



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**COMPROMISO NEUROPSIQUIÁTRICO EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL CAYETANO
HEREDIA**

**NEUROPSYCHIATRIC COMPROMISE IN SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS PATIENTS AT CAYETANO HEREDIA HOSPITAL**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

JOSÉ YAIR FAHAD CAMONES HUERTA

CHRISTIAN MANUEL ARIAS OSORIO

ASESORA

DIANA CARMELA RODRIGUEZ HURTADO

LIMA - PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dr. Sergio Octavio Vasquez Kunze

Vocal: Dr. Wendy Guisela Sotelo Díaz

Secretario: Dr. Eliana Natali Ayala Ledesma

Fecha de Sustentación: 26 de Julio del 2022

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dra. Diana Carmela Rodríguez Hurtado

Médico Internista/Geriatra

ORCID: 0000-0002-7187-1546

DEDICATORIA

“Ante todo agradecer a Dios y a mi familia por su apoyo incondicional para poder cumplir con mi meta de convertirme en Médico”.

José Yair Fahad Camones Huerta

“Dedicado a mis padres, hermanos y abuelos por estar presente durante todo este tiempo de formación médica”.

Christian Manuel Arias Osorio

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestra asesora quien nos brindó tiempo y dedicación para cumplir nuestro objetivo; a los docentes que nos instruyeron durante estos 7 años de carrera en nuestra formación profesional. Una mención especial para el Dr. José Luis Aguilar Olano, Jefe del servicio de Inmuno-Reumatología del Hospital Cayetano Heredia por su apoyo y acompañamiento en este trabajo de investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El estudio ha sido financiado por los investigadores.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. MATERIALES Y MÉTODOS	4
IV. RESULTADOS	8
V. DISCUSIÓN	11
VI. CONCLUSIONES	16
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
VIII. TABLAS Y GRÁFICOS	21

RESUMEN

Antecedentes: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y prevalente que afecta varios sistemas siendo el compromiso neuropsiquiátrico el más debilitante y mortal. Según el Colegio Americano de Reumatología, se clasifican en 19 síndromes neuropsiquiátricos tanto a nivel del Sistema nervioso central y periférico. **Objetivo:** Describir la frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES admitidos al Hospital Cayetano Heredia (HCH) en el periodo 2008-2019. **Materiales y métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el cual se revisaron 240 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES en el periodo señalado, según los criterios de SLICC 2012, de las cuales 55 pacientes presentaron compromiso neuropsiquiátrico (LESNP). Se registraron los datos en una ficha de recolección, luego se ingresaron a una base de datos (Microsoft Excel 2019). Se utilizó Stata v16 para el análisis estadístico. Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. **Resultados:** La frecuencia del compromiso neuropsiquiátrico en pacientes con LES fue 22, 91%. De los 55 pacientes con LESNP, 40 tuvieron compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC) (72,72%), 2 tuvieron compromiso del Sistema Nervioso Periférico (SNP) (3,63%), y 13 tuvieron tanto compromiso del SNC y SNP (23,63%). El trastorno psiquiátrico más frecuente fue el trastorno depresivo mayor (30,9%). **Conclusiones:** La frecuencia del compromiso neuropsiquiátrico en LES en pacientes atendidos en el HCH (2008 y 2019) fue de 22,91%, las manifestaciones del SNC fueron las más frecuentes. La presentación de LESNP más frecuente fue posterior al diagnóstico de LES.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, Compromiso neuropsiquiátrico
(LESNP), Neurolupus

ABSTRACT

Background: Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prevalent autoimmune disease that affects several systems, with neuropsychiatric involvement being the most debilitating and deadly. According to the American College of Rheumatology (ACR), they are classified into 19 neuropsychiatric syndromes divided into central and peripheral nervous systems. **Objective:** To describe the frequency of neuropsychiatric manifestations in patients with SLE admitted to Hospital Cayetano Heredia between 2008-2019. **Materials and methods:** A retrospective observational study in which 240 medical records of patients diagnosed with SLE were reviewed in the indicated period, according to the SLICC 2012 criteria, of which 55 patients presented neuropsychiatric compromise (NPSLE). The data was recorded in a collection form, then entered into a database in Microsoft Excel 2019. Stata v16 was used for statistical analysis. This study was approved by the Institutional Ethics Committee of the Universidad Peruana Cayetano Heredia. **Results:** The frequency of neuropsychiatric compromise in patients with SLE was 22, 91%. Of the 55 patients with SLE, 40 had Central Nervous System (CNS) involvement (72.72%), 2 had Peripheral Nervous System (PNS) involvement (3.63%), and 13 both CNS and PNS involvement (23.63%). The most frequent psychiatric disorder was major depressive disorder (30.9%). **Conclusions:** The frequency of neuropsychiatric involvement in SLE patients at the Cayetano Heredia Hospital (2008 and 2019) was 22.91%, and the CNS manifestations were the most frequent. The most frequent presentation of NPSLE was after the diagnosis of SLE.

Keywords: Systemic Erythematosus Lupus, Neuropsychiatric compromiso,
Neurolupus

I. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que varía en prevalencia e incidencia por edad, etnia, género, genética, etc (1). Los datos epidemiológicos han evaluado a nivel mundial una prevalencia: 9 a 241 por cada 100,000 personas-año e incidencia: 0.3-23.2 por cada 100,000 personas-año (2).

El LES puede presentar, per se, compromiso del sistema nervioso central y periférico (neurolupus) abarcando manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, debido a esto serán mencionadas como LES con síntomas neuropsiquiátricos (LESNP) (3). Se conoce que, en lo que respecta a prevalencia, el 14%-80% de los pacientes desarrollan LESNP; sea en los 2 primeros años luego del diagnóstico de LES, sea debutando con estos síntomas (4). Además, el LES activo o anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) con títulos altos se consideran factores de riesgo para presentar manifestaciones neuropsiquiátricas (5).

De acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (ACR), las manifestaciones están clasificadas en 19 síndromes neuropsiquiátricos de los cuales 12 están relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y 7, con el sistema nervioso periférico (6). Con respecto a la frecuencia de estos, los más comunes son cefalea (20-40%), convulsiones (7 - 10%) (7), estado confusional agudo (7%), disfunción cognitiva (80%) (8), psicosis (3-5%) (usualmente en los inicios de la enfermedad y de remisión rápida si es tratada), enfermedad cerebrovascular (2-8%) (9); depresión (79%), ansiedad (80.6%) (10), mielopatías (como neuromielitis óptica) (11) y neuropatías sensoriomotoras (6.5%) (12).

En el Perú, no hay estadística reciente de compromiso neurológico y psiquiátrico en LES por lo que es importante evaluar estas manifestaciones, siendo importante el diagnóstico y tratamiento oportuno.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

1. Determinar la frecuencia del compromiso neuropsiquiátrico en la enfermedad de lupus eritematoso sistémico (LES) en pacientes admitidos en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) entre los años 2008 al 2019.

Objetivos secundarios

1. Determinar las frecuencias de las variables sociodemográficas en pacientes con LESNP.
2. Determinar las frecuencias de las manifestaciones neuropsiquiátricas en LES en el Sistema Nervioso Central y Periférico.
3. Determinar el tiempo de aparición promedio de las manifestaciones neuropsiquiátricas con respecto al diagnóstico de LES.
4. Determinar la frecuencia de dosaje positivo de anticuerpos al momento del diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas en LES.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población

Población mayor de 18 años de edad que fue admitida por consultorio externo de Reumatología u hospitalizada en el Hospital Cayetano Heredia entre los años 2008 y 2019.

Criterio de inclusión:

- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años admitidos y diagnosticados con compromiso neuropsiquiátrico en LES según el criterio de ACR 1999.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas según los datos recolectables de la ficha clínica. Se considerará una historia incompleta si no se encuentra con al menos una de las tres variables como criterios inmunológicos de LES, manifestaciones neuropsiquiátricas y el diagnóstico principal.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES por drogas.

Muestra

No probabilística por conveniencia. Se optó por la recolección de 240 historias clínicas con diagnóstico de LES.

Definición operacional de variables (Anexo 1)

VARIABLE	DESCRIPCIÓN/DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPOS	ESCALA	VALORES
-----------------	---	--------------	---------------	----------------

Síndromes neuropsiquiátricos	Síndromes que caracterizan la evolución de la enfermedad actual del paciente según la validación del colegio americano de reumatología 1999	Cualitativa	Politómica Nominal	Describir el síndrome del sistema nervioso central y periférico (Anexo 3)
Aparición de síntomas neuropsiquiátricos antes del diagnóstico de LES.	Tiempo medido en semanas de aparición del primer síntoma o signo neuropsiquiátrico prediagnóstico	Cuantitativa	Politómica Razón	Describir tiempo en horas, días, semanas, meses, etc.
Aparición de síntomas neuropsiquiátricos después del diagnóstico de LES	Tiempo medido en semanas de aparición del primer síntoma o signo neuropsiquiátrico postdiagnóstico	Cuantitativa	Politómica De razón	Describir tiempo en horas, días, semanas, meses, etc.
Resultado de examen auxiliar elegido	Descripción de la conclusión del examen auxiliar elegido	Cualitativa	Politómica Nominal	Describir la conclusión del examen auxiliar elegido.
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre el masculino y femenino	Cualitativo	Dicotómica Nominal	1. Masculino 2. Femenino

Edad	Número en años cumplidos del paciente en el momento del diagnóstico de LESNP.	Cuantitativa continua	De razón	Edad en años cumplidos
Lugar de procedencia	Lugar geográfico actual que residía el paciente	Cualitativo	Politémica Nominal	Distritos, provincias, departamento
Grado de instrucción	Nivel de educación alcanzado por el paciente	Cualitativa	Politémica Ordinal	1. Analfabeto 2. Primaria completa o incompleta 3. Secundaria completa o incompleta Educación superior completa o incompleta Educación técnica completa o incompleta.

Procedimiento

Se revisaron 240 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico que fueron admitidos al HCH entre los años 2008 y 2019,

estos pacientes fueron seleccionados en base a los criterios diagnósticos de LES (SLICC 2012). De estas se seleccionaron 55 con síntomas neuropsiquiátricos (ACR 1999).

Se diseñó una ficha de recolección de datos (Anexo 2), para sintetizar la información de las historias clínicas. Dicha información obtenida fue ingresada mediante un formulario de Google a una base de datos electrónica en Microsoft Excel 2019, a la cual solo los investigadores tuvieron acceso.

Análisis estadístico

Se utilizó para el análisis estadístico Stata v16.

Se utilizó medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentajes. Se empleó 1 tabla y 4 gráficos para la representación de dichas variables.

Aspectos éticos

Este estudio obtuvo la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (SIDISI:103437). Este estudio fue aprobado por el comité de ética de HCH (código: 010-2020).

IV. RESULTADOS

Se recolectaron 240 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES, 55 tuvieron LESNP y esto representa una frecuencia de 22,91%. De estos pacientes, 53 fueron mujeres (96,36%) y 2 fueron varones (3,64%). La edad promedio fue de 31,62 años. (**Gráfico 1**). Sobre la procedencia de los pacientes 41 fueron de Lima (74,54%), 3 fueron de Piura (5,45%), 3 de Huánuco (5,45%), 2 de Trujillo (3,63%), 2 de Huaraz (3,63%), 1 de Huancayo (1,81%), 1 de Cusco (1,81%), 1 de Ica (1,81%) y 1 de Loreto (1,81%). Con respecto al grado de instrucción, encontramos 1 con primaria incompleta (1,8%), 3 con primaria completa (5,5%), 5 con secundaria incompleta (9,1%), 37 con secundaria completa (67,3%), 5 con superior incompleta (9,1%), 4 con técnico superior (7,3%).

Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron divididas según la clasificación de American College of Rheumatology 1999 (ACR, por sus siglas en inglés), en compromiso del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). De los 55 pacientes incluidos, 40 tuvieron compromiso del SNC (72,72%), 2 tuvieron compromiso del SNP (3,63%), y 13 tuvieron tanto compromiso del SNC y SNP (23,63%).

Dentro de las manifestaciones del SNC, 34 pacientes presentaron cefalea (61,81%), 17 trastornos del estado de ánimo (30,9%), 8 desórdenes convulsivos (14,54%), 5 enfermedad cerebrovascular (9,09%), 5 desórdenes de ansiedad (9,09%), 4 psicosis (7,27%), 4 estado confusional agudo (7,27%), 1 mielopatía (1,81%) y 1 trastorno

del movimiento (1,81%). (Todos los diagnósticos psiquiátricos y neurológicos fueron realizados por un psiquiatra y neurólogo, respectivamente).

Sobre las manifestaciones en el SNP, 10 pacientes presentaron polineuropatías (18,18%), 4 neuropatías craneales (7,27%), 1 plexopatía (1.81%), 1 mononeuropatía (1.81%), 1 neuropatía autonómica (1.81%); y 1 meningitis aséptica (1.81%) (**Tabla 1**).

Finalmente, la disfunción cognitiva, síndromes desmielinizantes, miastenia gravis, y Síndrome de Guillain Barré no fueron observados en este estudio.

En nuestro estudio el tiempo de aparición de las manifestaciones neuropsiquiátricas antes y después del diagnóstico de LES, en promedio, fueron 1 año 8 meses y 4 años 8 meses respectivamente. Además, encontramos 11 pacientes con dichas manifestaciones antes del diagnóstico, 7 pacientes durante su diagnóstico y 35 pacientes posterior al diagnóstico de LES. En dos pacientes no se pudo precisar el tiempo de inicio de dicho compromiso (**Gráfico 2**).

Los criterios inmunológicos que se consideraron fueron los resultados positivos de los siguientes anticuerpos: 42 positivos para anticuerpos antinucleares (ANA); 34, anticuerpos de doble cadena de ADN (anti-dsDNA); 14, anticuerpos anti Smith (anti-Sm); 12, anti-sn-ribonucleoproteína (sn-RNP); 4, antifosfolipídicos (AAF); 9, anti-Ro (SSA); 7, anticuerpos anti ribosomal P (anti-P); y 4, anti-La (SSB). Las

frecuencias entre resultados positivos de anticuerpos y algún tipo de compromiso neuropsiquiátrico se encuentran representados en el **Gráfico 3** y en el **Gráfico 4**.

V. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES en el Hospital Cayetano Heredia entre 2008 y 2019, la cual fue 22,91%. En Latinoamérica, tenemos datos de países como Colombia, que reportan una frecuencia de 26.2% (13) y Brasil con un porcentaje cerca de 26% (14). Sin embargo, un estudio en Grecia encontró una prevalencia de 4.3% de las mismas manifestaciones (15). En Lima encontramos una tesis del año 1983 la cual describe 24% con compromiso neurológico en un hospital de tercer nivel (16).

Dentro del compromiso del SNC, la cefalea (61,81%) fue el síntoma más común. Un estudio en Brasil, reportó una prevalencia de 75.7%, con 66,1% del tipo migrañosa (17). De la misma manera, un estudio egipcio mostró una prevalencia de 54.4% (18). Cabe señalar que en un metaanálisis del 2004 sobre las características de la cefalea por lupus, concluyeron que estas son inespecíficas, ya que no encontraron una asociación significativa entre LESNP y un tipo específico de cefalea (19).

Encontramos 8 pacientes con desórdenes convulsivos (14,54%), principalmente de características tónico-clónicas quienes fueron diagnosticados alrededor del tiempo de inicio de LES. En una cohorte, reportan una prevalencia de 7.9% y que el tiempo promedio de inicio de las convulsiones puede ser hasta 9 años después del diagnóstico de LES; además estas convulsiones están asociadas a mayor daño

orgánico y a una menor calidad de vida (20). Según un estudio multicéntrico en Estados Unidos, reportan una prevalencia de 6.7% y que el tiempo de inicio de las convulsiones en LES tiende a ser temprano en presencia de una nefritis lúpica tipo IV o psicosis (21). Asimismo, las convulsiones en pacientes con LES están relacionadas con la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anti-beta 2 glicoproteína I (22). En nuestra muestra no a todos los pacientes que convulsionaron les realizaron el estudio de estos marcadores.

El riesgo de accidentes cerebrovasculares en LES es elevado y representa una de las complicaciones más frecuentes y mortales (23). En nuestro estudio, encontramos 5 pacientes que cursaron con ACV (9,09%), señalando que en un paciente se presentó como debut de la enfermedad. Un estudio observacional en México, estima una prevalencia de 3.1% y describe la presencia de ACV tanto de presentación temprana como tardía, incluso hasta 10 años después del diagnóstico de LES (24). Asimismo, se han descrito asociaciones significativas en eventos cerebrovasculares con anticuerpos antifosfolípidos (25).

Ciertas manifestaciones infrecuentes en LESNP incluyen al estado confusional agudo o delirio, describimos 4 casos (7,27%), cabe señalar que estos casos se presentaron conjuntamente con otros síntomas neuropsiquiátricos como cefalea, depresión, psicosis y ACV. En una cohorte, en la cual reportan una prevalencia de 17%, sugieren utilizar marcadores inmunológicos como IL-6 o IL-8 para atribuir el delirio propiamente a LES (26).

De las manifestaciones neurológicas más infrecuentes, describimos un caso de mielopatía transversa (MT) (1.81%). En un estudio estadounidense reportaron una frecuencia de MT del 2% en una población de 600 pacientes con LES (27), así como una serie de casos en estados unidos que reporta 15 pacientes lúpicos con MT entre 1994 y 2007 (28). Reportamos un caso de trastorno de movimiento (1.81%), esta fue una paciente que debutó con corea 7 años previo al diagnóstico de LES, la fisiopatología aún no es del todo comprendida, y también se ha reportado en población pediátrica con LES (29,30). Además, identificamos un caso de meningitis aséptica (1.81%), como lo mencionan en este reporte de caso como manifestación rara de LES (31).

En nuestro trabajo, encontramos 17 pacientes con trastorno depresivo mayor (30,90%) y 5 pacientes con trastornos de ansiedad generalizada (9,09%). En comparación con una revisión sistemática de 59 estudios provenientes principalmente de Norte América, Europa y Asia, las alteraciones psiquiátricas más frecuentes fueron el trastorno depresivo mayor (24%) y el de ansiedad generalizada (37%), este último difiere de nuestros resultados probablemente por el tamaño muestral (32). En nuestro estudio, el siguiente trastorno más frecuente fue la psicosis con 4 pacientes (7,27%), este se presentó antes y después del diagnóstico de LES, nuestros resultados coinciden con un estudio de cohorte internacional en México, Canadá, Estados Unidos, Europa y Asia, el inicio de la psicosis fue en

promedio un año antes y tres años después del diagnóstico de LES y cuya frecuencia fue de 1.53% (33).

Encontramos 10 pacientes con polineuropatía (18,18%) entre ellas parestesias, sensación de adormecimiento, disestesias, sensaciones de quemazón, entre otras. Las polineuropatías por LES son inespecíficas y son de exclusión. Una cohorte española de pacientes con LES reportó una prevalencia de 36.6% para polineuropatías (34). De la misma manera, un estudio retrospectivo en Italia, reportó un 68% de compromiso del SNP atribuible a LES, de ellos, el 39,2% representó pacientes con polineuropatía (35).

Describimos 4 pacientes con neuropatías craneales (7,27%), 3 de ellos con compromiso del par craneal II (neuritis óptica) y un caso con parálisis del par craneal IV. En una serie de casos de pacientes asiáticos, reportan 8 pacientes con diversos compromisos de nervios craneales (36). En un estudio de casos y controles, se demostró que neuropatías craneales asintomáticas y los anticuerpos anti-ribosomal P se correlacionan con los potenciales evocados anormales (37).

Encontramos una paciente con mononeuropatía (1.81%), una paciente con neuropatías autonómicas (1.81%) y una paciente con plexopatías (1.81%) siendo los compromisos con menos casos observados en nuestro estudio. Un estudio en China reportó mononeuropatías (13.9 %) y neuropatías autonómicas (2.5%), pero ningún caso de plexopatías (38). Sin embargo, un estudio de casos y controles en

Canadá reportó (N= 207 pacientes) 60% de casos con compromiso en SNP, y de estos el 11% fueron casos de mononeuropatías (39).

Por último, de los 55 pacientes con diagnóstico de LESNP, a 52 (92.85%) de ellos le realizaron dosaje de al menos un anticuerpo al momento del diagnóstico de LESNP. En este contexto, encontramos 14 pacientes con anticuerpos anti-Sm positivos y 34 pacientes con anticuerpos anti-dsDNA positivos; la presencia de dichos anticuerpos estaría relacionada con LESNP (40,41). También identificamos 7 pacientes con anticuerpos anti-RibP positivos, el cual ha sido asociado a LESNP en el SNC, sobretodo en depresión y psicosis (42).

VI. CONCLUSIONES

La frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Cayetano Heredia fue de 22.91%, siendo el compromiso del SNC mayor que el SNP. En el SNC, la cefalea (61.81%) fue la manifestación más frecuente, y las manifestaciones más graves fueron los desórdenes convulsivos (14.54%) y enfermedad cerebrovascular (9.09%). En el SNP, la polineuropatía (18.18%) fue la manifestación más frecuente.

La depresión fue el síndrome psiquiátrico más frecuente en nuestro estudio, por lo que creemos conveniente que se debe tener mayor énfasis para el diagnóstico y tratamiento de este. El tiempo de inicio de las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuente fue el posterior al diagnóstico de LES, por ende, recomendamos una evaluación precoz para descartar de estos 19 síndromes neuropsiquiátricos. Consideramos que el dosaje de anticuerpos específicos para LESNP es un examen auxiliar importante.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, Fernández-Ávila DG. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2015 Mar;22(1):16–30.
2. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):188–205.
3. McGlasson S, Wiseman S, Wardlaw J, Dhaun N, Hunt DPJ. Neurological Disease in Lupus: Toward a Personalized Medicine Approach. *Front Immunol*. 2018 Jun 6;9:1146.
4. Postal M, Costallat LTL, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2011 Sep 1;25(9):721–36.
5. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, et al. Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology*. 2003 Jul 8;61(1):108–10.
6. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599–608.
7. Bertias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jun;6(6):358–67.
8. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):496–500.
9. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010 Feb;28(1):61–73.
10. Cui C, Li Y, Wang L. The Association of Illness Uncertainty and Hope With Depression and Anxiety Symptoms in Women With Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-sectional Study of Psychological Distress in Systemic Lupus Erythematosus Women. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec 1;27(8):299–305.
11. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3378–87.

12. Rh Straub, M Zeuner, G Lock, H Rath, R Hein, J Schölmerich, et al. Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 1996 Jan; 23(1).
13. Beltrán A, Bastidas Goyes A, Mora C, Arrieta K, Aviles Jaramillo E. Prevalence of neurolupus in a Colombian cohort. *Rev Colomb Reumatol*. 2019 Jul 1;26(3):160–4.
14. Schenatto CB, Xavier RM, Bredemeier M, Portela LVC, Tort ABL, e Silva TLD, et al. Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):829–31.
15. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and Prevalence of Major Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A 3-Year Prospective Study of 370 Patients. *PLOS ONE*. 2013 Feb 12;8(2):e55843.
16. Vizcarra D. Compromiso neurológico en el lupus eritematoso sistémico: estudio retrospectivo en 75 pacientes entre abril de 1970 y diciembre de 1983 en el Hospital General Base Cayetano Heredia. [Tesis bachillerato] Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1984.
17. Lessa B, Santana A, Lima I, Almeida JM, Santiago M. Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2006 Sep 25;25(6):850–3.
18. Elolemy G, Al Rashidi A, Youssry D, Elziat H, Baraka E. Headache in patients with systemic lupus erythematosus: characteristics, brain MRI patterns, and impact. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2021 Dec;48(1):31.
19. Mitsikostas DD. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004 Feb 26;127(5):1200–9.
20. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):265–73.
21. Andrade RM, Alarcon GS, Gonzalez LA, Fernandez M, Apte M, Vila LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008 Jan 21;67(6):829–34.
22. Shrivastava A, Dwivedi S, Aggarwal A, Misra R. Anti-cardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in Indian patients with systemic lupus

erythematosus: association with the presence of seizures. *Lupus*. 2001;10(1):45–50.

23. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and Cause-Specific Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Observational Studies: Mortality in SLE. *Arthritis Care & Research*. 2014 Apr;66(4):608–16.
24. Guraieb-Chahín P, Cantú-Brito C, Soto-Mota A, Guerrero-Torres L, Flores-Silva F, Chiquete E, et al. Stroke in systemic lupus erythematosus: epidemiology, mechanism, and long-term outcome. *Lupus*. 2020 Apr;29(5):437–45.
25. De Amorim LCD, Maia FM, Rodrigues CEM. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus*. 2017 Apr;26(5):529–36.
26. Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Takagi K, et al. Diagnostic reliability of cerebral spinal fluid tests for acute confusional state (delirium) in patients with systemic lupus erythematosus: interleukin 6 (IL-6), IL-8, interferon-alpha, IgG index, and Q-albumin. *J Rheumatol*. 2007 Oct;34(10):2010–7.
27. Kovacs B, Lafferty T, Brent L, DeHoratius R. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):120–4.
28. Schulz SW, Shenin M, Mehta A, Kebede A, Fluerant M, Derk CT. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2623–7.
29. Reiner P, Piette JC, Leroux G, Vidailhet M, Costedoat-Chalumeau N. Chorée, lupus et antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne*. 2012 Apr;33(4):206–8.
30. Athanasopoulos E, Kalaitzidou I, Vlachaki G, Stefanaki S, Tzagkaraki A, Niotakis G, et al. Chorea revealing systemic lupus erythematosus in a 13-year old boy: A case report and short review of the literature. *International Reviews of Immunology*. 2018 Jul 4;37(4):177–82.
31. Irby IT, Leja P, Manning D, Limaye K, Lahoti S. Aseptic Meningitis and Depression: The Neuropsychiatric Manifestations of a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2019 Aug 19;11(8).
32. 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 Feb 14;17(1):70.

33. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Psychosis in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):281–9.
34. Toledano P, Orueta R, Rodríguez-Pintó I, Valls-Solé J, Cervera R, Espinosa G. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmunity Reviews.* 2017 Jul;16(7):750–5.
35. 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 Apr;28(4):465–74.
36. Teoh SC, Yap EY, Au Eong KG. Neuro-ophthalmological manifestations of systemic lupus erythematosus in Asian patients. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001 Aug;29(4):213–6.
37. Gaber W, Ezzat Y, El Fayoumy NM, Helmy H, Mohey AM. Detection of asymptomatic cranial neuropathies in patients with systemic lupus erythematosus and their relation to antiribosomal P antibody levels and disease activity. *Clin Rheumatol.* 2014 Oct 1;33(10):1459–66.
38. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, Huiying L, Yan X, Fengchun Z, et al. Peripheral Neuropathies Due to Systemic Lupus Erythematosus in China. *Medicine (Baltimore).* 2015 Mar 20;94(11):e625.
39. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral Neuropathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2011 Oct 1;41(2):203–11.
40. Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol.* 2018 Apr 1;25(2):112–25.
41. Borowoy AM, Pope JE, Silverman E, Fortin PR, Pineau C, Smith CD, et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Oct;42(2):179–85.
42. Choi MY, FitzPatrick RD, Buhler K, Mahler M, Fritzler MJ. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2020 Mar;19(3):102463.

VIII. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínica en LESNP.

MANIFESTACIONES	n	%
Sistema nervioso central		
Cefalea	34	(61,81%)
Trastornos del ánimo	17	(30,90%)
Desórdenes convulsivos	8	(14,54%)
Enfermedad cerebrovascular	5	(9,09%)
Desórdenes de ansiedad	5	(9,09%)
Psicosis	4	(7,27%)
Estado confusional agudo	4	(7,27%)
Mielopatías	1	(1,81%)
Meningitis aséptica	1	(1,81%)
Trastorno del movimiento	1	(1,81%)
Sistema nervioso periférico		
Polineuropatía	10	(18,18%)
Neuropatías craneales	4	(7,27%)
Plexopatía	1	(1,81%)

Mononeuropatía	1	(1.81%)
Neuropatía autonómica	1	(1.81%)

Gráfico 1. Rango de edades de pacientes con LESNP.

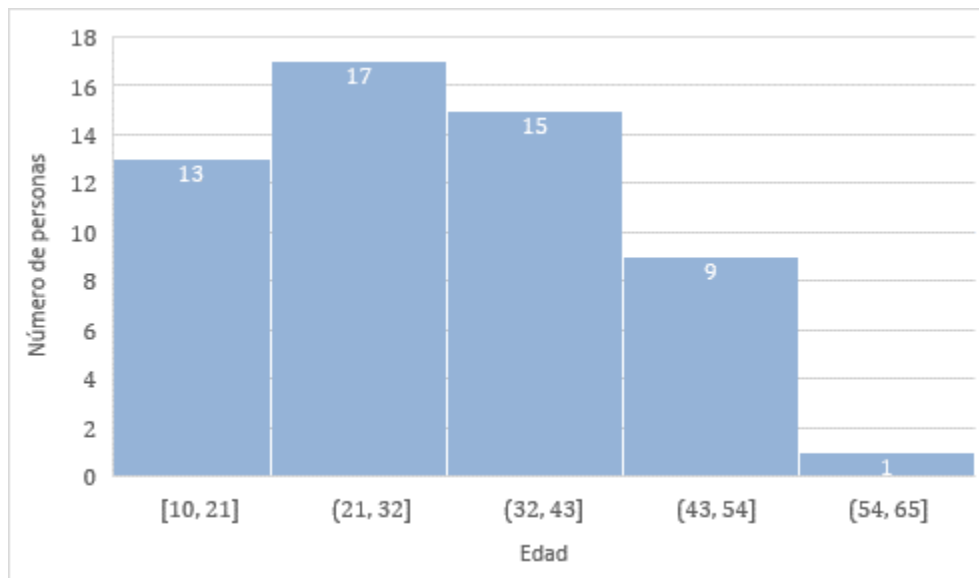


Gráfico 2. Tiempo de presentación de síntomas en LESNP.

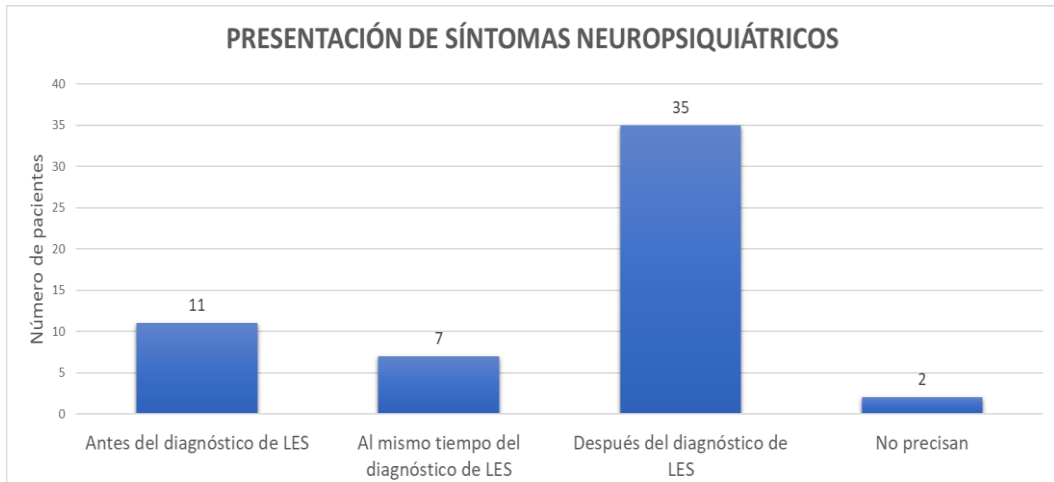


Gráfico 3. Anticuerpos en relación a síntomas del SNC.

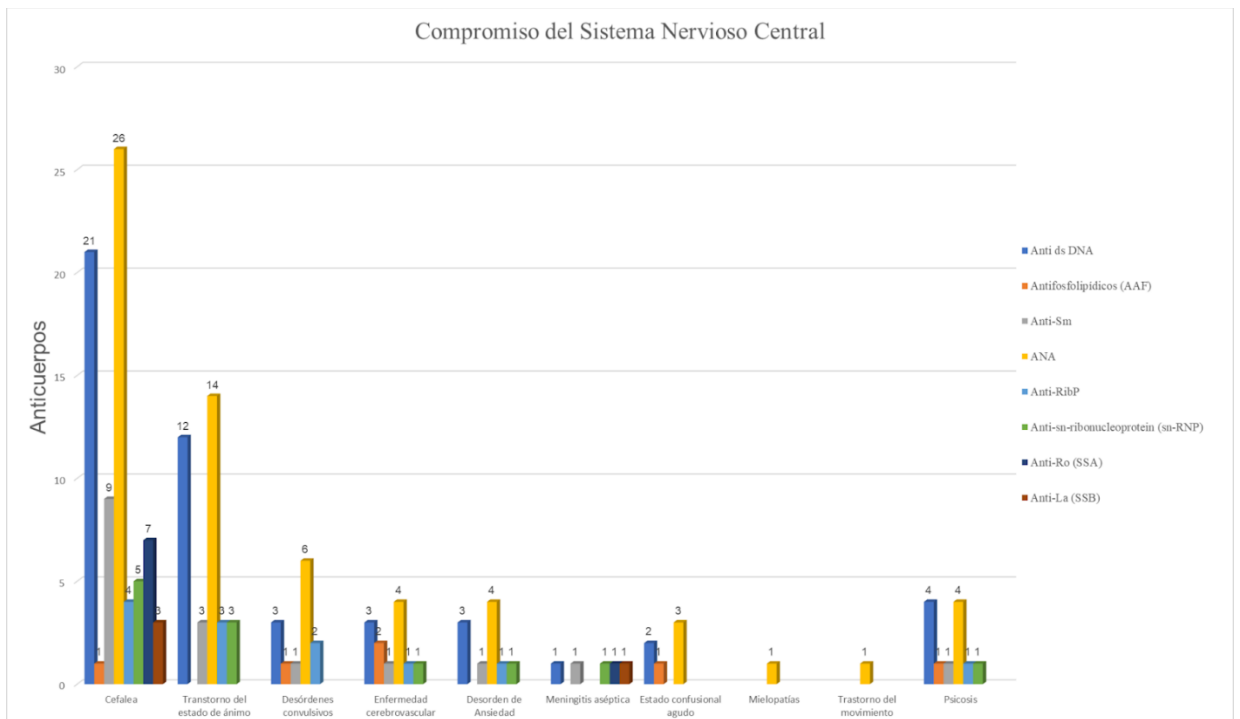
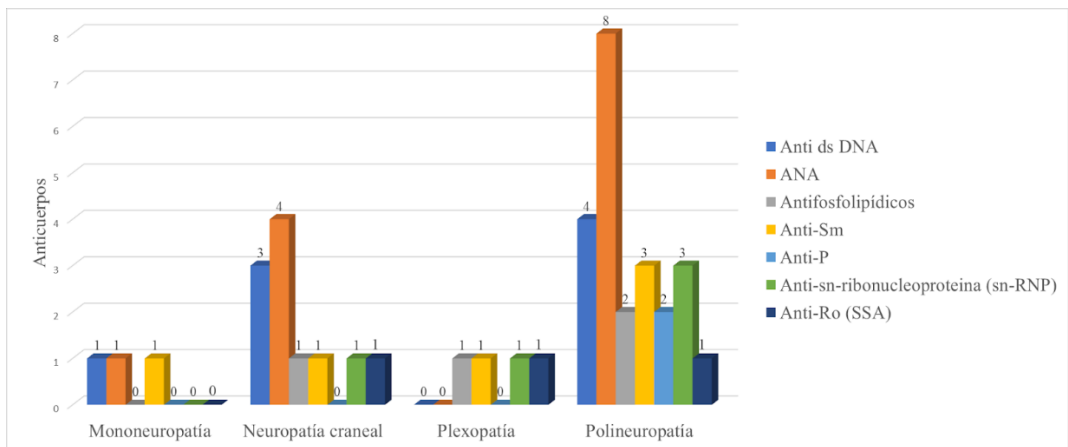


Gráfico 4. Anticuerpos en relación a síntomas del SNP.



ANEXOS

ANEXO 1

Definición operacional de variables

VARIABLE	DESCRIPCIÓN/DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPOS	ESCALA	VALORES
Síndromes neuropsiquiátricos	Síndromes que caracterizan la evolución de la enfermedad actual del paciente según la validación del colegio americano de reumatología 1999	Cualitativa	Politómica Nominal	Describir el síndrome del sistema nervioso central y periférico (Anexo 3)
Aparición de síntomas neuropsiquiátricos antes del diagnóstico de LES.	Tiempo medido en semanas de aparición del primer síntoma o signo neuropsiquiátrico prediagnóstico	Cuantitativa	Politómica Razón	Describir tiempo en horas, días, semanas, meses, etc.
Aparición de síntomas neuropsiquiátricos después del diagnóstico de LES	Tiempo medido en semanas de aparición del primer síntoma o signo neuropsiquiátrico postdiagnóstico	Cuantitativa	Politómica De razón	Describir tiempo en horas, días, semanas, meses, etc.
Resultado de examen auxiliar elegido	Descripción de la conclusión del examen auxiliar elegido	Cualitativa	Politómica Nominal	Describir la conclusión del

				examen auxiliar elegido.
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre el masculino y femenino	Cualitativo	Dicotómica Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Número en años cumplidos del paciente en el momento del diagnóstico del LESNP.	Cuantitativa continua	De razón	Edad en años cumplidos
Lugar de procedencia	Lugar geográfico actual que residía el paciente	Cualitativo	Politómica Nominal	Distritos, provincias, departamento

Grado de instrucción	Nivel de educación alcanzado por el paciente	Cualitativa	Politémica Ordinal	1. Analfabeto 2. Primaria completa o incompleta 3. Secundaria completa o incompleta Educación superior completa o incompleta Educación técnica completa o incompleta.
----------------------	--	-------------	-----------------------	---

ANEXO 2

Ficha de recolección de datos (Formulario de Google)

1. DATOS DEMOGRÁFICOS

- Nombres y Apellidos (codificado)
 - Ejemplo: Alonso Díaz Mego 45 años; Codificación AD45
- Edad
- Sexo: Masculino () Femenino ()
- Procedencia
- Nivel de instrucción

2. DATOS CLÍNICOS

- Síntomas neuropsiquiátricos
- Tiempo de aparición de LESNP con respecto al diagnóstico de LES
- Diagnóstico principal (LES)

3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LES, SEGÚN SLICC 2012

- Manifestaciones cutáneas
- Problemas en articulaciones
- Serositis
- Desórdenes renales
- Desórdenes hematológicos
- Desórdenes inmunológicos
 - i. Anticuerpos antifosfolípidos:
 - 1. Positivo () Negativo () No se realizó ()
 - ii. Anti DNA:
 - 1. Positivo () Negativo () No se realizó ()
 - iii. Anti Sm:
 - 1. Positivo () Negativo () No se realizó ()
 - iv. Anticuerpos antinucleares (ANA)
 - 1. Positivo () Negativo () No se realizó ()
 - v. Otros anticuerpos

ANEXO 3

Clasificación de síndromes neuropsiquiátricos según ACR 1999.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
	Poliradiculoneuropatía desmielinizante
Cefalea (migrañosa/tensional)	inflamatoria aguda (Síndrome de Guillain-Barré)
Disfunción cognitiva	Neuropatía autonómica
Trastorno del estado del ánimo	Mononeuropatía (simple/múltiple)
Desórdenes convulsivos	Miastenia gravis
Enfermedad cerebrovascular	Neuropatía craneal
Desórdenes de ansiedad	Plexopatía
Meningitis aséptica	Polineuropatía
Estado confusional agudo	
Mielopatías	
Trastornos del movimiento (corea)	
Síndrome desmielinizante	
Psicosis	