



**Ciencia Latina**  
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2024,  
Volumen 8, Número 2.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i2](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2)

# **LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS**

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: NEUROLOGICAL  
AND NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS**

**Dra. Nathaly Andrea Stacey Bustamante**

Investigador Independiente

**Dra. María Belén Lituma Lituma**

Investigador Independiente

**Dr. Omar Antonio Rodríguez Álvarez**

Investigador Independiente

**Dr. Guido Mauricio Aguirre Guerrero**

Investigador Independiente

**Dra. Brenda de Jesús Echeverría Castro**

Investigador Independiente

**Dra. Johanna Elizabeth Toala Guerrero**

Investigador Independiente

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i2.10976](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i2.10976)

## Lupus eritematoso Sistémico: Manifestaciones Neurológicas y Neuropsiquiátricas

**Dra. Nathaly Andrea Stacey Bustamante<sup>1</sup>**[natha\\_stacey@icloud.com](mailto:natha_stacey@icloud.com)

Investigador Independiente

**Dra. María Belén Lituma Lituma**[lituma\\_1989@hotmail.com](mailto:lituma_1989@hotmail.com)

Investigador Independiente

**Dr. Omar Antonio Rodríguez Álvarez**[omanroal9@gmail.com](mailto:omanroal9@gmail.com)

Investigador Independiente

**Dr. Guido Mauricio Aguirre Guerrero**[guido\\_aguirre@hotmail.com](mailto:guido_aguirre@hotmail.com)<https://orcid.org/0000-0002-8718-1814>

Investigador Independiente

**Dra. Brenda de Jesús Echeverría Castro**[brendaecheverria1996@gmail.com](mailto:brendaecheverria1996@gmail.com)

Independiente Independiente

**Dra. Johanna Elizabeth Toala Guerrero**[johannaelis-@hotmail.com](mailto:johannaelis-@hotmail.com)

Investigador Independiente

### RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) se manifiesta con una amplia gama de síntomas, patrones impredecibles y manifestaciones ocasionales específicas de órganos, lo que dificulta su diagnóstico. A pesar de la falta de pruebas diagnósticas específicas, la evaluación clínica sigue siendo crucial, aunque en algunos casos no se obtienen resultados serológicos positivos. Los últimos criterios diagnósticos, como los criterios EULAR/ACR 2019, facilitan una clasificación más temprana y precisa. Existen varios subtipos de la enfermedad, con algunos pacientes que presentan inicialmente síntomas leves que pueden progresar a una enfermedad grave con el tiempo. Uno de los subtipos del LES son los síndromes neuropsiquiátricos cuya nomenclatura en inglés es NPSLE, se trata sobre una manifestación menos comprendida y posiblemente más prevalente del lupus. Su patogénesis implica varios factores, incluyendo citocinas inflamatorias, autoanticuerpos y complejos inmunes, resultando en daño neuronal. El manejo de LESNP es variado, incluyendo antiinflamatorios, anticoagulantes e inmunosupresores. El tratamiento tiene como objetivo garantizar la supervivencia del paciente, prevenir brotes y daño orgánico, y mejorar la calidad de vida. La terapia inmunosupresora de alta intensidad se utiliza a menudo inicialmente para casos que amenazan la vida u órganos, seguida de una terapia de mantenimiento. En esta investigación detallaremos los principales síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos asociados al LES.

**Palabras claves:** lupus eritematoso sistémico, síndromes neuropsiquiátricos, inmunosupresores, anticuerpos

---

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [natha\\_stacey@icloud.com](mailto:natha_stacey@icloud.com)

# Systemic lupus Erythematosus: Neurological and Neuropsychiatric Manifestations

## ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) manifests with a wide range of symptoms, unpredictable patterns, and occasional organ-specific manifestations, making its diagnosis difficult. Despite the lack of specific diagnostic tests, clinical evaluation remains crucial, although in some cases positive serological results are not obtained. The latest diagnostic criteria, such as the EULAR/ACR 2019 criteria, facilitate an earlier and more precise classification. There are several subtypes of the disease, with some patients initially presenting with mild symptoms that can progress to severe disease over time. One of the subtypes of SLE is neuropsychiatric syndromes whose English nomenclature is NPSLE, which is a less understood and possibly more prevalent manifestation of lupus. Its pathogenesis involves several factors, including inflammatory cytokines, autoantibodies and immune complexes, resulting in neuronal damage. The management of NPSLE is varied, including anti-inflammatories, anticoagulants, and immunosuppressants. Treatment aims to ensure patient survival, prevent flare-ups and organ damage, and improve quality of life. High-intensity immunosuppressive therapy is often used initially for life- or organ-threatening cases, followed by maintenance therapy. In this research we will detail the main neurological and neuropsychiatric symptoms associated with SLE.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric syndromes, immunosuppressants, antibodies

*Artículo recibido 10 marzo 2024*

*Aceptado para publicación: 15 abril 2024*



## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, de origen idiopático y compleja que puede afectar múltiples órganos y sistemas del cuerpo. El mecanismo de esta patología se caracteriza por la producción excesiva de autoanticuerpos que atacan los tejidos sanos desencadenando inflamación y daño tisular. Se postula como teoría de la etiología del LES la interacción compleja entre factores genéticos, hormonales y ambientales que contribuyen a su aparición. La sintomatología es diversa, generalmente la clínica de los pacientes se caracteriza por presentar fatiga, artralgia, erupciones cutáneas y problemas renales siendo la complicación más frecuente de esta enfermedad.

El LES puede tener un curso clínico impredecible, con períodos de exacerbación y remisión. Los pacientes con esta enfermedad pueden experimentar una variedad de manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas a lo largo del curso de la enfermedad como el NPSLE, el cual engloba síndromes neurológicos y psiquiátricos en pacientes con LES, una vez descartadas otras causas. Sus manifestaciones clínicas son diversas, lo que dificulta su diagnóstico. Suelen presentarse al inicio del LES, siendo más comunes en mujeres jóvenes. La patogénesis de LESNP es compleja e implica citocinas inflamatorias, anticuerpos y complejos inmunes, que pueden causar daño neuronal vasculopático, citotóxico y mediado por autoanticuerpos (1).

Los síntomas neuropsiquiátricos son comunes durante el primer o segundo año después de que se diagnostica el lupus eritematoso sistémico en aproximadamente la mitad de los pacientes afectados. Además, alrededor del 28% al 40% de las manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con el lupus son los primeros signos de la enfermedad. Estas manifestaciones pueden involucrar el sistema nervioso central o periférico, y pueden manifestarse como dolores de cabeza, neuropatías, convulsiones, trastornos cognitivos, cambios de humor, ansiedad y depresión. La fisiopatología exacta de estas manifestaciones sigue siendo poco clara, pero se cree que implica procesos inflamatorios, disfunción de la barrera hematoencefálica y la presencia de autoanticuerpos. La aparición de estas manifestaciones puede ser temprana en el curso de la enfermedad y puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes (2).



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Para llevar a cabo este estudio, se emprendió una búsqueda minuciosa en una variedad de fuentes, que incluyeron artículos científicos revisados por pares, libros y otros recursos académicos. Esta búsqueda se extendió a lo largo de un amplio rango temporal, abarcando desde los primeros registros hasta las investigaciones más recientes. Se hizo especial hincapié en recolectar información sobre el lupus eritematoso sistémico (LES) y sus manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas, explorando una amplia revisión bibliográfica tanto en inglés como en español para obtener una visión global y completa del tema. El propósito principal de esta investigación fue recopilar una gran cantidad de información y perspectivas relevantes que contribuyeran al entendimiento integral de esta patología.

## **DESARROLLO**

### **Epidemiología**

El lupus eritematoso sistémico (LES) constituye una enfermedad autoinmune de curso crónico que puede producir lesión en diversos órganos. Esta patología se destaca por la generación de autoanticuerpos y una inflamación que se propaga por todo el organismo. Tiene una mayor incidencia en mujeres en etapa fértil, con una notable disparidad de género de 9 mujeres por cada hombre afectado. A nivel global, se estima que alrededor de 5 millones de personas sufren esta condición, con incidencias que varían dependiendo de la localización geográfica y los grupos étnicos, siendo más prevalente en comunidades de ascendencia africana, asiática, nativa americana y en menor número en habitantes latinoamericanos (2) (3).

Las estimaciones del número de casos de LES en Estados Unidos varían considerablemente. La incidencia general reportada oscila entre 3.7 por cada 100,000 personas-año y 49 por cada 100,000 en la población de Medicare de Estados Unidos. En cuanto a la prevalencia, se sitúa en un rango de 48 a 366.6 por cada 100,000 individuos. Estas cifras reflejan la diversidad de la enfermedad en la región y la importancia de comprender su alcance para mejorar los enfoques de diagnóstico y tratamiento (4).

Estudios de gran escala basados en registros en el Reino Unido y Hungría han reportado una incidencia general de 4.9 por cada 100,000 personas-año. Otros estudios basados en este continente han encontrado tasas de incidencia más bajas, como 3.3 en Francia, 2.3 en Dinamarca y entre 1.5 y 1.8 en Estonia. La incidencia más alta, 7.4 por cada 100,000 personas-año, proviene de un estudio de recuperación de



casos en Creta, Grecia. Las tasas de incidencia estimadas en otros estudios de cohortes han sido similares a las reportadas por los estudios de registro: 2.8 en el sur de Suecia y 2.0 en una región limitada del norte de Italia (5).

La epidemiología del LES sigue siendo desconocida en la mayoría de los países de Latinoamérica debido a la limitación de recursos para llevar a cabo estudios de vigilancia de condiciones crónicas. Un estudio en la provincia de Tucumán, Argentina, proporcionó cifras de incidencia y prevalencia de esta patología. Durante el período 2005-2012, se identificaron 353 casos de LES en una población aproximada de un millón y medio de habitantes, con una incidencia anual que varió de 1.4 a 4.2 por cada 100,000 personas-año y una prevalencia ajustada por edad de 34.9 por cada 100,000 personas-año. La relación mujer-hombre fue de 14 a 1, con una incidencia máxima en mujeres entre los 30 y 39 años. En Argentina, también se ha examinado la incidencia del LES en individuos bajo el cuidado de un gran sistema de salud privado en la ciudad de Buenos Aires, que atiende al 5-7% de la población(2).

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de los síndromes neuropsiquiátricos vinculados al LES continúa siendo un misterio en la actualidad, pero diversas investigaciones han llegado a la conclusión que podría ser causada por una disfunción en la barrera hematoencefálica, lo que permitiría la entrada de inmunoglobulinas y células inmunológicas al tejido cerebral. Sin embargo, el mecanismo por el cual autoanticuerpos autorreactivos atraviesan esta barrera y si se producen intratecalmente continúa sin una explicación viable.

Según la revisión de los criterios del Colegio Americano de Reumatología, se han identificado 19 síndromes neuropsiquiátricos asociados con el lupus eritematoso sistémico. Estos síndromes se pueden dividir en dos categorías: los que afectan al sistema nervioso central, aproximadamente el 93% de los pacientes presentan lupus neuripsiquiátrico y los que afectan al sistema nervioso periférico(6).

### **Anticuerpos**

El LES es una enfermedad autoinmune crónica y compleja que afecta a múltiples sistemas del cuerpo, incluido el SNC. Es bastante frecuente encontrar en pacientes con LESNP autoanticuerpos, los cuales tienen papel crucial en el desarrollo de manifestaciones clínicas. Los autoanticuerpos presentes en pacientes con LESNP incluyen una variedad de especificidades, uno de ellos son los anticuerpos



antirribosomales P, los anticuerpos anti-ADN de doble cadena y los anticuerpos antifosfolípidos. Dichos autoanticuerpos pueden atravesar la BHE desencadenando procesos inflamatorios y produciendo daño tisular en el SNC, lo que ocasiona la manifestación de los síntomas neuropsiquiátricos distintivos del LESNP.

### **Anticuerpos antifosfolípidos**

Los anticuerpos antifosfolipídicos están vinculados a diversos síntomas neurológicos en el LES, como convulsiones, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios y mielitis transversa. Los altos niveles de anticuerpos anticardiolipina IgG (IgG aCL) tienen una sensibilidad del 58% y una especificidad del 81% para diagnosticar manifestaciones isquémicas en el LES-NP. La aterosclerosis acelerada asociada con el LES aumenta significativamente el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. En imágenes de resonancia magnética, las hiperintensidades sugieren vasculopatía y se atribuyen a desmielinización, gliosis y edema intersticial debido a isquemia e infartos lacunares (7).

La presencia de hiperintensidades extensas y confluentes en la sustancia blanca indica una hipoperfusión crónica. Se considera que alrededor del 60% de los pacientes con LES tienen anticuerpos antifosfolipídicos, y aproximadamente el 30% de ellos desarrollarán el síndrome antifosfolipídico en el transcurso de la enfermedad, lo que se asocia con disfunciones focales y déficits cognitivos, especialmente con el anticoagulante lúpico.

En diversos estudios se ha observado que los anticuerpos anticardiolipina están relacionados con una disminución en las habilidades de aprendizaje, problemas psicomotores, baja memoria verbal y una disminución de funciones ejecutivas. Tanto el anticoagulante lúpico como los anticuerpos anticardiolipina inhiben la proliferación de astrocitos y aumentan la despolarización de los sinaptoneurosomas (8).

### **Anticuerpos ribosomales**

Los autoanticuerpos anti-RibP fueron descubiertos hace más de cincuenta años en sueros de pacientes con LES, y desde entonces se han asociado con LESNP, nefritis lúpica y el lupus con manifestaciones hepáticas. Se ha investigado intensamente el epítipo clínicamente relevante para los autoanticuerpos anti-RibP en las últimas dos décadas. Se ha confirmado que el péptido C-terminal de 22 aminoácidos

(C22) es un epítopo crucial en las tres proteínas RibP (P0, P1, P2) atacadas por estos autoanticuerpos. Por lo tanto, los inmunoensayos anti-RibP utilizan tanto el péptido C22 como los tres antígenos RibP, ya sea individualmente o en combinaciones, los cuales se derivan de ribosomas nativos purificados, polipéptidos sintéticos o recombinantes, de múltiples péptidos (9) .

Al estratificar la enfermedad del SNC por objetivo antigénico, los ribosomas completos siguen siendo significativos, mientras que el péptido C22 no muestra una asociación significativa. Sin embargo, el péptido C22 se relacionó con el anti-RibP en casos de depresión, pero se observó una heterogeneidad significativa. En contraste, para la psicosis, la asociación entre el péptido C22 y el anti-RibP fue consistente, sin evidencia de heterogeneidad. Aunque los biomarcadores son fundamentales en el diagnóstico y pronóstico del LES, el anti-RibP no se ha incluido en los criterios de clasificación para el LES hasta el momento. Estudios recientes sugieren que el anti-RibP está asociado con diversas manifestaciones graves del LES, como la hepatitis y el LESNP (10).

#### **Anticuerpos anti-ADN de doble cadena**

Los anticuerpos anti-dsDNA, anti-Smith (anti-Sm) y los anticuerpos antifosfolípidos son importantes marcadores serológicos en el diagnóstico y seguimiento del NPSLE. Estos anticuerpos son parte de los anticuerpos antinucleares (ANA), que incluyen anti-ADN de cadena simple (anti-ssDNA) y anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA), presentes en el 70-90% de los pacientes con LES y NPSLE. La positividad de los ANA es un criterio de entrada para el LES según la guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 2019.

En estudios previos sobre anti-ADN en LES y esclerosis sistémica lineal (LS), se desarrollaron oligonucleótidos sintéticos para investigar el reconocimiento de antígenos por anticuerpos autoinmunes. Estos nuevos antígenos demostraron una sensibilidad analítica hasta 10 veces mayor que el ADN de timo de ternero de control y el kit comercial de anti-ssDNA. Se encontró una asociación significativa entre características clínicas específicas y anticuerpos antinucleares, y se confirmó una asociación entre un anticuerpo anti-dsDNA particular, D5, y el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI) (11).

#### **Manifestaciones clínicas**





De acuerdo a los estudios realizados por el Colegio Americano de Reumatología, describen que el LES tiene cinco manifestaciones psiquiátricas, entre ellas: trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, psicosis, trastorno del estado de ánimo y estado confusional agudo. La disfunción cognitiva es la manifestación psiquiátrica más común en pacientes con esta patología, con una prevalencia entre el 20% y el 80%. Las manifestaciones de LESNP suelen ocurrir temprano en el curso de LES, con una mayor incidencia en mujeres jóvenes, representando una prevalencia de hasta el 45% de los pacientes y es una causa importante de morbilidad. La patogénesis de NPSLE es multifactorial e involucra diversas citocinas inflamatorias, anticuerpos y complejos inmunes, provocando daño neuronal vasculopático, citotóxico y mediado por autoanticuerpos (12).

Actualmente no existen biomarcadores de laboratorio o radiológicos para establecer un diagnóstico y guiar las decisiones terapéuticas en el contexto de LESNP. Sin embargo, se estima que el desarrollo de las manifestaciones psiquiátricas está asociado con el curso de la misma enfermedad, los efectos secundarios de los medicamentos y el estrés psicosocial debido a los síntomas del lupus (13).

Un estudio realizado por el neuropsicólogo Jorge Ríos en el 2018, planteó un diseño comparativo – correlacional en la que participaron 34 pacientes con diagnóstico de LES, dicho estudio analizó la presencia de síntomas de ansiedad y depresión en un grupo clínico y un grupo control. Se encontró que el 52% de los pacientes presentaban síntomas de ansiedad en niveles muy bajos, el 36% en niveles moderados y el 12% en niveles severos, el 19% de pacientes no presentaba síntomas de depresión, mientras que el 35% presentaba niveles mínimos, el 32% manifestó niveles leves, el 15% niveles moderados y el 9% niveles severos. En el grupo control, la presencia de síntomas ansiosos fue muy baja para el 100% de las personas, y para la depresión, se observaron niveles ausentes 38%, mínimos 47% y síntomas el leves 15% (14).

### **Lesiones cerebrovasculares**

A pesar que la patogénesis de LESNP sigue siendo limitada, se han encontrado hallazgos de autopsias en pacientes que sugieren que el daño en su SNC está relacionado con lesiones cerebrovasculares. Entre las manifestaciones clínicas comunes se encuentran: lesiones no inflamatorias en vasos pequeños, microhemorragias, isquemia y trombosis microvascular cerebral y oclusión vascular focal. El proceso de trombosis de los vasos intracraneales grandes y pequeños es causado por la coagulación de leucocitos

y la aterosclerosis acelerada. Estudios consideran que la deposición de complejos inmunes, la activación del complemento y la lesión vascular mediada por múltiples autoanticuerpos también contribuyen de manera crucial a la etiología de LESNP (15).

Estudios actuales han demostrado que existen reorganizaciones locales y globales más extensas en la red estructural del cerebro de pacientes con LESNP en comparación con aquellos con LES típico. Científicos consideran que dichos cambios son el resultado de los intentos de la red para compensar los síntomas neuropsiquiátricos comúnmente observados en los pacientes que cursan con LESNP (1).

En cuanto a la red estructural, también ha cursado con cambios debido a la reorganización de la red cerebral funcional en regiones cerebrales operativamente similares.

Por ejemplo, los pacientes con LESNP presentaban mayores activaciones de la RMN durante tareas de memoria de trabajo en comparación con los controles. También se demostró que los pacientes tenían una activación cortical alterada durante tareas motoras simples. Existe un mayor reclutamiento de regiones corticales adicionales para realizar la función ejecutiva en estos pacientes (16).

Otros estudios revelaron que son comunes las activaciones diferenciales de la RMN funcional para la habilidad visuoespacial, la memoria de trabajo y la atención en niños con LES de inicio en la infancia. Estas reorganizaciones de la red funcional respaldan aún más la idea de un reclutamiento aumentado de vías corticales adicionales para compensar los déficits cognitivos o conductuales de estos pacientes.

Las lesiones en la sustancia blanca son comunes en pacientes con LESNP, tienen una incidencia que oscila entre el 30% y el 75% de los casos. Dichas lesiones tienden a localizarse en los lóbulos frontal y parietal, y se les ha relacionado con la actividad neuropsiquiátrica del LES, así como con la inflamación y el daño tisular. Se ha observado una mayor prevalencia de estas lesiones en pacientes que tienen anticuerpos antifosfolípidos.

Además, las calcificaciones intracraneales, particularmente en los ganglios basales, son una característica asociada con esta patología y pueden ser detectadas en TAC hasta el 30% de los casos (17).

Otros estudios realizados en las autopsias revelan diversos hallazgos, entre ellos, indican que en histología cerebral de los pacientes con LESNP también se presentó microinfartos, edema cerebral,

cambios isquémicos difusos, proliferación de microglía y astrocitosis reactiva, remodelación vascular y calcificación de la pared, pérdida neuronal y axonal mielinizado, lo que también indicó que la activación de la microglía puede contribuir al desarrollo de la patología al afectar la estructura y función neuronal y sináptica. Estos cambios patológicos eventualmente conducen a edema cerebral focal o difuso o lesión endotelial difusa, lo que a su vez conduce a la alteración de la barrera hematoencefálica (18).

### **Lesiones de la barrera hematoencefálica**

Los autoanticuerpos son comunes en pacientes con LES, y se ha implicado que los complejos inmunes circulantes están relacionados con la patogénesis de los síntomas no neuropsiquiátricos, actualmente se han demostrado dos autoanticuerpos involucrados: los anticuerpos anti-ribosomales P y los anticuerpos anti-ADN de doble cadena/cruzados reactivos con los receptores de N-metil-D-aspartato (DNRAb). Ambos tienen efectos neurotóxicos que están mediados por diferentes mecanismos que involucran la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR), lo que conduce a un aumento del flujo intracelular de calcio y disfunción o muerte neuronal (19).

Los DNRAb, tienen como objetivo preferencial las células del lugar en la región CA1 del hipocampo y se asocian con déficits selectivos de memoria espacial en el modelo murino.

Varios estudios han examinado el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con LESNP, presentan niveles altos de anticuerpos séricos en el LCR, también se encontraron anticuerpos anti-NMDAR y subunidades NR2 de NMDAR. A pesar de la evidencia convincente de la disfunción del sistema nervioso central mediada por autoanticuerpos, la interrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) permite el acceso de los anticuerpos al tejido cerebral con alteraciones neuronales y pérdida cognitiva subsiguientes(20).

Existe un gran interés en la evaluación cuantitativa de la permeabilidad de la BHE, por esto para realizar estudios se ha utilizado imágenes de resonancia magnética (RM) dinámica con contraste mejorado (DCE). La DCE-RM es una técnica en la que se obtienen múltiples imágenes de T1WI antes, durante y después de la administración de contraste para proporcionar realce de señal en función del tiempo. Utiliza un modelo de dos compartimentos, específicamente el espacio intravascular y el espacio extravascular extracelular, para evaluar el flujo sanguíneo y la permeabilidad (21).

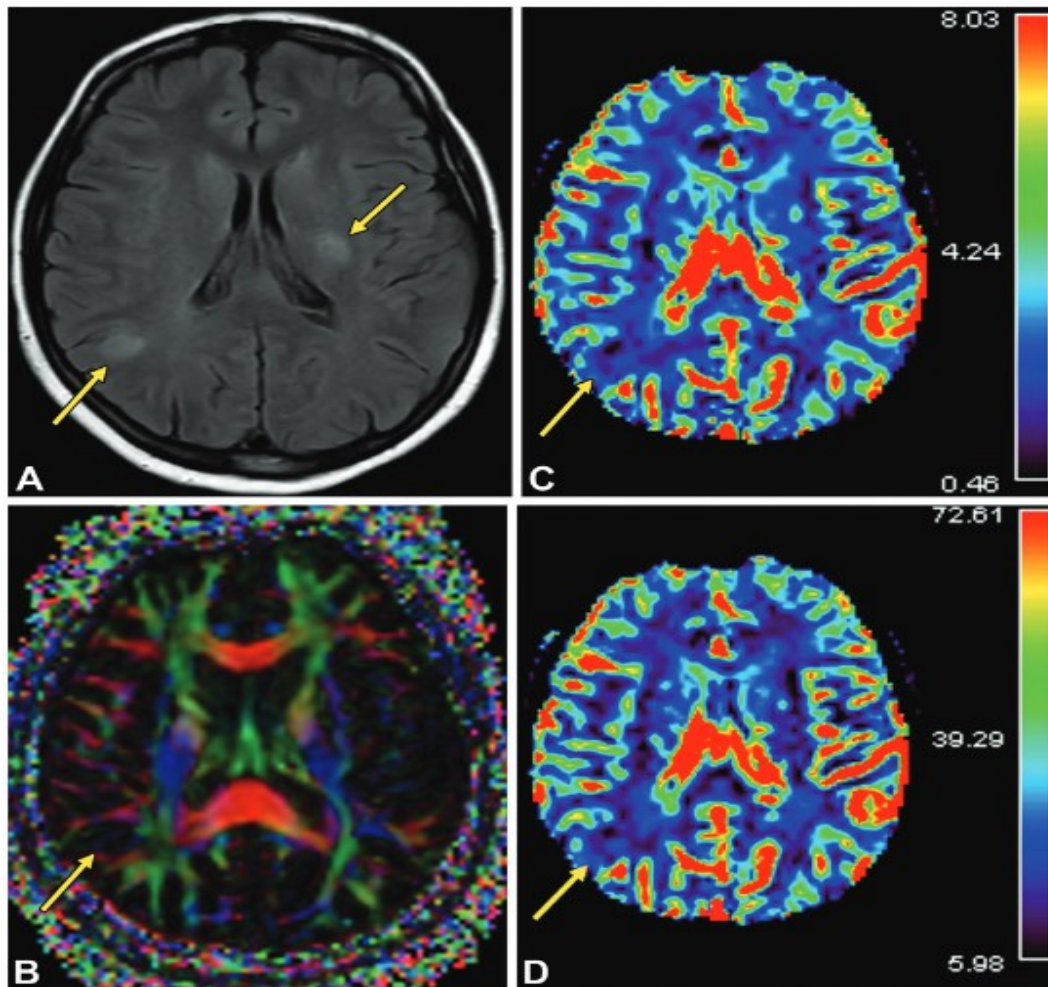
Se derivan varios parámetros de la permeabilidad de la BHE de los análisis cuantitativos basados en modelos de DCE-RM, como la constante de transferencia de volumen (K-trans) y el volumen en el espacio extravascular extracelular por unidad de volumen tisular (Ve). Ktrans es un parámetro de flujo que mide la constante de transferencia de volumen del plasma sanguíneo en el espacio intravascular al espacio extravascular extracelular. Un aumento cuantitativo en los valores de Ktrans y Ve indica una fuga de líquido a través de la BHE hacia el tejido cerebral (22).

### **Vasculitis**

La vasculitis y la vasculopatía en el lupus eritematoso sistémico (LES) principalmente impactan las arteriolas y capilares, generando una complejidad vascular caracterizada por la tortuosidad de los vasos, la hialinización vascular, la proliferación endotelial y la inflamación perivascular o gliosis. La vasculitis cerebral verdadera generalmente es poco frecuente, pero un estudio actual revela que el 31% de los pacientes con LESNP tenían vasculitis cerebral, lo que sugiere que la vasculitis aún puede ser un factor subyacente en un número sustancial de casos. El mismo estudio mostró que la vasculitis se correlacionaba con hemorragias grandes, las cuales pueden provocar una morbilidad significativa. La vasculitis y la vasculopatía relacionadas con el LESNP también pueden afectar a los vasos de tamaño mediano y pequeño y, en consecuencia, resultar en cambios isquémicos microvasculares crónicos, microhemorragias, grandes infartos, infartos lacunares, atrofia cerebral, hemorragias intracraneales, o hemorragias subaracnoideas (23).



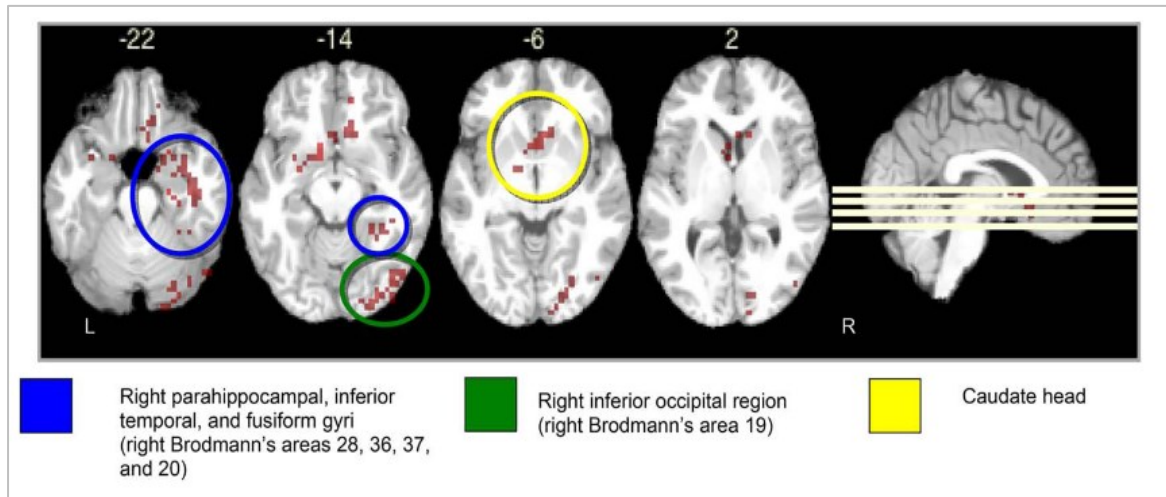
Figura 1.



Autores: Yoshiaki Ota, Ashok Srinivasan, Aristides A. Capizzano, Jayapalli R. Bapuraj, MDJohn Kim, Ryo Kurokawa, PhDAkira Baba, Toshio Moritani,

Lesiones de sustancia blanca de una paciente de 32 años con LESNP y cefalea. (A) La imagen de RM axial con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) muestra lesiones hiperintensas (flechas) en el lóbulo parietal derecho y la corona radiada izquierda. (B) El mapa de anisotropía fraccional coloreado muestra una anisotropía fraccional baja (flecha) en las mismas regiones, lo que sugiere lesión axonal. (C, D) Las imágenes de RM de perfusión potenciadas por susceptibilidad con contraste dinámico muestran una disminución del volumen sanguíneo cerebral (flecha en C) y del flujo sanguíneo cerebral (flecha en D), lo que sugiere hipoperfusión.

**Figura 2**



Parahipocampo izquierdo,  
temporal inferior y giro  
fusiforme (áreas derechas de  
Brodman 28, 36,37 y 20)

Región occipital inferior  
derecha (Área 19 de  
Brodman)

Núcleo caudado

**Autores:** Gaurav Gulati, Jordan T. Jones, Gregory Lee, Mekibib Altaye, Dean W. Beebe, Jamie Meyers-Eaton, Kasha Wiley, Hermine I. Brunner & Mark W. Difrancesco

Cortes selectivos para el estudio de diferencias en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica entre pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil (LES) y controles sanos emparejados. En dichos cortes se encuentran en los giros parahipocampales/inferiores temporales/fusiformes (marcados en azul; áreas de Brodman 28, 36, 37 y 20), la región occipital inferior (marcada en verde; área de Brodman 19), y el núcleo caudado (marcada en amarillo). Las letras L (izquierda) y R (derecha) indican la orientación del eje, y la imagen sagital (izquierda) revela la ubicación de los cortes.

### **Manifestaciones psiquiátricas**

La calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con LES que presentan síntomas neuropsiquiátricos está extremadamente reducida tanto en los ámbitos físicos como mentales, independientemente de la etiología. Estudios revelan que las subescalas de salud general y limitaciones en el rol debido a problemas físicos y emocionales son las más afectadas.

La fatiga es común en pacientes con LESNP, y su prevalencia se estima entre el 67-90%. En la práctica clínica, se utilizan muchas herramientas diferentes para evaluar la fatiga, y se utilizan diferentes definiciones de fatiga en los estudios en pacientes con LES, lo que complica la comparación directa

entre los estudios. Una herramienta utilizada para definir la fatiga severa es el SF-36 VT, que mostró una prevalencia del 52% en pacientes con LES. En la actualidad no se puede relacionar la inflamación y la fatiga, pero los síntomas de ansiedad y depresión se asociaron fuertemente con la fatiga (24).

Un grupo interdisciplinario de médicos en 1999 propuso definiciones de caso para una amplia gama de 19 síndromes neuropsiquiátricos que pueden manifestarse en el LES. Estas definiciones no se basaron necesariamente en el conocimiento de que fueran manifestaciones directas del LES, sino más bien para establecer un marco de clasificación estandarizado que facilitara la investigación posterior. En el caso de los trastornos del estado de ánimo y ansiedad, se utilizaron los términos definidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (25).

La mayoría de los estudios sobre el LESNP han utilizado herramientas basadas en cuestionarios para definir los trastornos del estado de ánimo y ansiedad, estableciendo umbrales de puntuación que pueden ser algo arbitrarios. Estas herramientas incluyen la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), los Inventarios de Depresión y Ansiedad de Beck (BDI, BAI), las Escalas de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D) y medidas generales de salud como el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ). También se han aplicado recientemente las Escalas de Medición de Resultados Informados por el Paciente (PROMIS), diseñadas para ser una medida estandarizada y accesible (26).

En cuanto a la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en pacientes con LESNP, varía de acuerdo a la población estudiada y los métodos de evaluación utilizados, pero se ha observado que son comunes, con una prevalencia de trastorno depresivo mayor que oscila entre el 12% y el 60%. Se ha estimado que la incidencia anual de depresión en mujeres estadounidenses con LES es del 8.8%, mientras que la incidencia acumulativa a los 10 años después del diagnóstico de LES es del 18% según el DSM-IV en una cohorte internacional de pacientes con LES (27).

La esquizofrenia se entiende como una enfermedad cerebral parcialmente hereditaria, con hallazgos recientes interesantes que muestran que los alelos de los genes del componente C4 del complemento desempeñan un papel tanto en el sistema nervioso central como en el sistema inmunológico. Las enfermedades autoinmunes y las infecciones graves están asociadas con un mayor riesgo posterior de

esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. La esquizofrenia se asocia con una prevalencia vitalicia casi un 50% mayor de enfermedades autoinmunes (28).

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) a menudo experimentan síntomas neuropsiquiátricos, como disfunción cognitiva y trastornos del estado de ánimo, que afectan su calidad de vida. La presencia de autoanticuerpos neurotóxicos, como los anticuerpos anti-ribosomales P y los anticuerpos anti-ADN de doble cadena/receptores de N-metil-D-aspartato (DNRAb), se relaciona con estas alteraciones.

Los anticuerpos antifosfolípidos están vinculados a diversos síntomas neurológicos, como convulsiones y accidentes cerebrovasculares. Aunque estos autoanticuerpos son importantes en el LESNP, el anti-RibP aún no se ha incluido en los criterios de clasificación para el LES. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren su asociación con manifestaciones graves del LES, como hepatitis y LESNP.

El LESNP se caracteriza por lesiones en la sustancia blanca asociadas con actividad neuropsiquiátrica y anticuerpos antifosfolípidos. La histología cerebral revela microinfartos, edema y cambios isquémicos, relacionados con la coagulación de leucocitos, la aterosclerosis y la activación de autoanticuerpos.

Además, se observan reorganizaciones en la red cerebral de pacientes con LESNP, posiblemente como mecanismo de compensación para los síntomas neuropsiquiátricos. Estudios recientes sugieren una posible relación entre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con LES, lo que podría tener implicaciones en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos. Se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y comprender mejor su significado clínico.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Ota Y CAea. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol.* 2020; 38(9): p. 809–820.





2. R. YE.&S. Lupus — an unrecognized leading cause of death in young females: a population based study using nationwide death certificates 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(8): p. 251–1255.
3. Rania R et al. A case-control study on health-related quality of life of systemic lupus erythematosus patients. ; 4(1).
4. Feldman C. Development of a set of lupus-specific ambulatory care sensitive, potentially preventable adverse conditions: a Delphi consensus study. *Arthritis Care Res.* 2019; 73: p. 146–157.
5. Real-world incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Alberta, Canada. *Rheumatol. Int.* 2018; 38: p. 1721–1726.
6. López ZM. Generalidades sobre lupus neuropsiquiátrico. *Medscape.* 2018.
7. J. Marín et al. Anticuerpos asociados al lupus neuropsiquiátrico: rol fisiopatológico, prevalencia y utilidad diagnóstica. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2019; 26(2): p. 111-117.
8. Abud GA. Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: bases fisiopatogénicas y terapéuticas. ; 9(6): p. 331-333.
9. M. Restrepo et al. Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Revista alergia México.* 2022; 68(4).
10. S. Vysokolán &PM. Relación del Anticuerpo anti p ribosomal sérico con el Lupus Neuropsiquiatrico. Estudio Multicentrico. *Ciencia y Tecnología Paraguay.* 2018.
11. S. Khatari et al. Serological comparison of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric lupus using synthetic nucleic acid antigens. *Journal of Translational Autoimmunity.* 2020; 3.
12. Mader S, et al. Understanding the antibody repertoire in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and neuromyelitis optica spectrum disorder: do they share common targets? *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(2): p. 277–286.
13. Gendelman O et al., High proportions of dementia among SLE patients: A big data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33(3): p. 531-536.



14. Flores, C. Escudero & C. Lopez. Manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas. Revista Cubana de Reumatología. 2018; 20(1): p. 1-29.
15. D. Cohen et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: Identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. Rheumatol. Oxf. 2017; 56(1): p. 77-86.
16. X. Xu EH, et al. Structural Brain Network Reorganization in patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. AJNR Am J Neuroradiol. 2017; 38(1): p. 64-70.
17. Jorgensen EZ&T. Neuropsychiatric SLE: From immune mechanisms to clinical management. Lupus - New Advances and Challenges. 2018.
18. T. Fleetwood et al. Mechanisms of neuropsychiatric lupus: The relative roles of the blood-cerebrospinal fluid barrier versus blood-brain barrier. J. Autoimmun. 2018; 91: p. 33-44.
19. Rayes H. et al. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 48: p. 240-250.
20. S. Mader LB&BD. The Role of Brain-Reactive Autoantibodies in Brain Pathology and Cognitive Impairment. Front Immunol. 2017; 46(1101).
21. G. Gulati et al. Altered blood-brain barrier permeability in patients with systemic lupus erythematosus: a novel imaging approach. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69: p. 299–305.
22. F. Shimizu et al. Blood-brain barrier dysfunction in immune-mediated neurological diseases. Immunol Med. 2018; 41(3): p. 120-128.
23. Govoni M. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. J Autoimmun. 2016; 74: p. 41-72.
24. C. Mohanan, LB, et al. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric symptoms is associated with anxiety and depression rather than inflammatory disease activity. Impact Factor. 2021; 30(7).



25. Bailey EC&A. Neurological and psychiatric signs associated with systemic lupus erythematosus. J Am Med Assoc. .
26. L. Zhang TF, et al. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017; 17(70).
27. A.Tisseverasinghe CP&CH. Anxiety and Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Current Insights and Future Directions. Current Rheumatology Reports. 2018; 20(85).
28. A. Mack CP, et al. Schizophrenia or Atypical Lupus Erythematosus with Predominant Psychiatric Manifestations over 25 Years: Case Analysis and Review. Front. Psychiatry. 2017; 8.

