



**HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"**

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Neurología
**Manifestaciones neuropsiquiátricas de Lupus eritematoso sistémico:
Revisión sistemática de la literatura**

Melissa Hernández Vega

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva

DIRECTOR METODOLÓGICO:
Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina

Febrero 2023



Manifestaciones neuropsiquiátricas de Lupus eritematoso sistémico:
Revisión sistemática de la literatura por Melissa Hernández Vega se
distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
DEDICATORIAS.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	7
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS.....	12
MÉTODOS.....	12
Metodología.....	12
Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios.....	12
Criterios de elegibilidad.....	14
Selección de estudios y extracción de información.....	15
Obtención de información.....	17
Evaluación de calidad.....	18
Artículos originales.....	18
Artículos de revisión.....	19
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIONES.....	57
REFERENCIAS.....	57

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad crónica multisistémica de etiología autoinmune que involucra tanto a la respuesta inmune innata como adaptativa y cuyo pronóstico depende de la severidad de la enfermedad y los órganos involucrados. Clásicamente se ha utilizado el término lupus neuropsiquiátrico (NPSLE) en aquellos pacientes con manifestaciones neurológicas y psiquiátricas directamente relacionadas con LEG. En 1999 como resultado de un consenso de expertos se catalogaron las manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus en 19 síndromes, 12 de sistema nervioso central (SNC) y 7 de sistema nervioso periférico (SNP); actualmente se continúan utilizando como criterios de clasificación de lupus neuropsiquiátrico, sin embargo, no existen criterios diagnósticos definidos para la enfermedad. Esto es importante dado que la presencia de afección a sistema nervioso central clasifica la actividad de la enfermedad como severa y por lo tanto requiere la administración de tratamientos con un alto efecto inmunosupresor. Aunado a la falta de criterios para definir si una manifestación neuropsiquiátrica es consecuencia directa o no del LEG, es común en la práctica médica catalogar cualquier manifestación neurológica como lupus neuropsiquiátrico en aquellos pacientes con diagnóstico previo de lupus o aquellos sin diagnóstico previo pero con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos; sin embargo estos anticuerpos (Ac) pueden encontrarse incluso en la población general y últimamente se han documentado más anticuerpos directamente relacionados con la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus. Siendo así importante revisar las manifestaciones de lupus neuropsiquiátrico, los métodos diagnósticos utilizados y los anticuerpos asociados para poder así realizar unos criterios diagnósticos que permitan una mayor especificidad para el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico.

Objetivo principal: Describir las manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus eritematoso generalizado y proponer los criterios diagnósticos de lupus neuropsiquiátrico, basados en las manifestaciones clínicas, perfil de anticuerpos, citocinas y de imagen asociados.

Diseño de estudio: Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando metabuscadores y bases de datos académicas como lo son Pubmed, Biblioteca virtual en salud y ScienceDirect, de artículos en idioma inglés y español, utilizando como estrategia de búsqueda los términos: (Lupus vasculitis, Central nervous system) AND (Diagnosis/clinical) OR (Antibodies) OR (Imaging/Diagnostic Imaging/Medical Imaging) OR (Cytokine); incluyendo artículos de tipo: estudios de ensayo clínico, analíticos aleatorizados y controlados, descriptivos, meta-análisis, serie de casos y revisión sistemática de la literatura, publicados entre enero de 2014 y enero de 2023.

Análisis de la información: Se incluyeron un total de 49 artículos, de los cuales 36 fueron estudios originales, 4 metaanálisis y 9 revisiones sistemáticas de la literatura.

Factibilidad: Se contó con los recursos humanos y materiales necesarios para realizar esta revisión sistemática, se tuvo acceso libre a los artículos relacionados con LEG y sus manifestaciones neurológicas, imagenológicas y bioquímicas en las bases de datos utilizadas. Se recibió capacitación y asesoría metodológica para la realización de esta revisión sistemática.

Palabras clave: Lupus, neuropsiquiátrico, sistema nervioso central, neuroimagen, anticuerpos, citocinas, diagnóstico, criterios, revisión sistemática.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Términos DeCS, MeSH y palabras clave de búsqueda

Tabla 2. Estrategia de búsqueda por metabuscadorees y base de datos

Tabla 3. Evaluación GRADE y OPMER de artículos originales

Tabla 4. Evaluación por criterios PRISMA de artículos de revisión sistemática

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda general

Figura 2. Obtención de información por base de datos

DEDICATORIAS

A mi madre por siempre creer en mí, por enseñarme a nunca rendirme. Por ser ella lo más precioso que tengo.

A mi padre por mostrarme con su ejemplo la importancia de ayudar a los demás, por haberme apoyado incondicionalmente en cada momento de mi vida, por haber sido el mejor padre que pudo existir y mi eterna inspiración.

A mis hermanas por estar siempre a mi lado apoyándome incondicionalmente y animándome en cada etapa de mi vida.

A el Dr. Ricardo Estrada Rentería por haberme enseñado con afecto y paciencia lo hermoso de la neurología y haber visto en mí el potencial para convertirme en neuróloga.

A mi maestro el Dr. Ildelfonso Rodríguez Leyva por haberme dado la oportunidad de convertirme en neuróloga, por haber creído en mí más de lo que yo misma creía, por siempre de tener altas expectativas y porque gracias a su ejemplo comprendí que para ser un excelente medico se debe ser un excelente ser humano.

A mis maestros la Dra. Adriana Martínez, el Dr. Alejandro Orozco, el Dr. Moctezuma y el Dr. Posadas, por haberme enseñado con cariño y paciencia.

A mis compañeros y amigos Sandy, Frank, Katy, Arthur, Rodo, Gama, Fer y Rebe por ser mi segunda familia durante 3 años.

Y gracias a Dios, por absolutamente todo.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros de la residencia por haberme permitido ser su alumna, por enseñarme no solo de neurología sino de la vida misma, por estar siempre para mí cuando los necesitaba.

A mi director de tesis el Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva y mi asesor metodológico el Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina, por orientarme y apoyarme para la realización de este trabajo de tesis.

A todos mis compañeros de residencia a quienes considero mis grandes amigos y que juntos nos convertimos en el mejor equipo de neurología de la historia.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es un trastorno autoinmune multisistémico, crónico y potencialmente fatal que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. Los defectos causantes de LEG pueden ocurrir en distintas partes de la cascada inmunitaria, lo que da como resultado una gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas¹. A pesar de que el sistema nervioso es uno de los principales afectados en pacientes con LEG, denominándose lupus neuropsiquiátrico (NPLES), se desconoce su verdadera prevalencia, pero las estimaciones publicadas la sugieren entre el 12 % y el 95 % de los pacientes con LEG².

En 1999 el colegio americano de reumatología (ACR) propuso definiciones de casos para 19 síndromes neuropsiquiátricos que se observan en el LEG, 12 en SNC y 7 en SNP, con normas de notificación y recomendaciones para pruebas de laboratorio y de imagen, con el fin de facilitar y mejorar la investigación clínica, enfatizando su utilidad con fines didácticos, pero no como sustituto de un diagnóstico clínico³.

En 2001 Ainiala utilizó la nomenclatura propuesta por el ACR para determinar la prevalencia de los síndromes neuropsiquiátricos en una cohorte de pacientes con LES basada en la población finlandesa, enfatizando que la alta prevalencia de NPLES referida por el ACR de hasta un 75% se debe en gran medida a síndromes neuropsiquiátricos menores (déficit cognitivo leve, cefalea, depresión leve, ansiedad, polineuropatía con estudios neurofisiológicos negativos), que al ser excluidos causan una caída de la prevalencia de NPLES hasta 46%⁴.

A pesar de no contar con criterios diagnósticos establecidos es importante realizar el diagnóstico de forma oportuna ya que el retraso en este se asocia con un mayor daño a los sistemas de órganos vitales¹. Sin embargo, vincular las manifestaciones neuropsiquiátricas directamente al LES representa un desafío, ya que los síntomas en sí mismos pueden ser leves e inespecíficos y ningún hallazgo histológico, de laboratorio o imagen en específico puede confirmar el diagnóstico². Así mismo se ha intentado registrar la asociación de determinados anticuerpos en suero con manifestaciones de NPLES, encontrándose que los autoanticuerpos en suero no reflejan su comportamiento en LCR⁵, como ejemplo de ello, se ha demostrado que títulos altos de anticuerpos contra el receptor NR2 de glutamato en LCR se asocian a NPLES difuso a pesar de no encontrarse elevados a nivel sérico⁶.

Los anticuerpos anti acuaporina 4, dirigidos contra una proteína que constituye canales de agua en los pies del astrocito y que se asocian fuertemente a neuro mielitis óptica (NMO), también han sido encontrados en pacientes con NPLES, sin embargo el hecho de que estos anticuerpos que se producen en la periferia deben atravesar la barrera hematoencefálica para causar daño explica el por qué deben ser encontrados en LCR en NMO, no así en NPLES en donde pueden encontrarse únicamente en suero y permanecer ahí durante mucho tiempo sin causar NMO, lo sugiere una participación distinta en la fisiopatología de NPLES².

La medición de perfiles de citocinas y quimiocinas ha sido también motivo de estudio como parte un intento de determinar perfiles específicos que pudieran servir como biomarcador de NPLES, con lo que se han propuesto predictores que ayuden a distinguir NPLES de otras enfermedades autoinmunes de SNC como esclerosis múltiple (EM) y NMO, ya que la presencia de determinadas citocinas contribuye a elucidar el mecanismo subyacente y por lo tanto la probable etiología.

Se debe tener en cuenta además la asociación de LES con otras enfermedades autoinmunes que pudieran causar alteraciones neuropsiquiátricas, por lo que gran parte del diagnóstico se enfoca además en descartar otras posibilidades diagnósticas. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es por demás la asociación más frecuente y se considera parte de la fisiopatología del NPLES, aun cuando sus mecanismos de daño no han sido completamente dilucidados su mayor participación la constituye la activación de las vías de coagulación y su interferencia con el proceso de fibrinólisis, teniendo como manifestaciones clínicas principales eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico⁷.

En cuanto a los estudios histopatológicos, estos han mostrado lesiones tales como vasculopatía difusa, micro y macro infartos, vasculitis y micro trombos, presentes más frecuentemente en pacientes con NPLES en comparación a controles y pacientes con LES, no obstante continúan siendo lesiones inespecíficas, el depósito de complemento en las lesiones se asocia fuertemente a NPLES y LES, sin embargo lesiones más específicas para NPLES son aquellas con vasculopatía difusa y micro trombos asociados a depósitos de C4d y C5b-9. No hay por tanto algún marcador bioquímico o histopatológico específico de NPLES por lo que es necesario contar con criterios establecidos que ayuden al clínico a llegar a un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Justificación

El lupus neuropsiquiátrico tiene una prevalencia que va de 14 a 95% debido a que no existen criterios diagnósticos definidos que permitan distinguir cuando una manifestación neuropsiquiátrica es o no secundaria a la actividad de lupus. Actualmente se siguen utilizando los criterios de clasificación definidos en 1999 por consenso de expertos, dividiéndolas en síndromes de sistema nervioso central y periférico; quedando a criterio del médico el atribuir o no una manifestación neuropsiquiátrica a lupus, clásicamente basándose en el diagnóstico previo de lupus o en la presencia de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, es importante definir que manifestaciones pueden ser o no atribuidas a la enfermedad, dado que la presencia de manifestaciones de sistema nervioso central clasifica automáticamente la actividad de lupus como severa y por tanto implica el uso de medicamentos inmunosupresores de alta potencia.

Es por ello por lo que establecer los criterios diagnósticos de lupus neuropsiquiátrico, basándose en las manifestaciones y evolución clínica documentadas, las características por imagen y laboratorio descritas, los métodos diagnósticos empleados para la exclusión de otras patologías y el perfil de anticuerpos asociado, es fundamental para guiar al médico hacia un diagnóstico y tratamiento oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus eritematoso sistémico?

PREGUNTA PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes de cualquier sexo y edad con manifestaciones neurológicas y/o psiquiátricas atribuidas a lupus eritematoso generalizado.	Descripción de hallazgos clínicos, perfil de anticuerpos, perfil de citocinas e imagenológicos empleados para su diagnóstico.	Descripción de hallazgos clínicos, de anticuerpos, citocinas e imagen que sugieran una etiología distinta a lupus eritematoso generalizado.	Descripción de manifestaciones neuropsiquiátricas de Lupus eritematoso generalizado y elaboración de propuesta de criterios diagnósticos de lupus neuropsiquiátrico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Descripción de las manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus eritematoso generalizado y realizar una propuesta de criterios diagnósticos de lupus neuropsiquiátrico.

Objetivos específicos

- Determinar las manifestaciones clínicas de lupus neuropsiquiátrico que han sido descritas en la literatura.
- Determinar los perfiles de anticuerpos y citocinas, así como hallazgos imagenológicos que han sido asociados a manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus eritematoso generalizado.

Objetivos secundarios:

- Describir los métodos diagnósticos utilizados para excluir otras posibles etiologías.

HIPÓTESIS

Existen manifestaciones clínicas, marcadores bioquímicos, perfiles de anticuerpos y estudios de imagen asociados a lupus neuropsiquiátrico que pueden ayudar a formular criterios diagnósticos específicos.

MÉTODOS

Metodología

El protocolo fue dictaminado por el comité de investigación del hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con registro RS-01-23 La revisión sistemática de la literatura estuvo guiada por los estándares de informes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis (PRISMA), la evaluación de calidad de los estudios incluidos se realizó mediante el sistema Grading of Recommendations, Assesment, Developement and Evaluation (GRADE), así como con la guía metodológica para el análisis de la literatura médica OPMER, realizada por el Dr. Mauricio Pierdant Pérez del departamento de epidemiología clínica de la facultad de medicina de la universidad autónoma de San Luis Potosí en el año 2015.

Estrategia de búsqueda para la identificación de artículos.

La búsqueda de información se realizó mediante las bases de datos Pubmed, Biblioteca virtual en salud (BVS) y ScienceDirect, elegidos por el alto número de revistas indexadas que contienen y por cubrir campos multidisciplinarios tanto en neurología como en reumatología, inmunología e imagenología, entre otros campos de investigación. Se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos, guiadas por el uso de palabras clave, términos controlados MeSH y DeCs, así como lenguaje natural a través de combinaciones de palabras con el uso de conectores booleanos OR y AND con la finalidad de garantizar la cobertura y calidad de la revisión sistemática. (Ver Tabla 1).

Tabla1. Términos DeCS, MeSH y palabras clave utilizadas para la búsqueda

Palabra clave	DECS	Sinónimos	MESH	Synonims	Definition
Lupus neuropsiquiátrico	Español: Vasculitis por lupus de sistema nervioso central Inglés: Lupus vasculitis central nervous system	Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico. Vasculitis del sistema nervioso central por lupus	Lupus vasculitis, Central nervous system	Central Nervous System Lupus. Central Nervous System Lupus Vasculitis. Central Nervous System Systemic Lupus Erythematosus. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus.	Vasculitis del sistema nervioso central que se asocia a Lupus eritematoso sistémico.

Diagnóstico clínico	Español: diagnóstico clínico Inglés: Clinical diagnosis	Diagnóstico clínico	Diagnosis	Diagnosis, clinical	Determinación de la naturaleza o condiciones de una enfermedad o la distinción de una enfermedad o condición de otra.
Anticuerpos	Español: Anticuerpos Inglés: Antibodies	Anticuerpos	Antibodies	Antibodies	Moléculas de inmunoglobulina que tienen una secuencia de aminoácidos específica en virtud de la cual interactúan solo con el ANTIGENO (o una forma muy similar) que indujo su síntesis en las células de la serie linfóide (especialmente CÉLULAS PLASMÁTICAS).
Citocinas	Español: Citocinas Inglés: Cytokines	Citocina Citoquina Citoquinas	Cytokines	Cytokine	Proteínas, que no son anticuerpos, segregadas por leucocitos inflamatorios y por algunas células no leucocitarias, y que actúan como mediadores intercelulares.
Diagnóstico por imagen	Español: Diagnóstico por imagen Inglés: Diagnostic imaging	Imagen clínica	Diagnostic imaging. diagnostic imaging (Subheading)	Imaging, Diagnostic Imaging, Medical Medical Imaging	Cualquier presentación de patrones estructurales o funcionales de órganos o tejidos para la evaluación diagnóstica. Incluye la medición de respuestas fisiológicas y metabólicas a estímulos físicos y químicos, así como de ultramicroscopía.

Análisis de la información

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada por medio de las escalas GRADE y OPMER. Se observó concordancia entre ambas escalas y se realizó un concentrado de datos representativos utilizando únicamente artículos con calidad metodológica. Así mismo se utilizó la guía PRISMA para evaluar las revisiones sistemáticas y metaanálisis, incluyendo únicamente aquellos que cumplan la mayoría de los criterios.

Recursos humanos y materiales

Recursos humanos:

Dr. Idefonso Rodríguez Leyva. Director de Tesis. Médico neurólogo, jefe del servicio de neurología adultos. Revisión de antecedentes, análisis estadístico, resultados, discusión y conclusiones.

Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina. Profesor investigador. Revisión de metodología.

Dra. Melissa Hernández Vega. Tesista, Residente de neurología adultos del hospital central de San Luis Potosí "Dr. Ignacio Morones Prieto". Redacción del protocolo de investigación, búsqueda de información, obtención y análisis de artículos, redacción y presentación de Tesis.

Recursos materiales:

Computadora con acceso a internet, programa Word office, material de papelería y oficina.

Capacitación de personal

Capacitación de personal: Taller de revisiones sistemáticas de la universidad autónoma de San Luis Potosí. Donde se identificaron y desarrollaron las distintas etapas que integran una revisión sistemática.

Criterios de elegibilidad: Para esta investigación se tuvieron en cuenta estudios de tipo ensayo clínico, casos y controles, cohortes, observacionales, metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran las manifestaciones clínicas, perfiles de anticuerpos, citocinas, hallazgos imagenológicos y diagnóstico de NPSLE. No se tomaron en cuenta reportes de caso ni revisiones de la literatura. Se incluyeron artículos publicados en idioma inglés y español, entre enero de 2014 y enero 2023, utilizando los metabuscadores Pubmed, Biblioteca virtual en salud y ScienceDirect.

Selección de estudios y extracción de la información

Los documentos obtenidos a través de la búsqueda inicial en las bases de datos seleccionadas se descargaron como herramienta de recopilación y síntesis de la información para revisiones sistemáticas. Para el proceso de selección se estimaron los siguientes criterios en su orden para cada artículo incluido (Figura 1):

1. Identificación de documentos aplicados
2. Primera revisión de relevancia de títulos, resúmenes (objetivo, diseño, objetivos de la investigación y detalles generales (año de publicación, país y tema)
3. Elección de potenciales estudios para su análisis
4. Otras razones de exclusión en revisión a texto completo (tipo de intervención, relación con otras áreas que no son de interés para el diagnóstico de NPSLE)
5. Muestra elegible para análisis (resultados previstos, resultados principales, conclusiones principales, limitaciones, recomendaciones futuras e implicaciones en otros ámbitos.). (Véase Tabla 2)

Figura 1. Diagrama de flujo búsqueda general para el tratamiento de la información

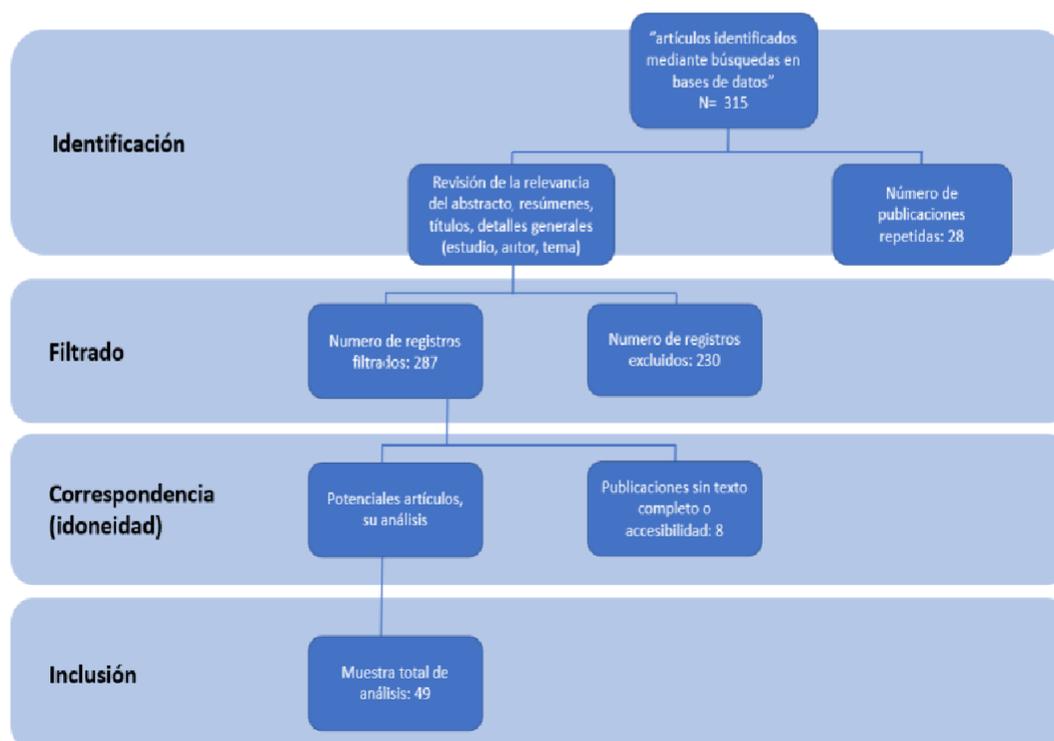


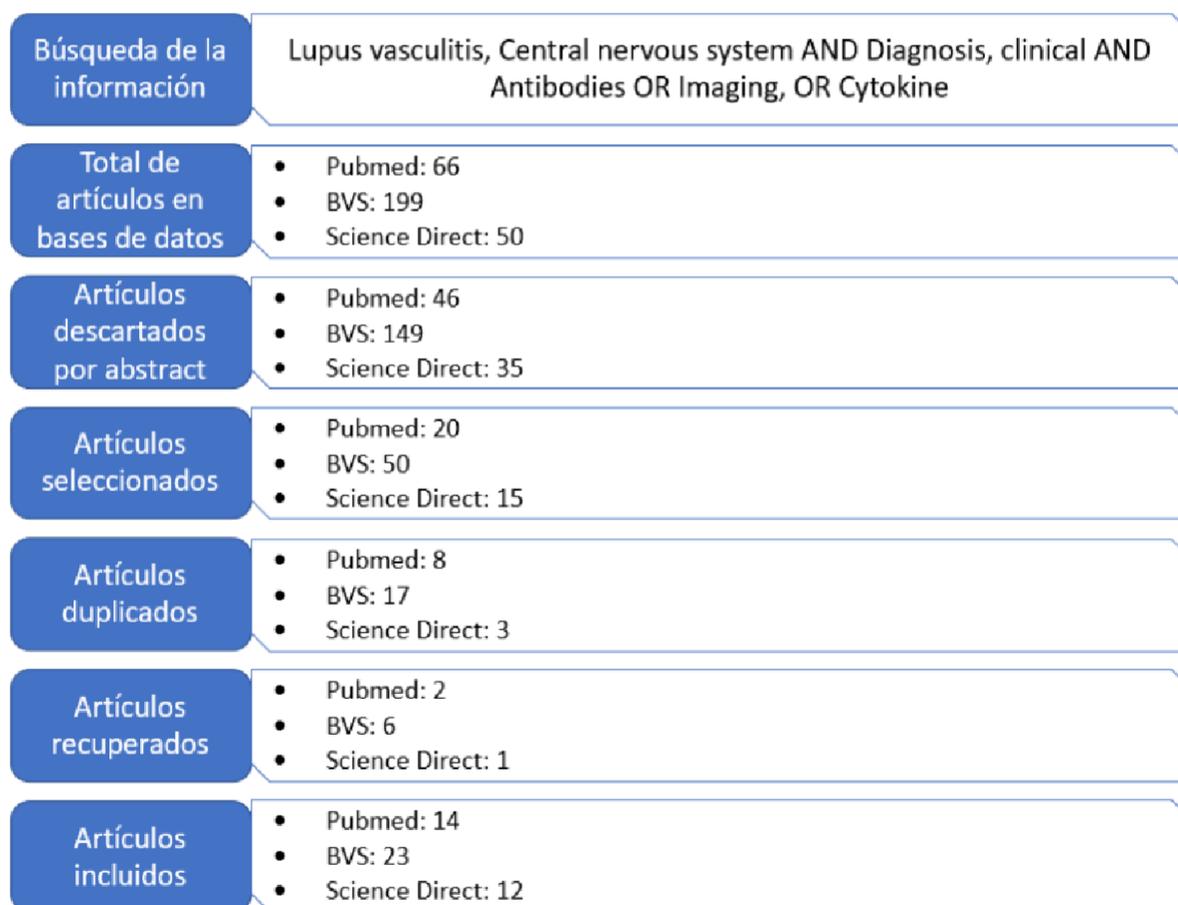
Tabla 2: Estrategia de búsqueda por metabuscador y bases de datos

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados	Descartados	Seleccionados	Duplicados	Recuperados	Total
Pubmed	(((((Lupus vasculitis, Central nervous system) AND (Diagnosis, clinical)) AND (Antibodies)) OR (Imaging, Diagnostic Imaging, Medical Medical Imaging)) OR (Cytokine))	66	46	20	8	2	14
Biblioteca virtual en salud	(Lupus vasculitis, Central nervous system) AND (Diagnosis) AND (Antibodies) OR (Cytokines) OR (Diagnostic imaging.)	199	149	50	17	6	23
Science Direct	(((((Lupus vasculitis, Central nervous system) [Términos tmáticos] AND (Diagnosis, clinical[Términos tmáticos])) AND (Antibodies[Términos tmáticos])) OR (Imaging, Diagnostic Imaging, Medical Medical Imaging[Términos tmáticos])) OR (Cytokine[Términos tmáticos]))	50	35	15	3	1	12

Obtención de la información

Una vez obtenida la información total de artículos (N=49) extraídos de cada base de datos, se procedió a la recuperación de los artículos y a su clasificación. Se descartaron artículos sin accesibilidad, incompletos e irrelevantes para la investigación, así como aquellos durante la recuperación presentaran duplicados en las otras bases de datos. Se tomaron en cuenta estudios de divulgación e informativos. Al finalizar la evaluación se obtuvieron **36 estudios originales, 4 metaanálisis y 9 revisiones sistemáticas de la literatura**. El proceso se muestra en el presente flujograma: (Ver Figura. 2)

Figura 2. Obtención de la información por base de datos



Evaluación de la calidad

Artículos originales

A través de la escala *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), fue posible la categorización de la calidad de la evidencia científica, así como la fuerza en las recomendaciones encontradas para cada estudio original incluido. La escala logra jerarquizar las investigaciones, evaluando los criterios de acuerdo con la calidad, pudiendo aumentar o disminuir, según sea el caso.

Los criterios partícipes de la evidencia presentada son:

- Limitaciones en el diseño.
- Inconsistencia de resultados.
- Incertidumbre de evidencia directa.
- Imprecisión de resultados.
- Sesgo de publicación o notificación.

Así mismo, los criterios a considerar para aumentar el nivel de calidad fueron:

- Fuerte asociación de resultados.
- Muy fuerte asociación de resultados.
- Existencia de gradiente dosis-respuesta.
- Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Siguiendo estos criterios, los estudios fueron categorizados en niveles de: **Alta Calidad, Moderada Calidad, Baja Calidad y Muy Baja Calidad**. Además, en los estudios originales, prospectivos y descriptivos, se utilizó también la guía metodológica para el análisis de la literatura médica (OPMER), realizada por el Dr. Mauricio Pierdant Pérez del Departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el año 2015, la cual tiene como finalidad evaluar la calidad metodológica empleada en la elaboración del artículo médico, tomando en cuenta la separación entre el contenido y desarrollo de la publicación y su parte metodológica:

- Objetivos ampliamente descritos: Población (adecuado proceso de selección de los sujetos, sin sesgos).
- Metodología (determina variables y su descripción).
- Estadística (análisis adecuado).
- Resultados (determinar si fueron extraídos de un diseño estadístico confiable y adecuado)

Cada uno de los criterios evaluados por esta guía, deberá asignársele un valor determinado, haciéndose la sumatoria y conteo final para obtener un resultado que va de 0 (valor mínimo) a 20 (valor máximo). Dicha evaluación determina si el artículo obtiene más de 15 puntos finales, con al menos 3 determinantes principales presentes, puede clasificarse como un artículo médico metodológicamente bien estructurado. Por el contrario, si el artículo obtiene entre 11 y 14 puntos, su calidad metodológica está en duda y tendrá que determinarse cuántos determinantes principales están ausentes. Por último, si un artículo tiene menos de 10 puntos de calificación final se considera que carece de solidez metodológica.

Artículos de revisión

Con respecto a los artículos de revisión sistemática y metaanálisis, fueron evaluados mediante el método PRISMA, constanding de 27 items, los cuales se clasifican en siete secciones principales:

1. Título
2. Resumen
3. Introducción
4. Métodos
5. Resultados
6. Discusión
7. Financiación

Este método se ha hecho con el fin de contribuir como herramienta a mejorar la claridad y transparencia en las revisiones sistemáticas, motivo por el cual fue tomado en cuenta en la presente investigación.

RESULTADOS

El presente estudio buscaba unificar las características clínicas, inmunológicas e imagenológicas de NPSLE, con la finalidad de realizar una propuesta de criterios diagnósticos que ayude a realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad. Las recomendaciones que surgen como resultado de esta investigación están avaladas por la calidad de los artículos utilizados en esta revisión sistemática.

La pregunta inicial de esta investigación fue ¿Cuáles son las manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus eritematoso sistémico?, la cual fue desarrollada bajo metodología específica, utilizando las palabras clave previamente mencionadas y consultando distintos metabuscadores y bases de datos médicas. Se buscó analizar únicamente artículos con solidez metodológica de acuerdo con las herramientas GRADE y OPMER.

Se analizaron un total de 49 artículos, 36 de ellos artículos originales con calidad moderada a alta de acuerdo a las escalas GRADE y OPMER, de los cuales a continuación se explican los resultados encontrados y se realiza el desglose de los resultados obtenidos en la Tabla 3, la cual especifica el autor principal, año de publicación, tipo de estudio y descripción metodológica con énfasis en el objetivo, para posteriormente analizar los resultados encontrados, así como la valoración de la calidad previamente mencionada. Se encontraron 7 artículos con calidad alta y 29 de calidad moderada. Así mismo se incluyeron 13 revisión sistemática y metaanálisis evaluados mediante PRISMA.

En dichos estudios los resultados a destacar son los siguientes:

- En una revisión sistemática de 22 estudios se estimó la frecuencia media de NPSLE en 10.6-96.4% y se encontró una relación lineal entre el tiempo de evolución de LEG y la incidencia acumulativa de NPSLE.
- La mediana de duración de la enfermedad de LEG al momento de las manifestaciones de NPSLE fue 4.5 años, 4.8 años, 5.3 meses, 5.6 meses en los diferentes estudios revisados. Mientras que en otro artículo se refirió que hasta en 65% de los pacientes las manifestaciones neuropsiquiátricas precedieron al diagnóstico de LEG.
- Se encontró una diferencia significativa entre el índice de la actividad de la enfermedad de LEG medida por SELENA-SLEDAI entre los pacientes con NPSLE y LEG no NPSLE (32.42 ± 16.34 vs 17.3 ± 10.6). Así mismo otro estudio reportó una mediana de SELENA-SLEDAI de 12.09 ± 4.94 .
- En cuanto a las manifestaciones psiquiátricas, los trastornos depresivos se documentaron en 68.8% con cuadros depresivos y 8% con diagnóstico de depresión, en otros estudios se documentaron trastornos del estado de ánimo/depresión en 62.9%, trastornos del ánimo 28.3% y 48.6%, trastornos depresivos 19%, depresión 26.31% y así mismo estado de ansiedad en 57.4% y ansiedad diagnosticada en 7%, 23.3% y 11.9% en los diferentes estudios analizados. Un estudio observó la psicosis se presentaba como manifestación de NPSLE un año previo o en los 3 años posteriores al diagnóstico de LEG y en una revisión sistemática se estableció su frecuencia en NPSLE en 6.5%. Otro estudio reportó que en su población de estudio la psicosis aguda se presentó en 18.5% de los pacientes con NPSLE, mientras que el estado confusional agudo se reportó en 16.8%, 31.57%, 14.8% en dos estudios.
- El deterioro cognitivo se documentó en 15.7%, 32.9%, 42%, 42.1%, 57.89%, 14.8% en 3 estudios, mientras que en uno se indicó que la función cognitiva se vio afectada de forma global en el 5%, aprendizaje y memoria en 46%, función ejecutiva y atención compleja en 39% y velocidad psicomotriz en 46% de todos los pacientes con NPSLE incluidos; De igual forma otro estudio concluyó que los pacientes con NPSLE mostraron mayor deterioro cognitivo

en todos los dominios a comparación de los pacientes con LEG no NPSLE ($p \leq 0.05$). Sin embargo, otro estudio determinó que de aquellos pacientes con NPSLE a los que se les diagnosticó disfunción cognitiva moderada a grave, estos tenían una escolaridad menor ($p=0.006$), mayor índice de masa corporal ($p=0.03$), anticuerpos anticardiolipina IgG positivos ($p=0.009$) y una mediana más alta de síndromes de NPSLE concomitantes ($p=0.04$) en comparación con aquellos con cognición normal. Al respecto un metaanálisis de 10 estudios mostró que existía un mayor deterioro cognitivo entre los pacientes con NPSLE a comparación de pacientes LEG no NPSLE en coordinación visomotora, atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria visual, y fluidez fonética.

- La cefalea se presentó en 26.31%, 38.8%, 39%, 52.2%, 58%, 78.5% y 85.1% en los diferentes artículos revisados. Así mismo un ECCA reportó que la cefalea se asoció a niveles más altos de IL6.
- La enfermedad cerebrovascular se encontró en 3-20%, 7.1%, 12.3%, 14.9%, 19.5%, 23% y 38.8%.
- Las crisis epilépticas se observaron en 5.3%, 8.9%, 14%, 15%, 19.6%, 22.2%, 26.4%, 42.1% y 48.6% en los distintos ensayos.
- La mielopatía se halló en 3.7%, 4.2% y 28% en un metaanálisis y dos estudios clínicos, en este último además se vio que, de los pacientes con mielopatía, el 64% tenían otro tipo de manifestación neuropsiquiátrica asociada.
- Los trastornos del movimiento se encontraron en 9.4%, 14.8% y 17.7%.
- Otras manifestaciones en sistema nervioso central incluyeron meningitis aséptica en 0.6%, 5.1% y 7.4%, síndrome desmielinizante en 1%, 3.2% y 3.7%, trombosis venosa cerebral en menos de 1%, hipertensión intracraneal idiopática en 1% miastenia gravis en 1.3% y 7.7%, y disautonomías en 1.9%, 3.7% y 6%.
- En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas se encontró que 24% tuvo ojo seco, retinopatía en 24%, disminución de la agudeza visual en 17%. Los pacientes con NPSLE no se diferenciaron de forma significativa con los pacientes de LEG en cuanto a grosor retiniano o volumen macular, sin embargo, los pacientes con LEG y actividad severa de la enfermedad presentaron mayor afección retiniana (35%). En el fondo de ojo las manchas algodinosas fueron el hallazgo anormal más común en la retina, seguidas de vasculitis, vasos sanguíneos atenuados, papiledema y palidez del disco óptico.
- De las manifestaciones en sistema nervioso periférico, la neuropatía periférica se encontró en 42.1% en un estudio, mientras que otro reportó 66.7% documentada de forma objetiva por estudio de velocidades de conducción nerviosa, 53.3% con evidencia clínica de la neuropatía siendo más frecuentemente sensitiva que motora, y 13.3% subclínica. De igual forma la neuropatía periférica correlacionó de forma significativa con la puntuación de

SELENA-SLEDAI ($p=0.02$) y negativamente con los niveles de C3 y C4 ($p=0.012$ y $p= 0.015$ respectivamente). La neuropatía craneal se encontró en 3.2% y 3.7%.

- En un ECCA se concluyó que los niveles levemente aumentados de anticuerpos en LEG pueden ser consistentes con una pérdida más amplia de la tolerancia de las células B.
- De los anticuerpos antifosfolípidos, estos fueron positivos en 45% de los pacientes con NPSLE, los pacientes con LEG y afección oftalmológica, en especial retinopatía, tenían niveles significativamente más altos de anticuerpos IgM anticardiolipinas y anticoagulante lúpico a comparación de los pacientes sin LEG. La cefalea y la enfermedad vascular cerebral isquémica se asociaron de forma independiente con la presencia de anticuerpos IgM anti β 2-glicoproteína ($p<0.05$) mientras que las crisis epilépticas se vincularon a IgG anti β 2-glicoproteína ($p=0.01$). Aunque otro estudio concluyó que los perfiles de anticuerpos antifosfolípidos de pacientes con NPSLE y LEG no NPSLE fueron similares.
- De los anticuerpos anti neuronales en pacientes con NPSLE El 13,2 % tenían Ac anti MOG ($n = 14$), NF186 ($n = 6$), GAD65 ($n = 2$), AQP4 y GlyR ($n = 1$). Y 9 pacientes tenían Ac sin síntomas neurológicos.
- En un metaanálisis de 62 estudios observacionales se encontró que el involucro del SNC, depresión y psicosis se asociaron a Ac anti-RibP. Mientras que en una revisión sistemática de 42 artículos se observó que los anticuerpos antifosfolípidos especialmente el anticoagulante lúpico se asociaba a eventos de EVC en NPSEL mientras que los anticuerpos anti-P ribosomal se asocian a manifestaciones psiquiátricas particularmente psicosis. En una revisión sistemática de 178 artículos se concluye además que los anticuerpos antifosfolípidos, anti-NMDA y anti-ribP parecen mediar la disfunción neuronal dependiente de concentración
- Los niveles de Ac anti-NR2A fueron significativamente más altos en los pacientes con NPSLE, El aumento de los niveles séricos de anticuerpos anti-NR2A se correlacionó con el anticuerpo anti-DNAc y SLEDAI, así como con los niveles de complemento.
- La tasa positiva de anti-SS-A asociada con NPSLE fue más alta que la de no NPSLE (31,11 % vs. 10,71 %; $P = 0,045$), y anti-SS-A en LCR estaba relacionado con síndromes neuropsiquiátricos del sistema nervioso central en LEG ($p = 0,009$). Bioquímicamente Los pacientes con NPSLE exhibieron con mayor frecuencia trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) ($p = 0,04$), niveles más altos de proteína C reactiva ($p = 0,01$), y los niveles de IL-6 fueron significativamente más altos en los pacientes con LEG.
- En una revisión sistemática se encontró que los niveles de IL6 tenían una capacidad satisfactoria para discriminar ente NPSLE y controles sanos; Y en

otro la epilepsia y delirium se asociaron a niveles de IL6, indes IgG, Ac anti NR2 y anti-Sm en LCR.

- El nivel medio de C3 $81,2 \pm 26,9$ mg/dl y C4 de $11,5 \pm 4,4$ mg/dl.
- En pacientes con NPSLE los Ac anti-C1q fueron significativamente más altos y CH50, AP50 y C3 fueron más bajos en comparación con LEG no NPSLE. C3 y AP50 se asociaron de forma independiente con NPSLE difuso
- La psicosis y la disfunción cognitiva mostraron valores significativamente más bajos de la capacidad de activación del complemento y todos los componentes del complemento.
- C3 correlacionó significativamente con Q α 2MG en NPSLE difuso ($p = 0,003$). no correlación significativa entre Q C3 y Q α 2MG en NPSLE focal
- No hubo diferencia significativa en el valor del index de C3 entre NPSLE y LEG no NPSLE, o entre subconjuntos de NPSLE.
- Los niveles de C3 y C4 no tienen una relación estadísticamente significativa con las lesiones de sustancia blanca $p = 0,657$.
- Las concentraciones plasmáticas más altas de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) se asociaron con un rendimiento cognitivo más bajo en los dominios de atención simple, velocidad psicomotora y memoria verbal.
- Los pacientes con NPSLE y LEG no NPSLE en todos los modelos de atribución tenían concentraciones plasmáticas de NfL más altas en comparación con los controles. Las concentraciones de NfL en plasma y LCR no difirieron entre ambos grupos.
- La combinación de auto anticuerpos IgG contra heparán sulfato, histona H2B y vimentina, pudo diferenciar el NPSLE de LEG no NPSLE
- Las anomalías de la resonancia magnética no se asociaron significativamente con los Ac séricos, sin embargo, si hubo elevaciones significativas del nivel de proteínas en LCR ($p=0,0106$) y del nivel de IL6 del LCR ($p=0,0225$) en pacientes con hallazgos anormales en la resonancia magnética.
- Las anomalías de la RM no se correlacionaron con la edad de inicio del NPSLE, pero si con una mayor duración de la enfermedad de LEG ($p = 0,0009$).
- En cuanto a las lesiones en sustancia blanca, un estudio reporto anomalías en sustancia blanca prefrontal tanto para pacientes con NPSLE como LEG no NPSLE. La RM mostró hiperintensidades en T2 con predominio de afección longitudinal en 86%.
- En otro 51% de los pacientes con NPSLE tuvo hallazgos anormales, más comúnmente cambios en sustancia blanca en 42.9%, realce al contraste en 36.7% y perdida leve de volumen en 16.3%.
- En un estudio se detectó ausencia de anomalías en la RM a pesar de los signos y síntomas de NPSLE activo (59 %); infarto del territorio de la arteria basilar (3 %); hiperintensidades focales de la sustancia blanca en imágenes

ponderadas en T2 (33 %); lesiones de sustancia gris cortical (3 %); y atrofia cerebral (18,5 %). Mientras que en una revisión sistemática de pacientes con LEG y MT, se encontró que el 1% tenían RM normal.

- Con respecto a la espectroscopía, una revisión sistemática de 26 artículos observó que la relación NAA/Cr fue significativamente bajo y Cho/Cr significativamente alto en múltiples regiones cerebrales en pacientes con LEG y que estos cambios metabólicos aun en pacientes sin evidencia clínica de afección a SNC sugieren inflamación subclínica.
- En cuanto al volumen cerebral, dos estudios documentaron que en los pacientes con NPSLE se encontró adelgazamiento de las áreas corticales predominantemente en las regiones fronto-parietales ($P=0,05$) y en LEG no NPSLE (predominantemente en las regiones parieto-occipitales ($P 0.05$)).
- Los pacientes con manifestaciones inflamatorias mostraron un menor volumen cerebral total ($p = 0,014$) y de sustancia blanca ($p = 0,020$) en comparación con los pacientes LEG no NPSLE; así como mostraron menor volumen de sustancia blanca ($p = 0,020$) y volumen cerebral total ($p = 0,038$) en comparación con los pacientes con manifestaciones isquémicas de NPSLE.
- En un estudio se reportó que en el grupo de pacientes con NPSLE y RM anormal, las puntuaciones SLEDAI, atrofia cerebral, compromiso de la corteza y difusión restringida (RD) fueron mucho más altas que en el grupo con RM normal ($P < 0,001$, $P = 0,002$, $P = 0,038$, respectivamente).
- En otro artículo se concluyó que la atrofia hipocampal temprana podría ocurrir antes de las manifestaciones neuropsiquiátricas y podría estar asociada con la actividad de la enfermedad LES y daños en los órganos.
- Existieron Correlaciones positivas estadísticamente significativas entre el trastorno convulsivo y la afectación de la corteza ($P = 0,023$).
- El volumen cerebral total y un volumen de materia gris más bajos se asociaron con un funcionamiento cognitivo más bajo en todos los dominios.
- Histopatológicamente la presencia de micro trombos se encontró únicamente en pacientes con NPSLE y se asociaron a depósitos de C4d y C5b-9 ($p<0.05$), mientras que en otro estudio la vasculopatía difusa, el micro infarto, el macro infarto, la vasculitis y los micro trombos ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes con NPSLE que en aquellos con LEG no NPSLE y estuvieron ausentes en los controles.
- Al seguimiento, Los hallazgos de la resonancia magnética mejoraron después del tratamiento en 10 de 17 pacientes para los que se disponía de estudios de seguimiento. Después de la reevaluación, la atribución al LES fue discordante en 64 (13,8%) eventos de NP en comparación con la primera visita. El 14,5% de los eventos de NP previamente atribuidos a LEG se reclasificaron como no NPSLE: y la recurrencia neurológica ocurrió en un 7%.

- De los criterios diagnósticos de LEG y su aplicación en NPSLE, Los criterios ACR-EULAR mostraron una sensibilidad del 87 % (95 % IC 83 % a 91 %), una especificidad del 74 % (95 % IC 62 % a 84%) y una precisión del 85% (95% IC 81% a 89%).
- Los criterios SLICC de 2012 tuvieron una sensibilidad del 85 % (IC del 95 %, 80 % a 89 %), una especificidad del 76 % (IC del 95 %, 64 % a 85 %) y una precisión del 83 % (IC del 95 %, 79 % a 87 %).
- Los criterios ACR de 1997 tenían una sensibilidad del 89 % (IC del 95 %, del 85 % al 92 %), una especificidad del 89 % (IC del 95 %, del 80 % al 96 %) y una precisión del 89 % (IC del 95 %, del 85 % al 92 %).

Tabla 3. Evaluación GRADE y OPMER artículos originales

N°	Autores	Año	Tipo de estudio	Descripción del estudio	Resultados	GRADE	OPMER
1	Stathopoulos et al.	2018	ECCA multicéntrico	Objetivo: determinar la presencia de Ac contra Ag de superficie neurológica en pacientes con LEG. Se analizaron sueros de pacientes con NPSLE (n=49, Cribado a 4 Ag de superficie (MOG, AQPO4, AChR y Musk).	Los pacientes con LEG tuvieron Ac contra Ag se superficie neurológica en 1% (2/200). Conclusión: Ac levemente aumentados en LEG puede ser consistente con una pérdida más amplia de tolerancia de células B.	Moderada	14
2	Almokadem et al	2021	Casos y controles	Se realizaron estudios de VCN, PEV, reflejo de parpadeo, y PEA a 30 pacientes con LEG y 30 controles para evaluar neuropatías craneales y periféricas, así como su asociación con actividad de LEG de acuerdo a la puntuación de SELENA-SLEDAI.	Mediana de duración de la enfermedad de 4,5 años y SELENA-SLEDAI de 12,09 ± 4,94. Nivel medio de C3 81,2 ± 26,9 mg/dl y C4 de 11,5 ± 4,4 mg/dl. Neuropatía periférica en 66,7% por VCN y clínicamente 53,3%, sensorial más que motora y 13,3% subclínica.	Moderada	13

					<p>No se detectó neuropatía craneal en ningún paciente ni control ni clínica ni electrofisiológicamente.</p> <p>La neuropatía periférica correlacionó significativamente con SELENA-SLEDAI ($p = 0,002$) y negativamente con C3 y C4 ($p = 0,012$ y $p = 0,015$ respectivamente).</p>		
3	Pelicari et al.	2022	ECCA	<p>Objetivo: Comparar niveles de citoquinas Th1 (IL-12) y Th2 (IL-6 e IL10) en un período de dos años entre pacientes con LEG y controles. Correlacionandolos con las manifestaciones clínicas, de laboratorio.</p>	<p>Los niveles de IL-6 fueron significativamente más altos en los pacientes con LEG en comparación con los controles. En pacientes con LEG, la IL-6 se asoció con cefalea ($p = 0,006$)</p>	Moderado	10
4	Schmidt-Wilcke T et al.	2014	ECCA	<p>Objetivo: investigar si los cambios en la integridad de la sustancia blanca pueden detectarse en pacientes con LEG sin síntomas neuropsiquiátricos. Incluyo 19 NPSLE, 19 LEG no NPSLE y 18 controles.</p>	<p>Regiones de disminución de la integridad de la sustancia blanca prefrontal (disminución de la FA) en ambos grupos de pacientes con LEG y NPSLE.</p>	Moderado	13
5	Costallat et al.	2016	Observacional retrospectivo	<p>Objetivo: describir Las características clínicas, de laboratorio, radiológicas y de progresión de la mielopatía en el LEG</p> <p>Cohorte de 1193 pacientes con LEG</p>	<p>Resultados: 14 (1,2%) pacientes con mielopatía. La mielopatía se presentó al diagnóstico de LEG en 28% y 64% tenían otro tipo de manifestación neuropsiquiátrica asociada.</p>	Moderado	12

				<p>Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante SLEDAI en la fecha del evento y se evaluó la capacidad funcional con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).</p>	<p>Recurrencia neurológica en un (7%).</p> <p>LCR con pleocitosis en 53%</p> <p>Los Ac antifosfolípidos fueron positivos en 45%.</p> <p>La RMN mostró hiperintensidades en T2 con predominio de afectación longitudinal en 86%.</p> <p>Ningún paciente se recuperó por completo.</p>		
6	Hussein et al	2018	ECCA	<p>Objetivo: identificar las manifestaciones oculares en pacientes egipcios con LEG y su relación con la actividad de la enfermedad y los anticuerpos antifosfolípidos.</p> <p>Incluyeron 100 pacientes y 30 controles.</p>	<p>Duración de la enfermedad de $4,8 \pm 4,7$ años.</p> <p>En 46% manifestaciones oculares con ojo seco (24%), retinopatía (24%), disminución de la agudeza visual 17%, enrojecimiento, cefalea ocular y glaucoma en el 6%, visión borrosa 7% y catarata en 3 %</p> <p>Las manchas algodonosas fueron el hallazgo anormal más común en la retina, seguidas de vasculitis, vasos sanguíneos atenuados, papiledema y palidez del disco óptico.</p> <p>Los pacientes con LEG con afección ocular, especialmente retinopatía, tenían niveles significativamente más altos de anticuerpos anticardiolipina (ACL)</p>	Moderado	12

					<p>IgM, anticoagulante lúpico (LAC), duración de la enfermedad y SLEDAI en comparación a los que no ($p = .039$, $p = .04$, $p = .02$ y $p = .026$ respectivamente).</p> <p>Los pacientes con LES con actividad severa tenían más afectación retiniana (35%) que los de actividad moderada (14,8%) y leve (14%) ($p = 0,04$).</p>		
7	Asano et al	2017	ECCA	<p>Objetivo: Evaluar la función de BHE entre subconjuntos de NPSLE usando el coeficiente de alfa-2-macroglobulina, así como su relación con los niveles de IL6, C3 y Q C3 en LCR.</p> <p>56 pacientes con LEG de los cuales 48 NPSLE (30 estado confusional agudo y 18 psicosis/trastorno del ánimo/disfunción cognitiva)</p>	<p>C3 correlacionó significativamente con Q α2MG en pacientes con NPSLE ($p < 0,001$). Subconjuntos NPSLE: Q C3 correlacionó significativamente con Q α2MG en NPSLE difuso ($p = 0,003$). no correlación significativa entre Q C3 y Q α2MG en NPSLE focal ($p = 0,135$). No diferencia significativa en el valor del índice C3 entre NPSLE y no NPSLE, o entre subconjuntos de NPSLE.</p>	Moderado	10
8	Bawazir	2021	Observacional, retrospectivo	<p>Objetivo: describir los hallazgos en RMN de pacientes con NPSLE.</p> <p>Se incluyeron 49 pacientes con edad media de 35 años, con duración promedio de la enfermedad entre 6 y 9 años.</p>	<p>El 51% tuvo hallazgos anormales, más comúnmente cambios en sustancia blanca en 42.9%, realce al contraste en 36.7% y pérdida leve de volumen en 16.3%.</p> <p>42,9% tenían un nivel de C3 bajo y 71,4% C4 bajo.</p>	Moderado	10

					C3 y C4 no tienen una relación estadísticamente significativa con la lesión de sustancia blanca p = 0,657.		
9	Pröbstel et al	2018	Observacional, retrospectivo, piloto.	<p>Objetivo: Determinar la frecuencia y especificidad de Ac dirigidos a SNC en una cohorte de pacientes con LEG.</p> <p>Incluyo 174 pacientes en un estudio transversal y 102 en uno longitudinal.</p> <p>Medición de Ac contra 12 antígenos neuronales (MOG, NF186, AQP4, NMDAR-NR1, AMPA ½, GABABR1/2, GAD65, GlyR, CASPR2, LGI1, mGluR5 y DPPX), mediante ensayo basado en células y correlacionados con clínica.</p>	<p>El 13,2 % tenían Ac anti MOG (n = 14), NF186 (n = 6), GAD65 (n = 2), AQP4 y GlyR (n = 1).</p> <p>Anti-MOG se encontraron con mayor frecuencia en la cohorte.</p> <p>Nueve pacientes tenían Ac sin síntomas neurológicos.</p>	Moderada	14
10	Yang et al	2017	Observacional retrospectivo	<p>Objetivo: Determinar los niveles séricos de Ac anti-NR2A en un grupo de pacientes con LEG y la correlación entre la presencia de Ac específicos de NR2A y trastornos convulsivos.</p> <p>Incluyeron 107 pacientes con LEG</p>	<p>Los niveles de Ac anti-NR2A fueron significativamente más altos en los pacientes con NPSLE, en comparación con los pacientes sin NPSLE y los controles.</p> <p>Los niveles en pacientes con trastornos convulsivos eran más altos que en aquellos con disfunción cognitiva y otros síntomas del</p>	Moderada	10

				<p>y 43 controles. 73 con enfermedad activa.</p> <p>Los niveles de NMDA se determinaron por ELISA.</p>	<p>SNC, sin embargo, sin significancia.</p> <p>El aumento de los niveles séricos de anticuerpos anti-NR2A se correlacionó con el anticuerpo anti-DNAc y SLEDAI, así como con los niveles de complemento.</p>		
11	Hu et al.	2015	ECCA	<p>Objetivo: determinar los Ac asociados a NPSLE utilizando una micromatriz de proteoma humano</p> <p>Incluyeron 29 muestras de LCR de 12 pacientes con NPSLE y LEG no NPSLE y 10 controles.</p>	<p>Se identificaron 137 autoantígenos asociados en NPSLE.</p> <p>Las tasas de 4 autoanticuerpos en muestras de LCR fueron significativamente diferentes entre los grupos de LEG (NPSLE y no NPSLE) y control: proteína antiribosómica RPLP0, anti-RPLP1, anti-RPLP2 y anti-TROVE2 (también conocida como anti-Ro/SS-A). La tasa positiva de anti-SS-A asociada con NPSLE fue más alta que la de no NPSLE (31,11 % vs. 10,71 %; P = 0,045).</p> <p>Un análisis posterior mostró que anti-SS-A en LCR estaba relacionado con síndromes neuropsiquiátricos del sistema nervioso central en LEG (p = 0,009).</p>	Moderado	14
12	Cohen et al	2016	ECCA	<p>Objetivo: comparar la histopatología postmortem en relación con los síndromes clínicos de NPSLE y el depósito de complemento en</p>	<p>La vasculopatía difusa, el microinfarto, el macroinfarto, la vasculitis y los microtrombos ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes NPSLE que en</p>	Moderada	14

				<p>cerebros de pacientes y controles.</p> <p>Se incluyo tejido cerebral de 16 pacientes NPSLE, 18 LEG no NPSLE y 24 controles de pacientes finados por eventos cardiacos.</p>	<p>LEG y estuvieron ausentes en los controles.</p> <p>Se encontró vasculopatía focal tanto en pacientes con LEG como en controles.</p> <p>El depósito de complemento se asoció fuertemente a LEG con o sin NPSLE, pero no con los controles (P<0,001).</p> <p>Los microtrombos se encontraron únicamente en NPSLE y se asociaron con depósitos C4d y C5b-9 (P <0,05)</p>		
13	Zimmermann et al	2016	ECCA	<p>Objetivo: Determinar si la afección de LEG al volumen de materia blanca subcortical , materia gris profunda y espesor cortical, difieren entre los grupos de pacientes con NPSLE y no NPSLE.</p> <p>Incluyó 67 pacientes divididos en 3 grupos psiquiátrico, neurológico y no NPSLE.</p> <p>Se realizo RMN de 1.5T con medidas volumétricas y espesor cortical.</p>	<p>El grupo NPSLE presentó adelgazamiento de las áreas corticales predominantemente en parietal y frontal(p= 0,05) y no NPSLE (predominantemente en parietal y occipital) (P 0.05).</p>	Alta	16

14	Arinuma et al.	2014	Observacional retrospectivo.	<p>Objetivo: Comparar Ac y citocinas en LCR con hallazgos de RMN de pacientes con NPSLE.</p> <p>Incluyeron 53 pacientes</p>	<p>El 47,2% tuvieron hallazgos anormales en la RMN.</p> <p>Las anomalías de la RM no se correlacionaron con la edad de inicio del NPSLE pero si con una mayor duración de la enfermedad de LEG (p = 0,0009).</p> <p>Las anomalías de la resonancia magnética no se asociaron significativamente con los Ac séricos.</p> <p>Sin embargo, hubo elevaciones significativas del nivel de proteínas en LCR (p=0,0106) y del nivel de IL6 del LCR (p=0,0225) en pacientes con hallazgos anormales en la resonancia magnética.</p> <p>Los hallazgos de la resonancia magnética mejoraron después del tratamiento en 10 de 17 pacientes para los que se disponía de estudios de seguimiento.</p>	Moderada	10
15	Li et al.	2020	Observacional retrospectivo	<p>Objetivo: analizar el uso potencial de la espectroscopía multivoxel para diagnosticar NPSLE con la ayuda de un sistema de aprendizaje amplio de máquina de vector de soporte (BL-SVM).</p>	<p>El área bajo la curva característica operativa (AUC) del receptor, la sensibilidad y la especificidad de nuestro BL-SVM para predecir NPSLE fueron del 95 %, 95,8 % y 93 %, respectivamente, mediante validación cruzada triple.</p>	Moderada	10

				Incluyeron 23 pacientes confirmados y 16 controles, a los que se les realizó una secuencia de RMN de 3T con multivoxel 1H-MRS			
16	Magro-Checa et al	2016	ECCA	<p>Objetivo: analizar los niveles séricos de anti-C1q, C1q inmunocomplejos circulantes (CIC), activación del complemento y componentes del complemento en pacientes con LEG durante el primer evento de NPSLE y definir la asociación entre estos, las características clínicas y de laboratorio.</p> <p>Se incluyeron 280 pacientes. La actividad de la enfermedad se midió mediante (SLEDAI-2K) y los diagnósticos de NP se clasificaron de acuerdo con las definiciones de casos de NPSLE del ACR de 1999.</p> <p>Se midieron en suero los niveles de anti-C1q y C1q CIC, CH50 y AP50 y C1q, C3, C4.</p>	<p>En pacientes con NPSLE los Ac anti-C1q fueron significativamente más altos y CH50, AP50 y C3 fueron más bajos en comparación con LEG no NPSLE.</p> <p>C3 y AP50 se asociaron de forma independiente con NPSLE difuso</p> <p>La psicosis y la disfunción cognitiva mostraron valores significativamente más bajos de la capacidad de activación del complemento y todos los componentes del complemento.</p>	Alta	16
17	Bai et al	2016	Observacional, transversal.	<p>Objetivo: Determinar la prevalencia de depresión y ansiedad en</p>	<p>Los trastornos depresivos y de ansiedad eran comunes en pacientes con LEG: 68,8 % con datos de</p>	Moderada	10

				<p>pacientes con LEG no NPSLE y comprender la relación entre los trastornos emocionales, los síntomas, los autoanticuerpos, la actividad de la enfermedad y los tratamientos en LEG.</p> <p>Se incluyeron 176 pacientes sin NPSLE con imágenes cerebrales normales y sin antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica.</p>	<p>depresión, y 8 % cumplían criterios diagnósticos de depresión. 57,4% se encontraban en estado de ansiedad y 11,9%) podían ser diagnosticados de ansiedad.</p> <p>La depresión se asoció con la actividad de la enfermedad y la ansiedad se asoció con el anticuerpo anti-PO, mientras que ambos se asociaron con proteinuria.</p>		
18	Inglese et al	2021	Cohorte prospectivo	<p>Objetivo: Comparar los volúmenes cerebrales de pacientes con NPSLE y pacientes con LEG no NPSLE. Dentro de los pacientes con NPSLE, examinar las diferencias entre dos fenotipos: isquémico e inflamatorio.</p> <p>Incluyeron 38 pacientes NPSLE (26 inflamatorios y 12 isquémicos) y 117 pacientes no NPSLE. Todos los pacientes se sometieron a una RMN 3-T</p>	<p>Los pacientes inflamatorios mostraron un menor volumen cerebral total ($p = 0,014$) y de materia blanca ($p = 0,020$) en comparación con los pacientes no NPSLE. Los pacientes inflamatorios con mostraron menor volumen de materia blanca ($p = 0,020$) y volumen cerebral total ($p = 0,038$) en comparación con los pacientes isquémicos.</p>	Moderado	13

19	Duarte-García et al.	2018	Cohorte	<p>Objetivo: Determinar si la disfunción cognitiva en pacientes con LEG deriva de un proceso inflamatorio con actividad continua de la enfermedad y aumento de los niveles de autoanticuerpos y moléculas inflamatorias en suero y LCR.</p> <p>Incluyeron 100 pacientes con LEG, el seguimiento se realizó cada 3±6 meses con evaluación de las características del lupus, comorbilidades y tratamiento. Después de un seguimiento promedio de seis años, se realizó una evaluación transversal de la función cognitiva con pruebas estandarizadas, y en un subgrupo de pacientes se midió un perfil extendido de autoanticuerpos, citocinas y quimiocinas en suero y LCR.</p>	<p>Duración del lupus de 5,3 ± 3,7 meses. Se diagnosticó disfunción cognitiva moderada/grave en 16 pacientes (tenían menor escolaridad (P = 0,006), mayor índice de masa corporal (P = 0,03), anticuerpos anticardiolipina IgG positivos (P = 0,009), y una mediana más alta de síndromes NPSLE concomitantes (P = 0,04) en comparación con aquellos con cognición normal.</p> <p>La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, otros autoanticuerpos, tratamiento de actividad lúpica e incidencia de eventos críticos no fue diferente.</p>	Moderado	14
20	Liu et al.	2015	ECCA	<p>Objetivo: Examinar la utilidad de las mediciones por tomografía de coherencia óptica de dominio</p>	<p>Los pacientes con NPSLE no se diferenciaron significativamente de los pacientes con LEG no NPSLE en cuanto al</p>	Moderada	9

				<p>espectral (SD-OCT) como biomarcador para NPSLE.</p> <p>Se realizaron exploraciones de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y de la mácula mediante SD-OCT en 15 pacientes con NPSLE, 16 pacientes con LEG no NPSLE y 16 controles.</p>	<p> grosor de la retina o volumen macular.</p> <p>Los pacientes con LEG mostraron un adelgazamiento macular y RNFL significativo en comparación con los controles.</p>		
21	Al-Obaidi et al.	2016	Observacional, retrospectivo.	<p>Objetivo: describir las anomalías en RMN en niños con NPSLE.</p> <p>Se revisaron las imágenes de RM del primer episodio de NPSLE activo. Todos los pacientes cumplieron con las definiciones de caso ACR de 1999 para síndromes NPSLE. Se reportan las manifestaciones neuropsiquiátricas que presenta, los hallazgos inmunológicos y el tratamiento.</p>	<p>Los síntomas clínicos de presentación incluyeron: cefalea (85,1 %), trastorno del estado de ánimo/depresión (62,9 %), convulsiones (22,2 %), psicosis aguda (18,5 %), disfunción cognitiva (14,8 %), trastorno del movimiento (14,8 %), estado confusional (14,8 %), meningitis aséptica (7,4 %), síndrome desmielinizante (3,7 %), mielopatía (3,7 %), disautonomía (3,7 %) y neuropatía craneal (3,7 %).</p> <p>Los principales hallazgos de la RM fueron: (1) ausencia de anomalías en la RM a pesar de los signos y síntomas de NPSLE activo (59 %); (2) infarto del territorio de la arteria basilar (3 %); (3) hiperintensidades focales de la sustancia blanca en imágenes ponderadas en T2 (33</p>	Moderada	10

					<p>); (4) lesiones de sustancia gris cortical (3 %); y (5) atrofia cerebral (18,5 %).</p> <p>La presencia de trastorno de ansiedad estuvo fuertemente asociado con hallazgos anormales en la resonancia magnética (p = 0,008).</p>		
22	Liu et al	2020	ECCA	<p>Objetivo: explorar los cambios estructurales del hipocampo y sus posibles asociaciones con las características clínicas, estado emocional y los tratamientos en pacientes con LEG no NPSLE.</p> <p>Se incluyeron 85 pacientes con RMN normales y 77 controles.</p> <p>Todos se sometieron a RMN volumétrica estándar de alta resolución. El volumen del hipocampo bilateral (HIPV) y la densidad del hipocampo (HIPD) se calcularon, respectivamente</p>	<p>El volumen hipocampal (HIPV) bilateral y la densidad hipocampal (HIPD) del grupo de pacientes con LEG fueron significativamente menores que los del grupo control.</p> <p>El índice de actividad SLEDAI se correlacionó negativamente con el HIPV bilateral</p> <p>La cantidad de proteína en orina se correlacionó negativamente con el HIPV bilateral y el HIPD. Conclusión: la atrofia hipocampal temprana podría ocurrir antes de las manifestaciones neuropsiquiátricas y podría estar asociada con la actividad de la enfermedad LES y daños en los órganos.</p>	Moderada	10
23	Fragoso-Loyo et al.	2014	ECCA	<p>Objetivo: Definir los perfiles de citocinas y quimiocinas en LCR de pacientes con cefalea como NPSLE.</p>	<p>Los pacientes con cefalea tenían valores elevados en el LCR en las siguientes moléculas en comparación con pacientes sin NPSLE y con enfermedades no autoinmunes,</p>	Moderada	10

				<p>Se incluyeron siete pacientes evaluados en la hospitalización y 6 meses después y se obtuvo una muestra de LCR.</p> <p>Como controles, se estudió LCR de 27 pacientes con otros síndromes NPSLE, 16 pacientes con LES no NPSLE y 25 pacientes con enfermedades no autoinmunes.</p> <p>Se midieron citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-α e IFN-γ) y quimiocinas IL-8, monocina inducida por IFN-γ (MIG) y proteína 10 inducida por IFN-γ (IP-10).</p>	<p>respectivamente: IL-6 (208,5, 3,0, 3,0 pg/ml, P<0,004 y P<0,001), IL-8 (406,6, 30,0, 19,7 pg/ml, P<0,05 y P<0,004), IP-10 (4673, 329,7, 113,6 pg/ml, P = 0,02 y P<0,002), RANTES (7,5, 2,5, 2,2 pg/ ml, P<0,003 para ambos) y MIG (944,7, 11,4, 3,5 pg/ml, P = 0,02 y P = 0,001).</p> <p>No se observó una diferencia clara entre los pacientes con dolor de cabeza y otros NPSLE.</p>		
24	Hawro et al	2015	ECCA	<p>Objetivo: evaluar en pacientes con NPSLE y no NPSLE la presencia de anti-β2GPI, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico y evaluar su asociación con trastornos NPSLE.</p> <p>57 pacientes con LES fueron evaluados dos veces, para determinar la positividad persistente.</p>	<p>La cefalea fue la manifestación más prevalente del NPSLE (39 %), seguidas de la enfermedad cerebrovascular (ECV) (23 %), los trastornos depresivos (19,0 %) y las convulsiones (14 %).</p> <p>En el 65% de los pacientes las manifestaciones neuropsiquiátricas precedieron al diagnóstico de LES.</p> <p>Los perfiles de Ac antifosfolípidos de pacientes con NPSLE y</p>	Moderada	11

					<p>pacientes sin NPSLE fueron similares.</p> <p>Las cefaleas y el ictus isquémico se asociaron de forma independiente con anti-β2GPI-IgM (OR=5,6; $p<0,05$), y las convulsiones se vincularon con anti-β2GPI-IgG (OR=11,3; $p=0,01$).</p>		
25	Kakati et al	2017	Observacional prospectivo	<p>Objetivo: investigar el patrón de afección neurológica en LEG y su relación con la actividad de la enfermedad.</p> <p>Se evaluaron 52 pacientes 36.54% con afección a sistema nervioso.</p>	<p>El deterioro cognitivo fue la manifestación más frecuente, en 57,89% seguido del trastorno convulsivo en 42,1%, neuropatía periférica en 42,1%, estado confusional agudo en 31,57% y cefalea y depresión en 26,31%.</p> <p>Se encontró una diferencia significativa en el índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) entre los pacientes con NPSLE y aquellos no NPSLE (32.42 ± 16.34 vs 17.3 ± 10.6).</p>	Moderada	12
26	Giani et al	2021	Cohorte prospectivo	<p>Objetivo: Evaluar las características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con LEG con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas.</p> <p>Se incluyeron 428 pacientes, 25% con NPSLE.</p>	<p>Los síntomas mas comunes en NPSLE incluyo cefalea (78,5%), trastornos del estado de ánimo (48,6%), deterioro cognitivo (42%), ansiedad (23,3%), convulsiones (19,6%), trastornos del movimiento (17,7%) y enfermedad cerebrovascular (14,9%).</p>	Moderada	13

					Los pacientes con NPSLE exhibieron con mayor frecuencia trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) ($p = 0,04$), niveles más altos de proteína C reactiva ($p = 0,01$), puntaje pBILAG global más alto en la primera visita ($p < 0,001$) y SLICC más alto.		
27	Hajighaemi et al.		Observacional, multicéntrico	<p>Objetivo: estudiar las características clínicas y demográficas de los pacientes con NPSLE en una población iraní.</p> <p>556 pacientes con LES, 121 (21,7%) diagnosticados como NPSLE.</p>	<p>Las manifestaciones más frecuentes del NPSLE fueron cefalea (38,8 %), enfermedad cerebrovascular (ECV) (38,8 %) y convulsiones (26,4 %).</p> <p>Treinta y nueve pacientes tienen trastornos psiquiátricos. Entre ellos 26,4% tienen períodos de psicosis y se encontró trastorno del estado de ánimo en 6 pacientes (5%).</p>	Moderada	10
28	Gegenava et al	2019	Cohorte retrospectiva	<p>Objetivo: evaluar el desempeño de los criterios ACR-EULAR en una cohorte de pacientes con NPSLE.</p> <p>Se incluyeron 360 pacientes, edad media 43 años, 86% mujeres.</p>	<p>Los criterios ACR-EULAR mostraron una sensibilidad del 87 % (95 % IC 83 % a 91 %), una especificidad del 74 % (95 % IC 62 % a 84%) y una precisión del 85% (95% IC 81% a 89%).</p> <p>Los criterios SLICC de 2012 tuvieron una sensibilidad del 85 % (IC del 95 %, 80 % a 89 %), una especificidad del 76 % (IC del 95 %, 64 % a 85 %) y una precisión del 83 % (IC del 95 %, 79 % a 87 %). %).</p> <p>Los criterios ACR de 1997 tenían una</p>	Moderado	10

					sensibilidad del 89 % (IC del 95 %, del 85 % al 92 %), una especificidad del 89 % (IC del 95 %, del 80 % al 96 %) y una precisión del 89 % (IC del 95 %, del 85 % al 92 %).		
29	Hanly et al	2019	Cohorte prospectiva	<p>Objetivo: determinar la frecuencia, características clínicas, asociaciones y los resultados en diferentes tipos de enfermedad del sistema nervioso periférico (SNP).</p> <p>1.827 pacientes con LEG.</p>	<p>Duración de la enfermedad de $5,6 \pm 4,2$ meses.</p> <p>Hubo eventos en SNP en 7,6% pacientes. Los eventos predominantes fueron neuropatía periférica (41,0%), mononeuropatía (27,3%) y neuropatía craneal (24,2%) y la mayoría se atribuyeron al LEG.</p>	Moderada	11
30	Zervides et al.	2022	ECCA	<p>Objetivo: determinar si las concentraciones de neurofilamentos de cadena ligera (Nfl) en plasma y LCR reflejan daño neuronal en LEG.</p> <p>72 pacientes ambulatorios consecutivos con LEG y 26 controles, todas mujeres, menores de 55 años, se sometieron a RMN y pruebas neurocognitivas.</p>	<p>Las concentraciones de NfL en plasma y LCR se correlacionaron fuertemente ($r = 0,72$, $p < 0,001$).</p> <p>Los pacientes con NPSLE y sin NPSLE en todos los modelos de atribución tenían concentraciones plasmáticas de NfL más altas en comparación con los controles; modelo SLICC A: NPSLE (0,87 (0,13), $p = 0,003$), no NPSLE (0,83 (0,18), $p = 0,005$); modelo SLICC B: NPSLE (0,87 (0,14), $p = 0,001$), no NPSLE (0,83 (0,18), $p = 0,008$); modelo ACR: NPSLE (0,86 (0,16), $p < 0,001$), no NPSLE (0,81 (0,17), $p = 0,044$)).</p> <p>Las concentraciones de NfL en plasma y LCR no</p>	Alta	16

					<p>difirieron entre pacientes con NPSLE y sin NPSLE.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas más altas de NFL se asociaron con un rendimiento cognitivo más bajo en los dominios de atención simple, velocidad psicomotora y memoria verbal.</p>		
31	Pomme et al.	2017	ECCA	<p>Objetivo: investigar la asociación entre los Ac y la participación neuropsiquiátrica en pacientes con LEG</p> <p>Se usó una matriz de proteínas multiplexadas para 94 antígenos, compararon los perfiles de auto Ac en suero de 69 pacientes con NPSLE, 203 LEG no NPSLE y 51 controles.</p> <p>Se compararon los perfiles de pacientes con NPSLE con afectación clínica inflamatoria (n = 38) e isquémica (n = 31) del NP.</p>	<p>En total, 75 auto Ac IgG y 47 IgM se asociaron con pacientes con LES en comparación con controles sanos.</p> <p>Comparando NPSLE con no NPSLE y sueros de control sanos, 9 IgG (amiloide, cardiolipina, glicoproteína 2, glicoproteína 210, heparina, heparán sulfato, histona H2A, proteína protrombina y vimentina) y 12 IgM (amiloide, cardiolipina, centrómero proteína A, colágeno II, histonas H2A y H2B, heparán sulfato, heparina, mitocondrial 2, nuclear Mi-2, nucleoporina 62 y vimentina) autoAbs estaban presentes en niveles significativamente diferentes en NPSLE.</p> <p>La combinación de auto Ac IgG contra heparán sulfato, histona H2B y vimentina pudo diferenciar NPSLE de no NPSLE (área bajo la curva 0,845, IC 99,97%:</p>	Alta	16

					0,756, 0,933; P<0,0001).		
32	Hanly et al.	2018	Cohorte prospectiva	<p>Objetivo: determinar la frecuencia, atribución, asociaciones clínicas y de autoanticuerpos con la psicosis lúpica</p> <p>Se evaluaron 1826 pacientes anualmente para los 19 síndromes de NPSLE.</p>	<p>Duración media de la enfermedad fue de 5,6 ± 4,2 meses y el período de seguimiento medio ± DE fue de 7,4 ± 4,5 años.</p> <p>Hubo 31 eventos psicóticos en 28 de 1826 pacientes (1,53 %) y la mayoría de los pacientes tuvo un solo evento (26 de 28 [93 %]). En la mayoría de los pacientes la psicosis se atribuyó al LEG, generalmente en el año anterior o dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico de LEG.</p>	MODERADA	13
33	Wang et al	2016	Observacional retrospectivo.	<p>Objetivo: investigar la asociación entre las características clínicas e inmunológicas con anomalías en la resonancia magnética en pacientes mujeres con NPSLE, para detectar el valor de la resonancia magnética convencional en NPSLE.</p> <p>59 pacientes con NPSLE con exámenes de resonancia magnética.</p> <p>Todos los pacientes fueron clasificados</p>	<p>36 pacientes con NPSLE (61%) mostraron una variedad de anomalías en la resonancia magnética.</p> <p>Hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones SLEDAI (P < 0,001), incidencia de trastornos neurológicos (P = 0,001), niveles de proteinuria de 24 h (P = 0,001) e inmunoglobulina M (P = 0,004), e incidencia de estado confusional agudo (P = 0,002), enfermedad cerebrovascular (P = 0,004) y trastorno convulsivo (P = 0,028) entre los grupos normales y anormales</p>	Moderada	10

				<p>según las anomalías de la resonancia magnética.</p> <p>Tanto las características clínicas como las inmunológicas se compararon entre los grupos normales y anormales de resonancia magnética</p>	<p>de resonancia magnética.</p> <p>En el grupo anormal de MRI, las puntuaciones SLEDAI, atrofia cerebral, compromiso de la corteza y difusión restringida (RD) fueron mucho más altas que en el grupo normal de MRI ($P < 0,001$, $P = 0,002$, $P = 0,038$, respectivamente). Correlaciones positivas estadísticamente significativas entre el trastorno convulsivo y la afectación de la corteza (odds ratio [OR] = 14,90; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,50–151,70; $P = 0,023$) y la enfermedad cerebrovascular y la afectación infratentorial (OR = 10,00; IC del 95 %, 1,70–60,00; $P = 0,012$).</p>		
34	Bortoluzzi et al.	2017	Cohorte retrospectivo	<p>Objetivo: Validar el algoritmo italiano de atribución de eventos neuropsiquiátricos a LEG.</p> <p>Se incluyeron 243 pacientes con LEG de tres clínicas de lupus, con uno o más eventos de neuropsiquiátricos.</p> <p>El algoritmo considera 4 ítems ponderados para cada evento: (1) tiempo de inicio del evento; (2) tipo de evento (mayor</p>	<p>Total de 336 eventos. 285 (84,8%) involucraron SNC y 51 (15,2%) el SNP.</p> <p>La puntuación de atribución para el primer evento de NP mostró una buena precisión (IC del 95%: 0,849 a 0,937) mediante resultados dicotómicos para NPSLE (relacionado versus incierto/no relacionado).</p> <p>El mejor punto de corte único para optimizar la clasificación de un primer evento</p>	Alta	18

				o menor), (3) factores no relacionados con el LEG concurrentes; (4) factores favorables.	relacionado con NPSLE fue ≥ 7 (sensibilidad 87,9 %, especificidad 82,6 %).		
35	Magro-Checa et al.	2017	Cohorte	<p>Objetivo: Determinar la contribución de la reevaluación en el proceso de atribución de eventos neuropsiquiátricos (NP) al LES u otras etiologías.</p> <p>Se evaluaron 304 pacientes consecutivos con LEG que presentaron eventos de NP.</p>	<p>Después de la reevaluación, la atribución al LES fue discordante en 64 (13,8%) eventos de NP en comparación con la primera visita.</p> <p>El 14,5% de los eventos de NP previamente atribuidos a LEG se reclasificaron como no NPSLE.</p> <p>El 86,4% de estos pacientes se inició tratamiento inmunosupresor tras la primera visita.</p>	Alta	16
36	Monahan et al	2021	Observacional retrospectivo.	<p>Objetivo: Comparar la función cognitiva entre pacientes con diferentes fenotipos de NPSLE y evaluar su asociación con los volúmenes de hiperintensidades en sustancia blanca (WMH).</p> <p>(n=151; 42±13 años, 91% mujeres).</p>	<p>La función cognitiva global se vio afectada en el 5 %, el aprendizaje y la memoria en el 46 %, la función ejecutiva y la atención compleja (EFCA) en el 39 % y la velocidad psicomotora (PS) en el 46 % de todos los pacientes.</p> <p>Los pacientes con NPSLE inflamatorio mostraron el mayor deterioro cognitivo en todos los dominios ($p \leq 0,05$).</p> <p>Un mayor volumen de WMH se asoció con una PS más baja en el grupo total (B: -0,14 (IC del 95 %: -0,32 a -0,02)); especialmente en</p>	Alta	15

					<p>NPSLE inflamatorio (B: -0,36 (IC del 95 %: -0,60 a -0,12).</p> <p>En el grupo total, un volumen cerebral total y un volumen de materia gris más bajos se asociaron con un funcionamiento cognitivo más bajo en todos los dominios.</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

Tabla 4. Criterios Prisma Artículos de revisión.

N°	Autores	Año	Tipo de estudio	Descripción del estudio	Resultados	RR/OR	PRISMA
1	Meier et al.	2021	Revisión sistemática.	Se realizó una búsqueda sistemática entre enero de 1999 y enero de 2020, se incluyeron estudios prospectivos y transversales centrados en NPSLE. Se identificaron 530 estudios, se incluyeron 22 en el análisis.	Frecuencia media de NPSLE entre 10.6%- 96.4% Eventos severos incluyeron: eventos cerebrovasculares 7.1%, epilepsia 5.3% y psicosis 6.5%. Se encontró una relación lineal entre el tiempo de evolución de LEG y la incidencia acumulativa de NPSLE.	NA	20
2	Monahan RC et al	2020	Serie de casos y Revisión sistemática	Serie de casos de pacientes con LEG y mielitis transversa (MT) con RM normal, además de una revisión sistemática de pacientes con LEG y mielitis transversa que tuvieran abordaje con RM, entre 2007 a abril 2020. Se incluyeron 146 artículos (131 reportes de caso y 15 estudios observacionales).	Se identificaron 12 pacientes con diagnóstico clínico de mielitis transversa, 4 de los cuales tenían RM normal y peor pronóstico. En la revisión sistemática se identificó un total de 427 pacientes con LEG y MT de los cuales el 1% tenía RM normal.	NA	14
3	Zhang et al.	2020	Revisión sistemática	Revisión sistemática de reportes de casos de NPSLE publicados entre 1994 a 2018 Se utilizaron las bases Wanfang daya y China National Knowledge Internet.	Se obtuvo un total de 408 pacientes, 91.2% con afección a SNC y 8.8% a SNP. 5 signos (manifestaciones, actividad de la enfermedad, anticuerpos, trombosis y lesiones dérmicas), mostraron valores predictivos positivos y negativos mayores al 70% Síndromes de NPSLE encontrados: disfunción cognitiva 42.1%, delirium 16.8%, EVC 12.3%, trastornos del ánimo 10.8%, crisis epilépticas 8.9%, ansiedad 6.7%, psicosis 6.5%, trastornos del movimiento 2.3%, alteraciones de SNP 8.8%	NA	12

4	Choi et al.	2020	Meta-análisis	<p>Metaanálisis: asociación entre Ac anti-P ribosomal (RibP) en pacientes adultos con manifestaciones de NPSLE.</p> <p>Se utilizaron las bases Pubmed, EMBASE y Web of Science, publicados en ingles hasta abril de 2019.</p>	<p>Se incluyeron 62 estudios observacionales.</p> <p>Cuando se estratifico por fenotipo clínico, el involucro de SNC, depresión y psicosis se asociaron con anti-RibP.</p>	<p>Manifestaciones de NPSLE, IC 95%: SNC 18 estudios OR 1.95, Depresión 12 estudios OR 3.03, Psicosis 14 estudios OR 3.08, NPSLE con manifestaciones combinadas 60 estudios OR 1.95</p>	21
5	Lindblom et al.	2022	Revisión sistemática	<p>Revisión sistemática de los biomarcadores de laboratorio para diagnóstico, monitoreo y pronostico en pacientes adultos con NPSLE</p> <p>Se incluyeron estudios publicados entre enero 2012 y enero 2022</p>	<p>Los biomarcadores diagnósticos que mostraron una capacidad de discriminación satisfactoria entre NPSLE y controles fueron IL-6, miR-23a, miR-155 Y en LCR α-klotho.</p> <p>Hubo una correlación moderada con INF-α y NSE. IL-8, IL13 y GCSF en LCR mostraron alta sensibilidad, pero pobre especificidad como predictores de la respuesta a la terapia.</p>	NA	20
6	Carrión-Barberá et al.	2021	Revisión sistemática	<p>Revisión sistemática de 1966 a diciembre 2020, incluyendo estudios de intervención y observacionales sobre involucro neuropsiquiátrico en pacientes con LEG</p>	<p>Los síndromes de NPSLE incluyeron cefalea lúpica con prevalencia de 58% a 10 años, aunque inespecífica.</p> <p>EVC en 3-20% con mortalidad mayor a 15%. Disfunción cognitiva leve a moderada con prevalencia de 14-95% y severa en 3-</p>	NA	11

					<p>5%. Epilepsia 15% mas prevalente que la población general, trastornos del movimiento 1-4% y delirium se asociaron a niveles de IL-6, índice de IgG, Ac anti-NR2 y anti-Sm en LCR.</p> <p>Ansiedad 37% y depresión con prevalencia mayor a 25%.</p> <p>Meningitis aséptica en 0.6%. Enfermedad desmielinizante en menos de 1%, Mielopatía en 1-2%, TVC en menos de 1%, PRES en menos de 1%, neuritis óptica en 1%, HIC idiopática en 1%.</p> <p>Neuropatía periférica en 1.5-14%, neuropatía craneal 1.7-2.4%, disautonomías en 6-93%, mononeuritis múltiple en 1.2% y Miastenia gravis 7.7%.</p>		
7	Sciascia et al.	2014	Revisión sistemática	<p>Revisión sistemática para identificar todos los anticuerpos potencialmente relacionados con NPSLE y sus 19 síndromes de acuerdo a los criterios ACR.</p> <p>Se incluyeron 42 artículos publicados entre 1999 a 2013.</p>	<p>19 estudios analizaban los anticuerpos antifosfolipidos, anti-P ribosomal y NMDAR.</p> <p>Se encontró que los anticuerpos antifosfolipidos especialmente el anticoagulante lúpico se asociaba a eventos de EVC en NPSEL mientras que los anticuerpos anti-P ribosomal se asocian a manifestaciones psiquiátricas particularmente psicosis.</p>	Na	19
8	Frittoli et al.	2020	Revisión sistemática	<p>Revisión sistemática de artículos publicados entre 2003-2019, sobre espectroscopia por RM de protones de SNC, en</p>	<p>La relación NAA/Cr fue significativamente bajo y Cho/Cr significativamente alto en múltiples regiones cerebrales en LEG. Los</p>	NA	19

				enfermedades reumáticas autoinmunes incluyendo LEG. Se incluyeron 26 artículos.	cambios metabólicos aun en pacientes sin evidencia clínica de afección a SNC sugieren inflamación subclínica.		
9	Santos et al	2021	Meta-análisis	revisión sistemática y metaanálisis de artículos publicados entre abril 1999 a marzo 2018 para conocer la prevalencia de los 19 síndromes de NPSLE propuestos por el ACR 1999. Se incluyeron 9 artículos.	En una población de 1463 pacientes con LEG, 29.9% presentaron 2.48 eventos de NPSLE/paciente. Resultados por síndrome: cefalea 52.2%, epilepsia 48.6%, trastornos cognitivos 32.9%, trastorno del estado de ánimo 28.3%, psicosis 22.7%, EVC 19.5%, delirium 15.7%, trastorno del movimiento 9.4%, ansiedad 7%, meningitis aséptica 5.1%, mono neuritis 4.9%, mielopatía 4.2%, síndrome desmielinizante 3.2%, neuropatía craneal 2.7%, polineuropatía 2.6%, Guillain barré 2.5%, disautonomía 1.9%, plexopatía 1.3%, miastenia gravis 1.3%	Prevalencia estimada con un IC 95%	21
10	Zabala et al.	2018	Meta-análisis	Artículos publicados entre abril 1999 y diciembre 2016 sobre el perfil del déficit cognitivo en NPSLE. Se analizaron 10 estudios con 10 variables neuropsicológicas	Mayor deterioro cognitivo entre los pacientes con NPSLE a comparación de pacientes LEG no NPSLE en coordinación visomotora, atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria visual, y fluidez fonética.	NA	17
11	Choi MY et al.	2020	Meta-análisis	Artículos publicados sobre la asociación de anti-RibP en LEG hasta abril de 2019. Se incluyeron 62 estudios observacionales que incluían mas de 6752 pacientes .	NPSLE en general se asoció significativamente, por síndromes, el involucro a SNC, depresión y psicosis continuaron asociadas a Ac anti-RibP.	OR combinado 1,95 (IC 95%: 1,52-2,50). Psicosis OR 3.08, depresión OR 3.03	20
12	Silvagni et al.	2022	Revisión sistemática	Objetivo: identificar los instrumentos de medición de resultados y los dominios	Las áreas centrales más comunes fueron 'manifestaciones/anomalía	NA	22

				<p>utilizados para evaluar NPSLE. artículos disponibles en inglés (1967–2020), listados en PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Library y la biblioteca de medidas de resultado EULAR.</p> <p>Los dominios e instrumentos de medición de resultados se caracterizaron de acuerdo con el filtro OMERACT 2.1, considerando áreas centrales (manifestaciones/anomalías, impacto en la vida, muerte/vida útil, sociedad/uso de recursos) y factores contextuales.</p> <p>Se incluyeron 83 estudios</p>	<p>s', que cubrían 10 dominios pertinentes a marcadores instrumentales y de laboratorio, índices y dimensión neuropsiquiátrica (campo cognitivo, neurológico y psiquiátrico), y 'impacto en la vida', que cubrían 7 dominios relacionados con la función física (de tanto la perspectiva del paciente como la del médico), el dolor y la calidad de vida.</p>		
13	Deijns	2020	Revisión sistemática	<p>Objetivo: establecer una conexión entre las características inmunológicas del LES y la morbilidad psiquiátrica atribuida al LES según los informes de la literatura.</p> <p>Se incluyeron 178 artículos.</p>	<p>Tanto la disfunción transitoria de BBB con el consiguiente acceso de anticuerpos al líquido cefalorraquídeo (LCR) como la síntesis intratecal de anticuerpos podrían ocurrir en el NPSLE psiquiátrico.</p> <p>Los anticuerpos anti-fosfolípidos, anti-NMDA y anti-ribP parecen mediar la disfunción neuronal dependiente de concentración. El interferón-α puede inducir la absorción microglial de las neuronas, el daño neuronal directo y la producción de citocinas y quimiocinas en NPSLE psiquiátrico. Varias citocinas, quimiocinas y metaloproteinasa-9 de la matriz pueden contribuir a la fisiopatología del NPSLE psiquiátrico al atraer y activar las células Th1 y las células B.</p>	NA	17

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática de la literatura se reafirma que los distintos síndromes neuropsiquiátricos propuestos por la clasificación del ACR en 1999 se presentan con frecuencias sumamente variables entre los diferentes estudios clínicos, revisiones y metaanálisis que se han publicado en los últimos 10 años e incluidos en esta revisión. Existiendo por lo general una relación lineal entre el tiempo de evolución de LEG y la incidencia acumulativa de NPSLE, siendo esta mayormente reportada a los 5 meses y a los 4.5 años tras el diagnóstico de LEG. Así mismo la mayoría de los artículos concuerdan en que para aquellos pacientes con manifestaciones sistémicas de la enfermedad, un mayor índice de actividad medido por SLEDAI suele correlacionar con la aparición de manifestaciones, sin embargo se debe tener en cuenta que las manifestaciones neuropsiquiátricas incluidas en este score (crisis epilépticas, psicosis, el llamado síndrome cerebral orgánico, alteraciones visuales, neuropatía, cefalea lúpica y EVC) otorgan 8 puntos por cada una por lo que de presentarse de forma aislada caerían dentro del rubro de actividad moderada, sin embargo consideramos que cualquier síndrome neurológico atribuible a la actividad de LEG debe considerarse y tratarse como actividad severa de la enfermedad de acuerdo al síndrome presentado e independientemente del puntaje total por SLEDAI.

De acuerdo con los criterios de clasificación de 1999 del ACR se consideran 19 síndromes como manifestaciones de NPSLE divididos en afección de SNC o SNP. Sin embargo algunas de estas manifestaciones como la cefalea, delirium, trastornos del ánimo, ansiedad y depresión pueden considerarse inespecíficas de NPSLE ya que podrían ser el resultado de múltiples etiologías incluyendo reacciones adversas al tratamiento de LEG, por lo cual sugerimos que no sean consideradas una manifestación de lupus neuropsiquiátrico per sé en ausencia de otra manifestación a nivel de sistema nervioso propiamente atribuida a LEG; de igual manera es necesario determinar si la afección neuropsiquiátrica es directamente una consecuencia de la actividad de LEG en todos los casos, es decir, NPSLE constituye un diagnóstico de exclusión.

Una vez determinado que una manifestación neuropsiquiátrica es secundaria a LEG, es preciso determinar si esta se trata de una afección a SNC o SNC, si es difusa, focal o multifocal, si fisiopatológicamente corresponde a un mecanismo inflamatorio o isquémico/vasculopático, y si se acompaña o no de manifestaciones sistémicas de actividad de lupus.

En relación con las manifestaciones poco específicas para NPSLE: consideramos que las alteraciones del estado de ánimo, depresión y ansiedad podrían ser consecuencia de múltiples factores del entorno del paciente, incluyendo el hecho de recibir el diagnóstico de LEG, y no ser necesariamente secundarias a un proceso inflamatorio encefalítico, por lo que recomendamos que en ausencia de otro dato neurológico sean tratadas de forma convencional por psiquiatría en conjunto con reumatología sin que sean un factor para decidir un tratamiento propio de enfermedad severa. Así mismo, la cefalea debe ser abordada como una cefalea

secundaria o cefalea de banderas rojas, especialmente en el contexto de un paciente con diagnóstico previo de LEG, a fin de descartar posibles causas que sean o no directamente consecuencia de la actividad de LEG como lo es la meningitis aséptica o vasculitis de SNC, desequilibrio hidro-metabólico secundario a afección sistémica de LEG, etc.; sin embargo una vez descartadas todas las posibles etiologías secundarias de la cefalea, sugerimos que esta puede ser considerada y tratada como una cefalea primaria al no ser posible atribuir una relación causa-efecto con la actividad de LEG. A pesar de que algunas publicaciones aquí revisadas sugieren que niveles elevados de IL6 podrían apoyar que la cefalea se deba a actividad de LEG, pero no existe un punto de corte establecido y su elevación es para fines diagnósticos inespecífica ya que podría sugerir actividad inflamatoria a cualquier nivel de la economía y no específicamente en SNC.

En cuanto las manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden ser atribuidas propiamente a actividad de LEG, de acuerdo con la revisión realizada se considera lo siguiente:

Sistema nervioso central:

- La meningitis aséptica debe considerarse secundaria a NPSLE en el contexto del paciente con LEG sin otra causa más probable de inflamación meníngea, por lo que es importante descartar causas neoplásicas y la inducida por fármacos, teniendo en cuenta que algunos tratamientos usados en LEG como los anticuerpos monoclonales pueden producir meningitis aséptica.
- El estado confusional agudo suele ser una manifestación común de alteraciones metabólicas, hidro-electrolíticas e incluso factores ambientales como la hospitalización per se, por lo que sugerimos no considerarlo una manifestación primaria de NPSLE hasta una vez investigadas, corregidas y/o descartadas otras posibles causas. Cuando el delirium es secundario a NPSLE el mecanismo suele ser principalmente inflamatorio, encefalitis y/o vasculitis de SNC. Sin embargo, en el caso de delirium secundario a desequilibrios hidroelectrolíticos derivados de otras afecciones orgánicas de LES, por ejemplo, en la nefritis lúpica, no se debe considerar el delirium como una manifestación de NPSLE dado que no se trata de un daño directo a SNC.
- La disfunción cognitiva debe ser evaluada para descartar todas las posibles causas antes de determinar que se trata de una manifestación propia de NPSLE, aunque de acuerdo con los estudios revisados podría estar involucrado cualquier dominio cognitivo, la mayoría concuerda en que la memoria visual, función ejecutiva y velocidad psicomotriz suelen ser más comúnmente afectadas, por lo que recomendamos realizar pruebas neuropsicológicas específicas. Se recomienda además correlacionar con otras manifestaciones neurológicas y estudios de imagen por resonancia magnética para documentar posibles causas vasculares y/o desmielinizantes, así como evidenciar pérdida de tejido cerebral por medio de volumetrías.

- La enfermedad cerebrovascular como manifestación de NPSLE debe ser considerada en pacientes con LEG sin otra causa más probable, especialmente aquellos con anticuerpos antifosfolípidos positivos o neuroimagen sugestiva de vasculitis de sistema nervioso central. Recomendamos realizar para su abordaje estudios de imagen al menos ecografía Doppler o angio-resonancia magnética, además de un perfil básico de anticuerpos anticardiolipinas, anti- β 2 glicoproteína y anticoagulante lúpico.
- El síndrome desmielinizante como manifestación de NPSLE constituye un reto diagnóstico, clínicamente se presenta más frecuentemente como espectro de neuro mielitis óptica o datos de focalización neurológica con lesiones inespecíficas de sustancia blanca subcortical, y menos frecuentemente como lesiones desmielinizantes aisladas en corteza o tallo cerebral, es importante descartar causas comunes de lesiones desmielinizantes como esclerosis múltiple, neuro mielitis óptica AQP4 positivo y MOGAD, así como otras enfermedades autoinmunes sistémicas utilizando los criterios característicos de cada una de estas, es por tanto un diagnóstico de descarte.
- Los trastornos del movimiento por LEG son secundarios a procesos inmunomediados vasculares y no vasculares, por tanto, pueden estar asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Las manifestaciones mas comunes incluyen corea, distonía, atetosis, mioclonías, parkinsonismo y hemi-balismo. Debe realizarse estudio de resonancia magnética para evidenciar lesiones desmielinizantes o vasculares que puedan explicar las manifestaciones clínicas.
- Las crisis epilépticas en el contexto de paciente con LEG se deben abordar como crisis de primera vez con estudio de resonancia magnética, video electroencefalograma y laboratorios generales que junto con la clínica ayuden a discernir procesos hidro-metabólicos que pudieran provocar las crisis, una vez descartadas otras causas de crisis provocadas debe considerarse la semiología de las crisis, de forma que deberá descartarse alteración estructural en el caso de las crisis de inicio focal que pudieran correlacionar con lesiones vasculares o desmielinizantes, o en las crisis de inicio generalizado con un proceso encefalítico inmunomediado.
- La psicosis en el contexto de un paciente con LEG debe discernir entre una manifestación propia de NPSLE (psicosis lúpica), psicosis secundaria a tratamiento de LEG (corticoesteroides, antimaláricos), o psicosis secundaria a otro trastorno metabólico/infeccioso concomitante. Se debe abordar cada posibilidad a fin de establecer una relación causal, por ejemplo, la psicosis asociada a uso de glucocorticoides usualmente ocurre con dosis mayores a 50mg/día de prednisona y en las primeras 2 a 6 semanas posteriores al aumento de dosis. La psicosis por cloroquina esta descrita como un efecto adverso infrecuente y suele presentarse con alucinaciones visuales y síntomas depresivos que pueden llegar a la ideación suicida. Los síntomas

psicóticos por NPSLE pueden ocurrir antes o de forma concomitante con otras manifestaciones sistémicas de LEG.

Sistema nervioso periférico:

- La polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda es considerada una manifestación rara de NPSLE, en ausencia de otras manifestaciones sistémicas de la actividad de LEG resulta difícil establecer una relación causal dado que en la mayoría de los casos de síndrome de Guillain barré no se logra identificar el trigger inmunológico, sin embargo en ausencia de otras causas como trastorno metabólico-electrolíticos, deficiencias vitamínicas, toxinas, infecciosas o compresivas y en presencia otras manifestaciones de LEG podría considerarse como manifestación de NPSLE. Algo parecido sucede en el caso de polineuropatías y plexopatías. En el caso de mono neuritis múltiple esta más frecuentemente tiene etiología autoinmune por lo que debe considerarse fuertemente en el contexto de paciente con LEG en ausencia de otra causa más probable.
- La miastenia gravis es per se una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos que frecuentemente puede coexistir con LEG sin ser una manifestación directa de NPSLE.
- Sistema nervioso autónomo: La disfunción autonómica cardiovascular o neuropatía autonómica cardiovascular es frecuente en LEG, e incluso pacientes sin síntomas disautonómicos pueden presentar disfunción parasimpática en pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares. Sin embargo, establecer una relación causal directa con LEG resulta difícil en ausencia de otras manifestaciones de NPSLE o sistémicas de LEG.

PROPUESTA DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NPSLE

Criterios mayores:

- a) Diagnóstico previo de lupus eritematoso generalizado
- b) Actividad moderada a severa de la enfermedad medida por SLEDAI
 - Moderada 6-12 puntos
 - Severa 13-20 puntos
- c) Presencia de al menos 1 de los siguientes síndromes neurológicos
 - Psicosis (ausencia de trastorno psiquiátrico previo, no asociarse a inicio o aumento de dosis de corticoesteroide en las 2 semanas previas. Apoya anti-P ribosomal en LCR) *
 - Enfermedad vascular cerebral (Evidencia por resonancia magnética de vasculitis, presencia de anticuerpos antifosfolípidos o exclusión de otra causa más probable preferente por ASCOD)
 - Espectro de neuro mielitis óptica (se considerarán como síntomas Core neuritis óptica o mielitis transversa, anticuerpos anti MOG y anti AQP4 negativos por ensayo basado en células o anti-AQP4 positivo + criterio b)
 - NORSE, estado epiléptico o crisis epilépticas no provocadas (en el caso de crisis de inicio focal buscar causa estructural atribuible a NPSLE)**
 - Encefalitis autoinmune (apoya: anti-NMDA positivo o anti-P ribosomal positivo en LCR)
 - Mono neuritis múltiple*/**/****
 - Meningitis aséptica (cultivos negativos, FilmArray negativo)***
 - Trastorno del movimiento (apoya: corea + anti NMDA positivo o lesión isquémica en núcleos de la base asociada a vasculitis o anticuerpos antifosfolípidos positivos)

Criterios menores:

- Disfunción cognitiva (corroborada por pruebas neuropsicológicas, excluir deterioro cognitivo leve asociado a depresión) *
- Polineuropatía, mononeuropatía, plexopatía y/o polirradiculoneuropatía*/**/****
- Síndrome desmielinizante (apoya presencia de lesiones inespecíficas de sustancia blanca por resonancia magnética) ****

Considerar NPSLE si existen dos criterios mayores que incluyan C, o si están presentes a+ b + un criterio menor.

*Se deben excluir otras causas probables: hidroelectrolíticas, metabólicas o infecciosas

** Corroborar por estudios de neurofisiología

*** Sin evidencia de otras posibles causas comunes: Síndrome de Sjögren primario, vasculitis ANCA, sarcoidosis, malignidad, amiloidosis).

**** No cumple criterios de esclerosis múltiple

NOTAS:

- Para todos los síndromes neurológicos se debe tener una alta sospecha clínica de NPSLE y ausencia de otra etiología más probable.
- Se recomienda que la valoración clínica de los síndromes neurológicos se realice por un médico neurólogo.
- Se recomienda que la evaluación de la actividad sistémica de LEG por SLEDAI se realice por un médico reumatólogo.
- La respuesta a tratamiento inmunosupresor apoya el diagnóstico de NPSLE.

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad crónica autoinmune sistémica que puede afectar cualquier órgano, constituyendo una de sus manifestaciones graves la afección a sistema nervioso. Las manifestaciones a SNC y SNP son variadas y requieren un abordaje extenso para descartar otras causas posibles, sin embargo cuando se presentan en el contexto de un paciente con LEG y datos de actividad sistémica es necesario considerar fuertemente la posibilidad de que se trate de una manifestación de NPSLE a fin de que se administre un tratamiento oportuno que limite la morbi-mortalidad y reduzca el grado de discapacidad resultante. Por el momento no se cuenta con criterios diagnósticos de NPSLE únicamente con una clasificación sindromática, por lo que el diagnóstico queda a consideración del experto en un manejo multidisciplinario entre neurología y reumatología. La creación de una guía o criterios diagnósticos de LEG ayudaría a simplificar y unificar el abordaje, permitiendo que incluso médicos no especialistas puedan sospecharlo y derivar al paciente de forma oportuna para su correcta atención.

Referencias bibliográficas.

1. Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., et al. Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016, 2, 16039. doi:10.1038/nrdp.2016.39
2. Schwartz, N., Stock, A. D., & Putterman, C., Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews Rheumatology*. (2019). doi:10.1038/s41584-018-0156-8
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131
4. Ainiola 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. doi: 10.1212/wnl.57.3.496.
5. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, Llorente L, Sánchez-Guerrero J. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One*. 2008 Oct 6;3(10):e3347. doi: 10.1371/journal.pone.0003347.
6. Yoshiyuki A, Tamiko y Shunsei H. Association of Cerebrospinal Fluid Anti-NR2 Glutamate Receptor Antibodies With Diffuse Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 2008 Vol. 58, No. 4, April 2008, pp 1130–1135. DOI 10.1002/art.23399
7. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations, *BMC Medicine*, 2015, 13:43. DOI 10.1186/s12916-015-0269-8
8. Cohen D, Rijnik E, Nabuurs R, et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology*, 2016. doi:10.1093/rheumatology/kew341

9. Meier AL, Bodmer NS, Wirth C, Bachmann LM, et al; Swiss SLE Cohort Study (SSCS). Neuro-psychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and results from the Swiss lupus cohort study. *Lupus*. 2021 Sep;30(10):1565-1576. doi: 10.1177/09612033211025636.
10. Monahan RC, Beart HJL, Fronczek R, Terwindt GM, Beart-van de Voorde LJJ, de Bresser J, Kloppenburg M, van der Wee NJA, Huizinga TWJ, Steup-Beekman GM. Suspected Transverse Myelitis with Normal MRI and CSF Findings in a Patient with Lupus: What to Do? A Case Series and Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Dec 22;16:3173-3186. doi: 10.2147/NDT.S267000.
11. 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. doi: 10.6061/clinics/2020/e1515.
12. Choi MY, FitzPatrick RD, Buhler K, et al. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews* 19 (2020) 102463. DOI <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102463>
13. Stathopoulos P, Chastre A, Waters P et al. Autoantibodies against Neurologic Antigens in Nonneurologic Autoimmunity. *J Immunol*. 2019 Apr 15;202(8):2210-2219. doi: 10.4049/jimmunol.1801295.
14. Lindblom, J.; Mohan, C.; Parodis, I. Biomarkers in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review of the Last Decade. *Brain Sci*. 2022, 12, 192. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020192>
15. Carrión-Barbera I, Salman-Monte TC, Vichelz-Oya F, et al. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmunity Reviews* 20 (2021) 102780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102780>
16. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. *J Neurol*. 2014 Sep;261(9):1706-14. doi: 10.1007/s00415-014-7406-8.
17. Frittoli RB, Pereira DR, Rittner L, Appenzeller S. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in rheumatic autoimmune diseases: A systematic review. *Lupus*. 2020 Dec;29(14):1873-1884. doi: 10.1177/0961203320961466.
18. Santos FPST, Nascimento BR, Calderaro DC, Ferreira GA, Correa H. Neuropsychiatric Syndromes in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2021 Aug 1;27(5):206-214. doi: 10.1097/RHU.0000000000001029.
19. Zabala A, Salgueiro M, Sáez-Atxukarro O, Ballesteros J, Ruiz-Irastorza G, Segarra R. Cognitive Impairment in Patients With Neuropsychiatric and Non-neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018 Jul;24(6):629-639. doi: 10.1017/S1355617718000073.
20. Choi, M. Y., Fitzpatrick, R. D., Buhler, K., Mahler, M., & Fritzier, M. J. (2020). *A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews, 102463.* doi:10.1016/j.autrev.2020.102463
21. Almokadem, H. A., Nada, D. W., Abdel Noor, R. A., El-Zamarany, E. A., Kassem, E. M., & El-Gazzar, N. M. (2021). *Clinical and electrophysiological assessment of cranial and peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity. The Egyptian Rheumatologist, 43(4), 299–303.* doi:10.1016/j.ejr.2021.01.005

22. Peliçari KO, Postal M, Sinicato NA, Londe AC, Fernandes PT, Marini R, Costallat LTL, Appenzeller S. Longitudinal comparison of IL-6, IL-10, and IL-12 cytokine profiles in adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2022 May 26;5:100158. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100158.
23. Schmidt-Wilcke, T., Cagnoli, P., Wang, P., Schultz, T., Lotz, A., Mccune, W. J., & Sundgren, P. C. (2014). *Diminished white matter integrity in patients with systemic lupus erythematosus.* *NeuroImage: Clinical, 5, 291–297.* doi:10.1016/j.nicl.2014.07.001
24. Costallat, B. L., Ferreira, D. M., Costallat, L. T. L., & Appenzeller, S. (2016). *Myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical, laboratory, radiological and progression findings in a cohort of 1,193 patients.* *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition), 56(3), 240–251.* doi:10.1016/j.rbre.2016.03.006
25. Hussein, D. A., El Bakry, S. A., Morshedy, N. A., Ibrahim, S. E., & Mohammed, M. A. (2018). Ocular manifestations in Egyptian systemic lupus erythematosus patients and their relation with disease activity and anti-phospholipid antibodies. *The Egyptian Rheumatologist, 40(3), 179–182.* doi:10.1016/j.ejr.2017.11.003
26. Asano, T., Ito, H., Kariya, Y., Hoshi, K., Yoshihara, A., Ugawa, Y., ... Watanabe, H. (2017). *Evaluation of blood-brain barrier function by quotient alpha2 macroglobulin and its relationship with interleukin-6 and complement component 3 levels in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.* *PLOS ONE, 12(10), e0186414.* doi:10.1371/journal.pone.0186414
27. Bawazir Y M, Bahlas S, Jali I, et al. (September 13, 2021) Association Between Hypocomplementemia (C3 and C4) and MRI Findings in Different Neuropsychiatric Lupus Syndromes in a Tertiary Hospital. *Cureus 13(9): e17939.* DOI 10.7759/cureus.17939
28. Pröbstel, A.-K., Thanei, M., Erni, B., Lecourt, A.-C., Branco, L., André, R., ... Derfuss, T. (2018). *Association of antibodies against myelin and neuronal antigens with neuroinflammation in systemic lupus erythematosus.* *Rheumatology.* doi:10.1093/rheumatology/key282
29. Yang, Y., Yuan, C., Shen, S., Wang, X., Mei, Q., Jiang, W., & Huang, Q. (2017). *Autoantibodies to NR2A Peptide of the Glutamate/NMDA Receptor in Patients with Seizure Disorders in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus.* *Mediators of Inflammation, 2017, 1–8.* doi:10.1155/2017/5047898
30. Hu, C., Huang, W., Chen, H., Song, G., Li, P., Shan, Q., ... Li, Y. (2015). *Autoantibody Profiling on Human Proteome Microarray for Biomarker Discovery in Cerebrospinal Fluid and Sera of Neuropsychiatric Lupus.* *PLOS ONE, 10(5), e0126643.* doi:10.1371/journal.pone.0126643
31. Cohen, D., Rijnink, E. C., Nabuurs, R. J. A., Steup-Beekman, G. M., Versluis, M. J., Emmer, B. J., ... Bajema, I. M. (2016). *Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement.* *Rheumatology, 56(1), 77–86.* doi:10.1093/rheumatology/kew341
32. Zimmermann, N., Goulart Corrêa, D., Tukamoto, G., Netto, T., Batista Pereira, D., Paz Fonseca, R., & Gasparetto, E. L. (2016). *Brain morphology and cortical thickness variations in systemic lupus erythematosus patients: Differences among neurological, psychiatric, and nonneuropsychiatric manifestations.* *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 46(1), 150–158.* doi:10.1002/jmri.25538

33. Arinuma, Y., Kikuchi, H., Wada, T., Nagai, T., Tanaka, S., Oba, H., & Hirohata, S. (2014). *Brain MRI in patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus*. *Lupus Science & Medicine*, 1(1), e000050. doi:10.1136/lupus-2014-000050
34. Li, Y., Ge, Z., Zhang, Z., Shen, Z., Wang, Y., Zhou, T., & Wu, R. (2020). *Broad Learning Enhanced 1H-MRS for Early Diagnosis of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus*. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2020, 1–13. doi:10.1155/2020/8874521
35. Magro-Checa C, Schaarenburg RA, Beart HJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM, Trouw LA. Complement levels and anti-C1q autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Jul;25(8):878-88. doi: 10.1177/0961203316643170.
36. Bai, R., Liu, S., Zhao, Y., Cheng, Y., Li, S., Lai, A., ... Xu, J. (2016). *Depressive and Anxiety Disorders in Systemic Lupus Erythematosus Patients without Major Neuropsychiatric Manifestations*. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1–7. doi:10.1155/2016/2829018
37. Inglese, F., Kant, I. M. J., Monahan, R. C., Steup-Beekman, G. M., Huizinga, T. W. J., van Buchem, M. A., ... de Bresser, J. (2021). *Different phenotypes of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus are related to a distinct pattern of structural changes on brain MRI*. *European Radiology*. doi:10.1007/s00330-021-07970-2
38. Duarte-García, A., Romero-Díaz, J., Juárez, S., Cicero-Casarrubias, A., Fragoso-Loyo, H., Núñez-Alvarez, C., ... Sánchez-Guerrero, J. (2018). *Disease activity, autoantibodies, and inflammatory molecules in serum and cerebrospinal fluid of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Cognitive Dysfunction*. *PLOS ONE*, 13(5), e0196487. doi:10.1371/journal.pone.0196487
39. Liu, G. Y., Utset, T. O., & Bernard, J. T. (2015). *Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE*. *Lupus*, 24(11), 1169–1176. doi:10.1177/0961203315582285
40. Al-Obaidi, M., Saunders, D., Brown, S., Ramsden, L., Martin, N., Moraitis, E., ... Eleftheriou, D. (2016). *Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. *Clinical Rheumatology*, 35(10), 2449–2456. doi:10.1007/s10067-016-3376-9
41. Liu, S., Cheng, Y., Zhao, Y., Lai, A., Lv, Z., Xie, Z., ... Xu, J. (2020). *Hippocampal Atrophy in Systemic Lupus Erythematosus Patients without Major Neuropsychiatric Manifestations*. *Journal of Immunology Research*, 2020, 1–7. doi:10.1155/2020/2943848
42. Fragoso-Loyo, H., Atisha-Fregoso, Y., Llorente, L., & Sánchez-Guerrero, J. (2013). *Inflammatory profile in cerebrospinal fluid of patients with headache as a manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology*, 52(12), 2218–2222. doi:10.1093/rheumatology/ket294
43. Hawro, T., Bogucki, A., Krupińska-Kun, M., Maurer, M., & Woźniacka, A. (2015). *Intractable Headaches, Ischemic Stroke, and Seizures Are Linked to the Presence of Anti-β2GPI Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. *PLOS ONE*, 10(3), e0119911. doi:10.1371/journal.pone.0119911

44. Kakati S, Barman B, Ahmed SU, Hussain M. Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Centre Study from North East India. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jan;11(1):OC05-OC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/23773.9280.
45. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus.* 2021;30(12):1955-1965. doi:10.1177/09612033211045050
46. Hajighaemi F, Etemadifar M, Bonakdar ZS. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A study from Iran. *Adv Biomed Res.* 2016 Mar 16;5:43. doi: 10.4103/2277-9175.178795.
47. Gegenava, M., Beart, H. J. L., Monahan, R. C., Brilman, E., Beart-van de Voorde, L. J. J., Magro-Checa, C., ... Steup-Beekman, G. M. (2019). *Performance of the proposed ACR–EULAR classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) in a cohort of patients with SLE with neuropsychiatric symptoms.* *RMD Open, 5(1), e000895.* doi:10.1136/rmdopen-2019-000895
48. Hanly, J. G., Li, Q., Su, L., Urowitz, M. B., Gordon, C., Bae, S., ... Farewell, V. (2019). *Peripheral nervous system disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results from an international, inception cohort study.* *Arthritis & Rheumatology.* doi:10.1002/art.41070
49. Zervides, K.A., Janelidze, S., Nystedt, J. *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid neurofilament light concentrations reflect neuronal damage in systemic lupus Erythematosus. *BMC Neurol* 22, 467 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02998-3>
50. Van der Meulen, P. M., Barendregt, A. M., Cuadrado, E., Magro-Checa, C., Steup-Beekman, G. M., Schonenberg-Meinema, D., ... Kuijpers, T. W. (2017). *Protein array autoantibody profiles to determine diagnostic markers for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.* *Rheumatology, 56(8), 1407–1416.* doi:10.1093/rheumatology/kex073
51. Hanly, J. G., Li, Q., Su, L., Urowitz, M. B., Gordon, C., Bae, S.-C., ... Farewell, V. (2018). *Psychosis in Systemic Lupus Erythematosus.* *Arthritis & Rheumatology.* doi:10.1002/art.40764
52. Wang, H.-P., Wang, C.-Y., Pan, Z.-L., Zhao, J.-Y., & Zhao, B. (2016). *Relationship Between Clinical and Immunological Features with Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Female Patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus.* *Chinese Medical Journal, 129(5), 542–548.* doi:10.4103/0366-6999.176996
53. Silvagni E, Chessa E, Bergossi F, D'Amico ME, Furini F, Guerrini G, Cauli A, Scirè CA, Bertias G, Govoni M, Piga M, Bortoluzzi A. Relevant domains and outcome measurement instruments in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dec 24;61(1):8-23. doi: 10.1093/rheumatology/keab324
54. Deijns, S. J., Broen, J. C. A., Kruyt, N. D., Schubart, C. D., Andreoli, L., Tincani, A., & Limper, M. (2020). *The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines.* *Autoimmunity Reviews, 102592.* doi:10.1016/j.autrev.2020.102592

55. Bortoluzzi, A., Fanouriakis, A., Appenzeller, S., Costalat, L., Scirè, C. A., Murphy, E., ... Govoni, M. (2017). *Validity of the Italian algorithm for the attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a retrospective multicentre international diagnostic cohort study*. *BMJ Open*, 7(5), e015546. doi:10.1136/bmjopen-2016-015546
56. Magro-Checa, C., Zirkzee, E. J., Beart-van de Voorde, L. J. J., Middelkoop, H. A., van der Wee, N. J., Huisman, M. V., ... Steup-Beekman, G. M. (2017). *Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from the Leiden NPSLE cohort*. *Rheumatology*, 56(10), 1676–1683. doi:10.1093/rheumatology/kex019.
57. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050.
58. Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004 Oct;31(10):1934-40.