vías de acción. Si bien en los últimos años se ha caracterizado cada vez más los mecanismos patológicos de esta enfermedad, aún no se ha dilucidado por completo sus múltiples componentes y la correlación entre los mismos. En el caso del LESNPS, la literatura destaca dos mecanismos relativamente bien identificados: isquémico e inflamatorio.⁶ Se ha encontrado correlación entre el mecanismo fisiopatológico con la manifestación clínica de la enfermedad: la presencia de mediadores isquémicos tales como vasculopatía y anticuerpos antifosfolípidos (aPL) se asocia a manifestaciones focales tales como corea, mielopatía, enfermedad cerebrovascular y convulsiones, mientras que el mecanismo inflamatorio se relaciona con LESNPS difuso, aunque los mecanismos detrás de este último son más desconocidos.⁸

Rol fundamental de la barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica (BHE) es el principal filtro del SNC ante componentes exógenos plasmáticos, proporcionando una protección metabólica e inmunológicamente activa que controla el transporte de moléculas y mantiene un estado antiinflamatorio. Debido a que la BHE es altamente restrictiva y estrechamente regulada, evita la transferencia pasiva de la mayoría de los mediadores inmunitarios de la circulación al SNC, convirtiéndolo en un sitio inmunoprivilegiado.⁹ Es por

ello que la disfunción de la BHE encontrada en el LESNPS es la piedra angular de la patogenia, ya que una alteración funcional permitiría de forma progresiva el traspaso del componente autoinmune característico del LES al líquido cefalorraquídeo (LCR). Esto se sustenta al evidenciar los altos niveles de citoquinas, albúmina e inmunoglobulinas en el LCR de los pacientes que manifiestan este cuadro clínico.¹⁰ Asimismo, se ha demostrado en estudios *in vitro* que los autoanticuerpos autorreactivos indujeron una disfunción de la BHE.¹¹

Los principales componentes humorales aislados fueron anticuerpos anti-células endoteliales, aPL y anti-receptor de N-metil-D-aspartato.¹¹ Aunque la seropositividad para estos autoanticuerpos no predice el desarrollo de LESNPS, se propone que la presencia de un evento gatillante, como eventos estresantes para la BHE o una infección, asociados al estado autoinmune característico del LES podría inducir una interrupción temporal de la BHE y, por lo tanto, facilitar la lesión cerebral por autoanticuerpos.¹² Además, la interacción de la metaloproteinasa de matriz-8 (MMP-8) y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno inducen disfunción de la BHE mediante activación de la cascada del complemento, determinando la unión de autoanticuerpos a células endoteliales.¹³ Así la BHE aumenta su permeabilidad, permitiendo el paso de citoquinas proinflamatorias plasmáticas hacia el LCR. Como consecuencia, se produce una alteración de la homeostasis encefálica, generando un estado proinflamatorio.

Estudios comparativos han demostrado una elevación significativa en los niveles de interferón α en el LCR de pacientes con LESNPS versus aquellos que no presentan manifestaciones neuropsiquiátricas.⁴

Mecanismo fisiopatológico isquémico

La lesión de tipo isquémica se asocia principalmente al LESNPS focal. Es un proceso continuo originado por una interacción autoinmune, principalmente entre los aPL, complejos inmunes y activación del complemento con el tejido vascular endotelial, afectando a vasos de pequeño y gran calibre mediante una lesión directa inflamatoria hacia el endotelio vascular. Esto lleva progresivamente a la vasculopatía y, finalmente, a un proceso isquémico con compromiso de funciones neurológicas.¹⁵ La vasculitis producida está mediada por formación de anticuerpos contra células endoteliales, los que a su vez inducen una mayor secreción de citoquinas, como las interleucinas 1, 6 y 8, siendo su punto final la apoptosis endotelial.¹⁶ A su vez, los complejos inmunes en el LES pueden estimular a las células endoteliales de forma que promuevan el reclutamiento de monocitos en la pared arterial, lo que se manifiesta como vasculitis de arterias de mediano calibre; esto puede resultar en estenosis luminal, oclusión de microvasos, microinfartos multifocales, embolia intracraneal y/o microhemorragias, entre otros.^{16, 17}

Por otro lado, el LES puede manifestarse simultáneamente con el síndrome de antifosfolípidos, el cual se caracteriza por la presencia de anticuerpos aPL elevados, incluidos anticoagulantes lúpicos, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti- β 2-glicoproteína.¹⁵ El mecanismo de acción se da principalmente por activación de células endoteliales, iniciando el reclutamiento de plaquetas y monocitos. A consecuencia, se da lugar a la síntesis de moléculas protrombóticas, aumentando el riesgo trombótico en las zonas afectadas, y con ello el riesgo isquémico.¹⁸ Además, estos anticuerpos aceleran la aterosclerosis; debi-

do a esto, la presencia de anticuerpos aPL en pacientes lúpicos, implica el doble de riesgo de que presenten manifestaciones neuropsiquiátricas.¹⁹

En suma, se genera un ambiente isquémico, determinando una eventual necrosis de las neuronas afectadas y pérdida progresiva de función neuronal de acuerdo con la distribución topográfica del compromiso vascular. De esta manera se presentan diversas formas clínicas según el área de compromiso y la función encefálica asociada, explicando así las manifestaciones focales del LESNPS.

Mecanismo fisiopatológico inflamatorio

Se asocia principalmente a la expresión difusa del LESNPS. Se caracteriza por la activación de células B policlonales y la producción de autoanticuerpos.¹⁵ Mediante la penetración de estos componentes humorales al parénquima encefálico, en contexto de una BHE disfuncional como se explica previamente, se produce una disrupción de la funcionalidad normal de los espacios sinápticos y el equilibrio de los neurotransmisores. Consecuentemente se genera excitotoxicidad neuronal, desmielinización e inflamación.

El mecanismo patógeno se debe a la interacción entre receptores neuronales específicos con ciertos autoanticuerpos:

Anticuerpos Anti-Receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR)

Los anticuerpos anti-NMDAR consisten en un subconjunto de anticuerpos anti-ADN de doble cadena que interactúan con los receptores de N-metil-D-aspartato.²⁰

Dichos anticuerpos pueden causar muerte neuronal al aumentar el flujo de entrada de calcio, generando excitotoxicidad por glutamato, afectando los sitios con mayor den-

sidad de estos receptores, como la amígdala, hipocampo y ganglios basales. Lo anterior se traduce en trastornos del estado de ánimo, estado de confusión aguda y/o disfunción cognitiva. Además, la relación entre anticuerpos anti-NMDAR y aPL genera una sinergia, potenciando así la disfunción cognitiva y la muerte neuronal.²¹

Anticuerpos anti-proteína P ribosomal (anti-Rib-P)

Los anticuerpos anti-Rib-P reaccionan de forma cruzada con el antígeno P de la superficie neuronal. Este antígeno tiene un rol dentro de la transmisión sináptica y la plasticidad relacionado con la memoria.²² Asimismo, se conoce que los anticuerpos anti-Rib-P tienen afinidad por regiones pertenecientes al sistema límbico, el cual posee un rol importante en la regulación emocional. Es por ello que la presencia de estos autoanticuerpos está implicada en trastornos del estado de ánimo, pudiendo inducir trastornos depresivos a largo plazo.²³ La presencia de títulos altos de anti-Rib-P se asocia con una clínica neuropsiquiátrica más severa, implicando más eventos de psicosis, convulsiones, mielopatía transversa, meningitis aséptica e incluso coma en comparación con pacientes que poseen titulaciones bajas.²⁴

Anticuerpos antiacuaporina 4 (anti-AQP4)

La acuaporina 4 es una proteína del canal de agua expresado en células astrocíticas de la membrana limitante glial, controlando así el flujo de agua del SNC. Los anticuerpos anti-AQP4 causan destrucción y disfunción selectiva de los astrocitos, cobrando especial importancia en pacientes que padecen lesiones desmielinizantes, tales como mielitis transversa y neuritis óptica.^{25, 26}

Todos los mecanismos patológicos previa-

mente descritos interactúan de forma compleja y constante y, si bien estos modelos permiten explicar parcialmente la clínica del LESNPS, aún quedan mecanismos por dilucidar.

Clínica

La clínica del LES se presenta de forma impredecible, caracterizada por períodos de remisión y exacerbación, los cuales incluyen una amplia variedad de manifestaciones clínicas pudiendo ser tanto orgánicas como sistémicas.¹

El Colegio Americano de Reumatología identificó 19 síndromes neuropsiquiátricos, los que pueden agruparse según nivel de afectación (Tabla 1). La sintomatología en estos cuadros varía desde una leve alteración del estado mental hasta un estado confusional consolidado, convulsión generalizada o incluso psicosis.³ A continuación se presenta una breve caracterización de los síndromes neuropsiquiátricos más prevalentes en contexto de LES.

Cefalea

Presenta una alta prevalencia aunque se trata de un síntoma inespecífico; hasta el momento no se ha encontrado evidencia de que su incidencia sea mayor que en la población general.²⁷ En vista de lo anterior y considerando que no se ha descubierto un mecanismo fisiopatológico que explique la presencia de migraña asociada a lupus, se ha desestimado la utilización del término “cefalea lúpica”.²⁷ Sí se ha visto relación entre migraña severa y actividad de la enfermedad, fenómeno de Raynaud y mayor daño orgánico.⁷

Accidente cerebrovascular

Se ha visto en pacientes jóvenes que padecen de lupus un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), especialmente de tipo

isquémico, debido a un factor inflamatorio adicional, como la presencia de aPL.^{28,29} Factores de riesgo importantes para el desarrollo de tromboembolismo cerebral incluyen actividad de la enfermedad, dosis y duración de tratamiento corticosteroide, y valores moderado-alto de aPL.⁷ Asimismo, la endocarditis de Libman-Sacks, típica de pacientes con LES, se ha asociado con microembolismo cerebral, hipoperfusión cerebral, daño encefálico isquémico, accidente isquémico transitorio, disfunción neurocognitiva y eventualmente muerte debido a su potencial tromboembólico secundario a afectación de válvula mitral.⁴ Por otro lado, la vasculitis del sistema nervioso central en pacientes con lupus es otra posible causa de ACV isquémico.⁴

Convulsiones

Suelen darse durante las primeras etapas de la enfermedad y pueden ser de las primeras manifestaciones de compromiso del SNC.⁷ Habitualmente son crisis generalizadas, suelen ser episodios aislados con poca recurrencia⁴ y no se ha visto asociación clara entre crisis y formación de anticuerpos, ni siquiera con los anticuerpos anti-NMDA-R, los cuales poseen potencial epileptogénico.²⁷ Su aparición puede deberse al LES como causa primaria o ser secundarios a alguna complicación asociada, tales como microinfartos o toxicidad por autoanticuerpos.⁴

Disfunción cognitiva

Déficit cognitivo leve a moderado es frecuente de encontrar en pacientes con LES, aunque un daño severo o demencia es poco común, alcanzando hasta un 5% de pacientes lúpicos.⁴⁻⁷⁻²⁷

La relación causal entre disfunción cognitiva y LES continúa poco clara, no se ha logrado identificar una correlación entre citocinas,

actividad de la enfermedad ni anormalidades pesquisadas en la Resonancia Magnética.²⁷

Trastorno de ansiedad y alteraciones del ánimo

Son bastante comunes en la población general aunque se aprecia un aumento de prevalencia en pacientes con patologías crónicas o algún grado de discapacidad física, ambas características de LES.⁴⁻⁷⁻²⁷ Se ha establecido en pruebas clínicas que la presencia de factores inflamatorios tales como interferón tipo I, pueden inducir estados depresivos.^{30, 31}

Psicosis

Es una manifestación poco frecuente en LES, afectando hasta un 11% de pacientes, caracterizada por aparición de alucinaciones y delirios.⁴⁻²⁷ Suele ocurrir en estadios tempranos de la patología, posee buen pronóstico a largo plazo y su recurrencia es poco frecuente.⁷ Algunos estudios han relacionado anticuerpos antineurona séricos con este cuadro^{32, 33}, así como se ha observado asociación con anticuerpos anti-ribosomales-P, mencionados anteriormente.³⁴ El uso de corticoesteroides también se ha enlazado con el desarrollo de “psicosis lúpica”. A pesar de estas conexiones, el mecanismo biológico del desarrollo de psicosis en contexto de lupus continúa pobremente comprendido, y aumenta el desafío diagnóstico que implica diferenciar un cuadro psicótico secundario a LES respecto de uno inducido por esteroides.²⁷

Delirium

Se caracteriza por un estado fluctuante del nivel de consciencia y disminución de la atención, ambos de inicio agudo.^{4, 7} Niveles de IL-6, índice de IgG, anticuerpos - anti-Nr2 y anti-Sm se asocian con desarrollo de estado

confusional agudo.^{35,36,37}

Se ha visto que la presencia de un evento neuropsiquiátrico en estos pacientes, independiente de cuál sea, se asocia con mayor daño orgánico y menor calidad de vida.⁵

Diagnóstico

Para la mayoría de las manifestaciones del LESNPS, no se dispone de un biomarcador o prueba diagnóstica lo suficientemente específica para atribuir el compromiso neurológico al LES.³⁸ Por lo tanto, es necesario descartar otras causas de las manifestaciones neuropsiquiátricas previamente descritas, siendo de suma importancia una historia clínica detallada y examen físico completo, incluyendo examen neurológico. De esta manera, el LESNPS corresponde a un diagnóstico de exclusión una vez descartadas causas primarias.

En el enfrentamiento inicial de LES se sugiere solicitar pruebas de laboratorio que puedan proporcionar información para el diagnóstico, estas incluyen hemograma completo y diferencial, creatinina sérica, análisis de orina con sedimento y electroforesis de proteínas séricas. Los exámenes mencionados permiten objetivar, respectivamente: leucopenia, anemia, trombocitopenia, afectación renal, evidencia de piuria, hematuria, proteinuria, cilindros celulares e hipergammaglobulinemia, la cual propone un proceso inflamatorio sistémico.³⁹

En base a la sospecha clínica se realizarán exámenes complementarios según corresponda. Por ejemplo, ante compromiso cardíaco y/o manifestaciones vasculares, se solicitará electrocardiograma, ecocardiograma y ecocardiografía doppler como estudio de fuente embólica, en vista del mayor riesgo tromboembólico que presentan aquellos pacientes con anticuerpos aPL o anticoagulante lúpico.³⁹ De manera similar, ante pacientes que cursan

con convulsiones no se sugiere proponer el LES como única causa; aquellos pacientes que presenten convulsiones de nueva aparición deben someterse a una evaluación similar a la realizada en un paciente sano, incluyendo resonancia magnética y electroencefalograma. Por otro lado, los pacientes que presentan convulsiones en el contexto de un estado mental alterado se clasifican como una emergencia médica, requiriendo evaluación urgente para determinar la causa e iniciar el tratamiento adecuado.³⁸

La alteración del estado mental también puede ocurrir como un fenómeno independiente al LES, con causas que incluyen condiciones metabólicas, intoxicación, abstinencia de drogas, e incluso una enfermedad psiquiátrica primaria.⁴⁰ Paralelamente, es necesario pesquisar si el paciente se encuentra en tratamiento con corticoides, puesto que tanto el delirium como algunos trastornos psiquiátricos presentes en el LESNPS pueden ser gatillados por el uso de corticoides, requiriendo la suspensión de estos medicamentos para manejar el cuadro. Por otro lado, es relevante descartar infecciones que puedan estar detonando alteraciones en el estado mental de pacientes con LES considerando el riesgo de inmunosupresión. Debido a esto, la realización de punción lumbar y análisis de LCR en pacientes con cambio agudo del estado mental es imprescindible.

Para evaluar el deterioro cognitivo progresivo en pacientes con LES son de utilidad cuestionarios como el MoCa, una prueba de detección temprana de alteraciones cognitivas, breve y de fácil aplicación.⁴¹

A pesar de los esfuerzos realizados en avances de estudios diagnósticos, aún queda un largo camino para obtener métodos diagnósticos precisos de LESNPS que permitan disminuir el desafío diagnóstico que representa su pesquisa temprana.⁶

MANEJO

El LES tiene presentación, curso y pronóstico variables. Las primeras recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para manejo otorgaron las directrices iniciales para el abordaje de manifestaciones más específicas, como aquellas presentes en el LESNPS.⁴² El conocimiento progresivo de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido actualizar y optimizar su manejo, sin embargo, las terapias siguen siendo empíricas debido a que no existe suficiente cantidad de ensayos controlados.

Debido a las múltiples manifestaciones clínicas del LESNPS se requiere un enfoque integral y manejo multidisciplinario; en vista de esto, se debe iniciar una estrategia terapéutica individualizada según la manifestación y gravedad de presentación.

1. Tratamiento general

Intervención no farmacológica

La mayoría de los pacientes con LES tienen un grado leve a moderado de disfunción cognitiva con un curso general benigno; la disfunción cognitiva grave se desarrolla solo en un 3 a 5%.⁴³ Aunque aún no existe consenso de una terapia neurocognitiva única para tratar la disfunción cognitiva, según las recomendaciones EULAR algunas intervenciones grupales psicoeducativas han demostrado mejoras en la función de la memoria y la capacidad para realizar actividades diarias.⁴³ Paralelamente, un estudio que evaluó una intervención grupal psicoeducativa de 6 meses en un grupo de 34 pacientes con LES también resultó en una mejora significativa y sostenida en las habilidades de afrontamiento de los pacientes con LES y, por lo tanto, en su calidad de vida.⁴⁴

Terapia sintomática Los agentes antidepresivos y antipsicóticos, así como los ansiolíticos, se prescriben siguiendo las indicaciones estándar en trastornos psiquiátricos. La terapia antiepiléptica se definirá según la gravedad del cuadro; mientras que la terapia sintomática en los trastornos del movimiento consiste en agonistas de la dopamina. Se pueden agregar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para el alivio del dolor sintomático y el tratamiento de la migraña para cefaleas específicas.⁴³

2. Prevención primaria

Medicamentos antipalúdicos

Uno de los pilares del manejo farmacológico del LES son la hidroxiclороquina y la cloroquina. “Actualmente, la prescripción de hidroxiclороquina en dosis de 200 o 400 mg/día se considera obligatoria en el tratamiento del LES, y se recomienda durante todo el curso de la enfermedad, independientemente de la gravedad, e incluso continuar durante el embarazo. Esta terapia se usa ampliamente para la afectación cutánea y musculoesquelética”.^{43, 45} En cuanto al LESNPS, aún no hay estudios que demuestran efectos beneficiosos en relación a la sintomatología neuropsiquiátrica, pero este grupo farmacológico podría tener algún rol preventivo y protector del SNC.^{46, 47} Por ejemplo, Jung et al. demostró cómo los fármacos antipalúdicos se asociaron con una reducción del 68 % en el riesgo de todos los eventos trombovasculares en el LES. En cuanto al manejo específico del LESNPS según las recomendaciones EULAR depende del mecanismo fisiopatológico que subyace del mismo, es decir, si es inflamatorio o isquémico/embólico/trombótico. Los glucocorticoides y/o inmunosupresores deben

considerarse en el primero, mientras que el tratamiento anticoagulante/antitrombótico se favorece cuando los anticuerpos aPL están presentes.⁴³⁻⁴⁷ Sin embargo, en la práctica clínica en algunas ocasiones no es fácil distinguir entre ambos mecanismos o en su defecto, pueden coexistir.

3. Manejo LESNPS inflamatorio

Corticosteroides

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas de 21 carbonos. Estos fármacos interactúan en diversas rutas metabólicas del organismo, muchas de ellas relacionadas con la inflamación y respuesta inmunológica, por lo que son de utilidad en la terapia del LES.⁴⁷ Sin embargo, su uso se ha relacionado con alteraciones del SNC, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con 1 mg/kg/día o más de prednisona tendrán una enfermedad psiquiátrica inducida por glucocorticoides como depresión, hipomanía y la psicosis, lo cual podría ser un confundente al momento de diagnosticar el LESNPS.⁴⁸ En cuanto al manejo específico del LESNPS una práctica aceptada consiste en 1 g de metilprednisolona vía intravenosa durante 3 días consecutivos seguido de prednisolona por vía oral (dosis inicial de 1 mg/kg/día), con un esquema de disminución gradual de 3 a 12 meses.⁴⁷

Ciclofosfamida

Es un tipo de inmunosupresor y agente alquilante, la ciclofosfamida agrega un grupo alquilo al ADN, lo que interfiere con la replicación del ADN.⁴⁷ La ciclofosfamida se usa para las afecciones más graves de LES como por ejemplo los síntomas neuropsiquiátricos.⁴³

Existen otros agentes inmunosupresores como la azatioprina o micofenolato de mofetilo, así como también, otros fármacos como el metotrexato, ciclosporina A, terapias biológicas como Rituximab e inmunoglobulinas endovenosas. Además, de nuevas terapias que aún no cuentan con la evidencia suficiente como intercambio terapéutico de plasma y trasplante de células madre hematopoyéticas.

4. Manejo LESNPS isquémico - embólico - trombótico

Tratamiento antiplaquetario

La activación plaquetaria aumenta en los pacientes con LES en comparación con los controles y puede tener un papel en la aterosclerosis acelerada,⁴⁹ por lo tanto, su uso como profilaxis primaria podría asociarse a una disminución de eventos cerebrovasculares.

Anticoagulación

Estos fármacos son útiles en prevención primaria y secundarias en eventos tromboembólicos, ya sea de origen venoso o arterial.⁴⁷ En cuanto a las recomendaciones EULAR específicamente en el tratamiento del LESNPS, estas sugieren que el manejo con anticoagulantes puede ser superior a la terapia antiplaquetaria para la prevención secundaria de eventos arteriales (incluyendo ACV/AIT) en SAF.⁴³ Sin embargo, debido a la falta de evidencia y ensayos clínicos aún no existe consenso en el manejo de esta patología, en cuanto a duración de tratamiento y vía de administración.

Conclusión

El LES es una enfermedad autoinmune con una clínica ampliamente florida, siendo una de las expresiones clínicas el compromiso del

SNC con manifestaciones neuropsiquiátricas que alcanzan una morbimortalidad significativa, solo superadas por la nefritis lúpica. En este contexto es relevante para el médico saber que si bien no se dispone de un biomarcador o prueba diagnóstica lo suficientemente específica para atribuir el compromiso neurológico al LES, es indispensable descartar otras causas. Para esto cobra vital importancia una historia clínica detallada y examen físico completo, incluyendo examen neurológico, pruebas de laboratorio y pruebas imagenológicas según sospecha, manteniendo en mente los diagnósticos diferenciales.

De esta manera, la pesquisa de manifestaciones neuropsiquiátricas se convierte en un gran desafío. Se espera que próximas investigaciones se centren en dilucidar de mejor manera y con mayor detalle la fisiopatología, puesto que, un mayor entendimiento del mecanismo fisiopatológico y su relación con los componentes presentes en la patología lúpica podría facilitar un diagnóstico temprano y el desarrollo de terapias específicas para manejar las manifestaciones neuropsiquiátricas.

Referencias

1. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am.* 2013 Oct;57(4):631-55. doi: 10.1016/j.cden.2013.06.003. PMID: 24034070.
2. Narváez J. Systemic lupus erythematosus 2020. *Med Clin (Barc).* 2020 Dec 11;155(11):494-501. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.009. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32586673.
3. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, Khalid MZ, Saeeduddin MO, Shiza ST, Ahmad S, Awais A, Singh R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Manage-

- ment, and Current Challenges. *Cureus*. 2021 Sep 14;13(9):e17969. doi: 10.7759/cureus.17969. PMID: 34667659; PMCID: PMC8516357.
4. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102780. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102780. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33609799.
5. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Apr 17;75:e1515
6. Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, Birnbaum J. Review: Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan;71(1):33-42. doi: 10.1002/art.40591. Epub 2018 Nov 24. PMID: 29927108.
7. Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2011 Sep 1;25(9):721-36. doi: 10.2165/11591670-000000000-00000. PMID: 21870886.P
8. Faria R, Gonçalves J, Dias R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Involvement: Towards a Tailored Approach to Our Patients? *Rambam Maimonides Med J*. 2017 Jan 30;8(1):e0001. doi: 10.5041/RMMJ.10276. PMID: 28178431; PMCID: PMC5298362.
9. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):137-152. doi: 10.1038/s41584-018-0156-8. PMID: 30659245; PMCID: PMC8023338.
10. Stock AD, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric Lupus, the Blood Brain Barrier, and the TWEAK/Fn14 Pathway. *Front Immunol*. 2013 Dec 25;4:484. doi: 10.3389/fimmu.2013.00484. PMID: 24400009; PMCID: PMC3872310.
11. Perricone C, Pendolino M, Olivieri M, Conti F, Valesini G, Alessandri C. Neuropsychiatric manifestations associated with anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J*. 2015 Mar;17(3):171-8. PMID: 25946769.
12. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, Sirén AL, Pardo LA, Sperling S, Mohd Jofry S, Gurvich A, Jensen N, Ostmeier K, Lühder F, Probst C, Martens H, Gillis M, Saher G, Assogna F, Spalletta G, Stöcker W, Schulz TF, Nave KA, Ehrenreich H. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry*. 2014 Oct;19(10):1143-9. doi: 10.1038/mp.2013.110. Epub 2013 Sep 3. PMID: 23999527.
13. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, Zhang MW. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016 Feb;15(2):124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26497108.)
14. Yoshio T, Okamoto H, Kurasawa K, Dei ShY, Hirohata S, Minota S. IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF are significantly increased in cerebrospinal fluid but not in sera of patients with central neuropsychiatric lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Aug;25(9):997-1003. doi: 10.1177/0961203316629556. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26846690.
15. Ota Y, Srinivasan A, Capizzano AA, Bapuraj JR, Kim J, Kurokawa R, Baba A, Moritani T. Central Nervous System Systemic Lupus Erythematosus: Pathophysiologic, Clinical, and Imaging Features. *Radiographics*. 2022 Jan-Feb;42(1):212-232. doi: 10.1148/rg.210045. PMID: 34990324.
16. Marín JD, Posso-Osorio I, Vargas S, Nieto-Aristizábal I, Ríos-Serna LJ, Tobón GJ. Anticuerpos asociados al lupus neuropsiquiátrico: papel fisiopatológico, prevalencia y utilidad diagnóstica. *Rev Colomb Reumatol (edición inglesa)* 2019 ;26(2):111-117
17. Cohen D, Rijnink EC, Nabuurs RJ, Steup-Beekman GM, Versluis MJ, Emmer BJ,

- Zandbergen M, van Buchem MA, Allaart CF, Wolterbeek R, Buijn JA. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology*. 2016 Oct 24:kew341.
- 18.Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Anti-phospholipid syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2018 Jan 11;4(1):1-20
- 19.Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, Zhang MW. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2016 Feb 1;15(2):124-38.
- 20.Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *Journal of neurology*. 2012 Apr;259:622-9.
- 21.Gerosa M, Poletti B, Pregnolato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, Riboldi P, Meroni PL, Merrill JT. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Frontiers in immunology*. 2016 Feb 1;7:5.
- 22.Segovia-Miranda, F., Serrano, F., Dyrda, A., Ampuero, E., Retamal, C., Bravo-Zehnder, M., Parodi, J., Zamorano, P., Valenzuela, D., Massardo, L. and Van Zundert, B., 2015. Pathogenicity of Lupus Anti-Ribosomal P Antibodies: Role of Cross-Reacting Neuronal Surface P Antigen in Glutamatergic Transmission and Plasticity in a Mouse Model. *Arthritis & rheumatology*, 67(6), pp.1598-1610.
- 23.Katzav A, Solodeev I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, Zhang W, Reichlin M, Shoenfeld Y. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis & Rheumatism*. 2007 Mar;56(3):938-48
- 24.Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Oct;10(10):579-96.
- 25.Alexopoulos H, Kampylafka EI, Fouka P, Tatouli I, Akrivou S, Politis PK, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Dalakas MC. Anti-aquaporin-4 autoantibodies in systemic lupus erythematosus persist for years and induce astrocytic cytotoxicity but not CNS disease. *Journal of neuroimmunology*. 2015 Dec 15;289:8-11.
- 26.RoccaMA, CacciaguerraL, FilippiM. Moving beyond anti-aquaporin-4 antibodies: emerging biomarkers in the spectrum of neuromyelitis optica. *Expert Rev Neurother*. 2020 Jun;20(6):601-618. doi: 10.1080/14737175.2020.1764352. Epub 2020 May 29. PMID: 32357803.
- 27.McGlasson, Sarah; Wiseman, Stewart; Wardlaw, Joanna; Dhaun, Neeraj; Hunt, David P. J. (2018). *Neurological Disease in Lupus: Toward a Personalized Medicine Approach*. *Frontiers in Immunology*, 9(), 1146-. doi:10.3389/fimmu.2018.01146
- 28.Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* (2014) 37(1):64–75. doi:10.1159/000356789.
- 29.Bessant R, Hingorani A, Patel L, et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 924-9.
- 30.Heinze S, Egberts F, Rotzer S, Volkenandt M, Tilgen W, Linse R, et al. Depressive mood changes and psychiatric symptoms during 12-month low-dose interferon-alpha treatment in patients with malignant melanoma: results from the multicenter DeCOG trial. *J Immunother* (2010) 33(1):106–14. doi:10.1097/CJI.0b013e3181b8bdb9
- 31.Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* (2018) 23(1):48–58.

doi:10.1038/ mp.2017.205

32.Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1819-27. doi:10.1002/1529-0131(199810)41:10<1819::AID-ART14>3.0.CO;2-Y. PMID: 9778223.

33.Lennox BR, Pollak T, Palmer-Cooper EC, Scoriels L, Harrison PJ, Jones PB, et al. Serum neuronal cell-surface antibodies in first-episode psychosis-authors' reply. *Lancet Psychiatry* (2017) 4(3):187-8. doi:10.1016/S2215-0366(17)30053-6.

34.Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* (1987) 317(5):265-71. doi:10.1056/NEJM198707303170503.

35.Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, et al. Diagnostic reliability of cerebral spinal fluid tests for acute confusional state (delirium) in patients with systemic lupus erythematosus: interleukin 6 (IL-6), IL-8, interferon- α , IgG index, and Qalbumin. *J Rheumatol* 2007;34:2010-7.

36.Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, et al. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R77. <https://doi.org/10.1186/ar4518>.

37.Hirohata S, Sakuma Y, Yanagida T, et al. Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2014;16:450. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0450-z>.

38.Jeffrey M. Neurologic and neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus [Internet]. Michael J, editor. Uptodate . Janet L Wilterdink; 2021 [cited 2023 Apr 27]. Available.

39.J D. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults [Internet]. S D, editor. Uptodate . Philip Seo; 2022

[cited 2023 May 1].

40.Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Psicosis aguda en el lupus eritematoso sistémico. *Rheumatol Int* 2008; 28:237.

41.Paez-Venegas N, Jordan-Estrada B, Chavarría-Avila E, Perez-Vazquez F, Gómez-Bañuelos E, Medina-Dávalos R, Ontiveros-González JÁ, Diaz-Rubio GI, Navarro-Hernandez RE, Vázquez-Del Mercado M. The Montreal Cognitive Assessment Test: A Useful Tool in Screening of Cognitive Impairment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2019 Dec;25(8):325-328. doi: 10.1097/RHU.0000000000000876. PMID: 31764492; PMCID: PMC7597762.

42.Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:736-745.

43.Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:2074-2082.

44.Haupt M, Millen S, Janner M, Falagan D, Fischer-Betz R, Schneider M. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1618-1623.

45.Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-28.

46.Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(1):77-8

47.Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspecti-

ves. *Drugs*. 2016;76(4):459-483. doi:10.1007/s40265-015-0534-3.

48. Chau SY, Mok CC. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2003;61(1):104-107.

49. Lood C, Amisten S, Gullstrand B, Jonsen A,

Allhorn M, Truedsson L, et al. Platelet transcriptional profile and protein expression in patients with systemic lupus erythematosus: up-regulation of the type I interferon system is strongly associated with vascular disease. *Blood*. 2010;116(11):1951-1957.

Sistema nervioso central		Frecuencia (%)	Sistema nervioso periférico	Frecuencia (%)
Focal	Convulsiones	7 - 20%	Desorden autonómico	0.08 - 1.3%
	Meningitis aséptica	0.3 - 2.7%	Miastenia gravis	0.2%
	Sd. desmielinizante	0.9 - 2.7%	Polineuropatía	1.5 - 5.4%
	Mielopatía	0.9 - 3.9%	Neuropatía craneal	1%
	Cefalea	12.2 - 28.3%	Sd. Guillain - Barré	0.08 - 1.2%
	ACV*	8 - 15%	Mononeuropatía	0.9 - 6.9%
	Alteración del movimiento (corea)	0.9%	Plexopatía	NR**
Central	Trastorno de ansiedad	6.4 - 40%	*ACV: Accidente cerebro vascular **NR: no reportado	
	Psicosis	0.6 - 11%		
	Delirium	0.9 - 7%		
	Disfunción cognitiva	6.6 - 80%		
	Alteraciones del ánimo	7.4 - 65%		

Tabla 1. Síndromes neuropsiquiátricos en LES¹⁵