

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



“ANTICUERPOS P RIBOSOMALES EN PACIENTES CON NEUROLUPUS”

MARLENE DEL ROSARIO CARCAMO ESTRADA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

Maestría en Reumatología

Para obtener el grado de Maestra en Ciencias en Reumatología

Octubre 2012

Estudio prospectivo controlado realizado en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con manifestaciones neuro-psiquiátricas, realizado entre el 1 de enero y 31 de diciembre del año 2011, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

AGRADECIMIENTOS

A las personas que participaron e hicieron posible de una u otra manera este proyecto,
gracias por su apoyo y enseñanza:

Dr. Maynor Alberto Herrera, Dr. Edgar Ricardo Arreola y Licenciada Egly Maribel
Alvarez.

A Dios: Por acompañarme todos los días de mi vida.

Mamá: Por su apoyo y cariño incondicional.

Papá: Por el inagotable apoyo en todas las facetas de mi vida que me dio hasta sus
últimos días, quien me enseñó que se debe luchar por un objetivo.

Andrés y Natalia: Por el amor incondicional que me dan. Los amo mis amores.

Hermanos: Carol, Edgar y Héctor: Por la complicidad y amistad, desde que nacimos
hemos sido un equipo.

Abuela: Gracias Chita, por ser mi fortaleza, gracias por el cariño, paciencia y esfuerzo
de toda una vida.

Tíos: René y Mario: Gracias por su cariño y ser mis segundos papas.

*“Si avanzamos en la dirección de nuestros sueños,
Encontraremos el éxito inesperado en cualquier momento”*

HENRY DAVID THOREAU

INDICE DE CONTENIDOS

CAPITULO	CONTENIDO	PAGINAS
I	Introducción	1
II	Antecedentes	2 - 11
III	Objetivos	12
IV	Material y Métodos	13 - 43
V	Resultados	44 - 51
VI	Discusión y Análisis	52 - 59
VII	Referencias	60 - 67
VIII	Anexos	68 - 69

INDICE DE TABLAS

No de Tabla	Página
1	44
2	46
3	49
4	51

INDICE DE GRAFICAS

No de Gráfica	Página
1.	45
2.	47
3.	47
4.	48
5.	50
6.	50

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad crónica autoinmune, de etiología desconocida, que afecta principalmente mujeres entre 15 y 45 años, sin predominio de raza, tiene manifestaciones clínicas variables desde leves hasta graves dependiendo del sistema afectado. Una de las presentaciones clínicas de estos pacientes son las neuro-psiquiátricas que según el Colegio Americano de Reumatología son 19 diferentes. Estas manifestaciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico han sido relacionadas con diferentes anticuerpos, cabe mencionar: Los anticuerpos P Ribosomales; estos se han relacionado en estudios en modelos animales con depresión. El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de anticuerpos P Ribosomales en pacientes con Neuro-Lupus de forma prospectiva durante el año 2011 en Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, pareado por edad, sexo y compararlos con un grupo de pacientes con Lupus sin manifestaciones neuropsiquiátricas, otro grupo con Lupus Eritematoso Sistémico y un grupo de sujetos sanos. El análisis estadístico se realizó mediante pruebas “*t*” de Student, Chi cuadrada y ANOVA, Se realizó Correlación de Pearson y Coeficiente de Determinación. **Resultados:** Fue un total de 101 individuos en los cuatro grupos. Los pacientes con Lupus NP tuvieron ac P Ribosomales, estaban activos. La manifestación clínica no neuro-psiquiátrica fue hematológica (70%). Los pacientes con Lupus NP presentaron: Cefalea (15%), epilepsia y depresión (10%); Los ac P Ribosomales indujeron riesgo de 4.5 veces de epilepsia, con moderada actividad de enfermedad. (anti ADN $r=0.59$ y SLEDAI 2k $r=0.58$) sin mostrar causalidad (anti ADN $r^2=0.34$ y SLEDAI 2k $r^2=0.33$). Los ac P Ribosomales están en pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico e interactúan con ac ACL IgM para la patogénesis del mismo.

I. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico presentan múltiples anticuerpos, pero solo el anti ADN se ha asociado a patogénesis directa de las manifestaciones sistémicas. Muchas manifestaciones clínicas se pueden desarrollar en estos pacientes en el transcurso de la enfermedad, asociado a un sin número de anticuerpos que no están relacionadas con las manifestaciones clínicas. Las manifestaciones neuro-psiquiátrica se ha reportado hasta 75%, y aumentan la morbi-mortalidad de los pacientes. (1)

Las manifestaciones neuro-psiquiátricas en pacientes con lupus son variadas, afectan el Sistema Nervioso Central y el Sistema Nervioso Periférico, se han reportado un total de 20 anticuerpos asociada a manifestaciones clínicas, pero hasta el momento ninguno de estos tiene la sensibilidad y especificidad adecuada como para relacionarlo con estas manifestaciones. Los anticuerpos más estudiados son los anticuerpos P Ribosomales, pero estos han sido reportados en distintas manifestaciones o simplemente con la actividad sistémica de la enfermedad. (1)

Son diferentes los mecanismos patogénicos que causan las manifestaciones neuro-psiquiátricas en Lupus Eritematoso Sistémico, estos eventos pueden ser causados por complicaciones primarias y secundarias de la enfermedad o por la terapia utilizada así como hipertensión o infecciones, o una coincidencia relacionada con Lupus; aunque el diagnóstico de Lupus es clínico es importante encontrar un anticuerpo que brinde una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico neurológico. El propósito es determinar la presencia de anticuerpos P Ribosomales en pacientes con Neuro-Lupus y compararlos con pacientes con Lupus no NP, pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas sin Lupus y controles sanos de forma prospectiva por un año para determinar diferencia entre ellos, estudiar la relación entre actividad de la enfermedad y la presencia de anticuerpos y evaluar el riesgo de la presencia de los mismos en las manifestaciones neuro-psiquiátricas.

II. ANTECEDENTES

2.1 LUPUS NEUROPSIQUIATRICO

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune caracterizado por distintas manifestaciones y la producción de una gran variedad de anticuerpos. Lupus Eritematoso Sistémico afecta múltiples órganos, entre ellos: Sistema Nervioso Central, piel, membranas serosas, riñones, pulmones y sistema cardiovascular. La afección al Sistema Nervioso Central también denominado Neuro-Lupus. La afección al sistema nervioso puede indicar peor pronóstico. Más del 75% de pacientes con Lupus sufren una variedad de manifestaciones neuro-psiquiátricas, los cuales son considerados que aumentan la morbi-mortalidad. Las manifestaciones neuro-psiquiátricas son asociadas con diversos anticuerpos (más de 20), estos son específicos de manifestaciones del Sistema Nervioso Central. Algunos reportes han demostrado ciertos anticuerpos en niveles elevados en la inducción de Lupus Neuro-psiquiátrico. (42)

A pesar de la presencia de anticuerpos y de daño a órganos, la relación entre ellos es controversial y no han una explicación clara de su asociación. La afección del sistema nervioso central es común pero el diagnóstico puede ser incierto, estas manifestaciones son diversas desde desórdenes afectivos, convulsiones y disfunciones cognitivas, además estos pacientes pueden tener otras manifestaciones como hipertensión severa y terapia concomitante con corticoides y explicar los síntomas. Hasta el momento no hay estudios de laboratorio o radiográfico que reporten sensibilidad y especificidad adecuada para ayudar a establecer el diagnóstico. Las manifestaciones neuro-psiquiátricas pueden afectar la calidad de vida. Múltiples eventos neuro-psiquiátricos durante transcurso de la enfermedad está asociado a pronóstico adverso a largo plazo. Las manifestaciones neuro-psiquiátricas incluyen una multitud de síntomas que afectan el sistema nervioso central, periférico y autonómico así como también manifestaciones psiquiátricas. Recientemente el Colegio Americano de Reumatología propuso una nomenclatura que incluye 19 síntomas neuro-psiquiátricos asociados con Lupus, el Lupus Neuro-psiquiátrico es difícil de diagnosticar y tratar. Factores secundarios como drogas, anormalidades metabólicas también causan alteraciones neuro-psiquiátricas en pacientes con Lupus. La afección cerebral puede reflejar manifestaciones que son difícil de diagnosticar y de establecer si estos desórdenes son secundarios a alteraciones psicológicas. (4,5)

En Latino-América se ha demostrado que los pacientes con Lupus y anticuerpos P ribosomales se asocian con otras manifestaciones de Lupus como muco-cutáneas, articulares y renales pero no con neuro-psiquiátricas como es reportado en Europa o Asia, y esto puede ser debido a las múltiples etnicidades encontradas en esta parte del mundo, y esto además puede diferir a la expresión de HLA en este continente.

2.1.1 Epidemiología

La nomenclatura del Colegio Americano de Reumatología para definir Lupus Neuro-psiquiátrico ha sido validado en un estudio transversal poblacional por Ainiala et al (10) Cuarenta y seis pacientes fueron comparados con 46 individuos sanos pareados por edad, sexo, nivel educativo y lugar de residencia realizándoles evaluación neurológica y estudios neuro-psiquiátricos identificando manifestaciones neurológicas en 91% de pacientes con Lupus y 54% en controles (OR 9.5 IC 2.21-40.8) y especificidad de 46%, los autores sugieren que al modificar los criterios se disminuiría la incidencia en los controles, al excluir otras manifestaciones como cefalea, depresión mayor, alteraciones cognitivas y poli-neuropatía confirmada con electroencefalograma la prevalencia de Lupus neuro-psiquiátricas fue 91% en pacientes con lupus y 7% en pacientes controles (OR 7.0 IC 2.09-23.3) con especificidad de 93%. (8)

En diferentes poblaciones se ha encontrado prevalencia de 37 a 95% (11)

Debido a la falta de consenso al encontrar un estándar de oro para el diagnóstico de síndromes neuro-psiquiátricos asociados a Lupus, se debe determinar usando criterios de exclusión basados en hallazgos clínicos, de laboratorio e imágenes. La etiología de las manifestaciones neuro-psiquiátricas en Lupus se da por diferentes mecanismos patogénicos, estos eventos pueden ser causados por manifestaciones primarias, complicaciones secundarias de la enfermedad o por la terapia utilizada así como hipertensión o infecciones, o una coincidencia relacionada con lupus.

Las manifestaciones primarias de Lupus Neuro-psiquiátrico es el reflejo de múltiples mecanismos patogénicos que incluyen anomalías vasculares, auto-anticuerpos y producción local de mediadores inflamatorios. (8)

2.1.2 Vasculopatía:

Hay evidencias que indican que las anomalías vasculares en Lupus Neuro-psiquiátricas encontrados en diferentes estudios. La vasculopatía no inflamatoria

afecta pequeños vasos, en contraste con la enfermedad inflamatoria de los pequeños y grandes vasos que es raro. Los microinfartos cerebrales ocurren asociados a micro-angiopatía. En pacientes en quienes se les ha realizado estudios histopatológicos post-mortem, algunos pacientes tienen enfermedad severa, estos estudios son basados en anomalías estructurales y además se encontraron factores asociados como hipertensión arterial, infección y los esteroides pueden modificar la patología original, la solución sería encontrar tecnología de imagen para detectar estas anomalías que se puedan asociar con las manifestaciones de Lupus. (11)

2.1.3 Auto-anticuerpos:

La respuesta humoral es dirigida a diferentes familias de auto-antígenos a neuronas, ribosomas y proteínas asociadas a fosfolípidos, estos han sido implicados extensamente a la patogénesis de Neuro-Lupus. Los datos de estudios humanos indican que los anticuerpos anti-neuronales tienen una gran implicación. La presencia de auto-anticuerpos en el líquido céfalo-raquídeo de pacientes con Lupus con transportados a la circulación por la permeabilidad de la membrana hemato-encefálica y es independiente de la producción intra-tecal. Hay evidencias del potencial patogénico de los anticuerpos neuronales de estudios experimentales en animales a los cuales se les ha administrado

intra-tecal anticuerpos reactivos con tejidos neuronales y se ha demostrado que induce déficit de memoria, convulsiones y cambios neuropatológicos. (12,13)

Recientemente, se ha enfocado la atención a anticuerpos anti-NR2 Glutamato como un potencial patogénico que explique la complejidad del Lupus Neuro-psiquiátrico.

Los receptores NMDA (N Metil D-Aspartato) NR2a y NR2b son neurotransmisores del Glutamato que está presente en las neuronas. En el hipocampo, el cual es una estructura anatómica ligada con el aprendizaje y la memoria, tiene una gran cantidad de estos receptores. Un reciente estudio ha demostrado que la presencia de anticuerpos anti ADN, derivado de los modelos animales de Lupus y de cuatro humanos con esta enfermedad, teniendo reacción cruzada con penta-péptidos que están presentes extracelularmente, unidos al dominio de los receptores NR2. Estos anticuerpos inducen apoptosis de las neuronas in vitro y in vivo y están presentes en el líquido céfalo-raquídeo de pacientes con Lupus con déficit de nivel cognitivo. En este modelo la estimulación excesiva del receptor es seguido por un aumento en la entrada de calcio a la célula y consecuente muerte celular. Es importante dilucidar la

forma de daño neuronal en Lupus, estos hallazgos son preliminares, derivado de modelos animales y requiere confirmación en humanos con Neuro-Lupus. (6)

Las últimas décadas, varios estudios han buscado la utilidad de las proteínas de los anticuerpos P Ribosomales detectados en pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico. Estos anticuerpos llamados PO (38 kd), P1 (19 kd) y P2 (17 kd) los cuales tienen un determinante común en la secuencia carbono terminal de la secuencia de 22 aminoácidos. (6) Estudios iniciales encontraron alta asociación en la psicosis y depresión, pero otros estudios no fueron concluyentes. Otros estudios han explicado el aspecto de eventos neuro-psiquiátricos que podrían ser correlacionados con la presencia de estos anticuerpos en la enfermedad activa. (8)

Algunos reportes indican que estos anticuerpos están envueltos en la patogénesis de estas manifestaciones. La pregunta es si estos anticuerpos son consecuencia de Neuro-Lupus o estos lo causan, La tercera opinión es que sea un epifenómeno. La asociación de actividad de la enfermedad y manifestaciones de depresión mayor es controversial (8). Un estudio brasileño reciente informó que en un pequeño número de pacientes se reportó asociación leve entre estas dos variables ($p=0.056$), sin embargo la severidad de depresión mayor fue asociada a la actividad de la enfermedad al correlacionar las variables, esto sugiere que la depresión representa una manifestación verdadera de Lupus. (8)

Los anticuerpos anti-P Ribosomales fueron descritos por primera vez en pacientes con Lupus en 1985 y se consideraron específicos de Lupus, con prevalencia de 13 a 20% dependiendo del grupo étnico (15,16). En 1987 estos anticuerpos fueron ligados con Lupus Neuro-psiquiátrico particularmente en psicosis. (17) Se estudiaron 394 pacientes de los cuales 16% tenían anticuerpos P Ribosomales y fue relacionado con psicosis y depresión (OR 4 y 10). (18). Otras observaciones en dichos anticuerpos indican la implicación en mecanismos patogénicos de la enfermedad. Koren et al: Reportó asociación entre anticuerpos P Ribosomales que estaban unidos a proteínas de superficie de 38-kd en las células neuro-blastomas humanos. En este estudio de 87 pacientes con Lupus. Isshi et al: Encontró elevación significativa en estos

anticuerpos circulantes en 34 pacientes con psicosis con Lupus y al analizar el líquido céfalo-raquídeo se encontró anticuerpos anti-neuronales pero no anti P Ribosomales. Estos datos sugieren que estas dos familias de anticuerpos están en interacción con la patogénesis de Lupus Neuro-psiquiátrico. (19,20)

Anticuerpos Antifosfolípidos autoinmunes son dirigidos contra proteínas unidas a los fosfolípidos como β 2-glicoproteína I y protrombina, están asociados a manifestaciones de Lupus Neuro-psiquiátrico. Los desordenes neurológicos comunes asociados a estos anticuerpos son de origen vascular como eventos cerebrales transitorios isquémicos, pero otras asociaciones incluyen convulsiones, corea, mielitis transversa y disfunción cognitiva. En un estudio de modelos animales se demostró que al inyectar anti-P Ribosomal en líquido céfalo-raquídeo de ratones se indujo depresión y disfunción olfatoria en los animales. (42) Otro estudio prospectivo de 200 pacientes con lupus y 130 controles sanos se encontró la reactividad de anti P Ribosomal en Lupus, se correlacionó significativamente con artritis, actividad de la enfermedad y anticuerpos aCL IgG. (43)

En una revisión de 1000 pacientes, Love y Santoro reportaron manifestaciones neuro-psiquiátricas en 38% de pacientes que tenían presente Anticoagulante Lúpico comparado con 21% que no tenían estos anticuerpos. El mecanismo patogénico de estos anticuerpos en Lupus Neuro-Psiquiátrico es trombosis en los vasos de diferente calibre y consecuentemente isquemia cerebral. El estado pro-coagulante ha inducido a resistencia a proteína C y S, agregación plaquetaria y activación de células endoteliales. Sin embargo la producción de anticuerpos anti-fosfolípidos en pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico ha sido asociado a afección cognitiva difusa y in vitro han evidencia que indica la modulación neuronal de la función celular como posible patogénesis de estos anticuerpos. (21, 22, 23)

Un estudio retro-prospectivo de 20 años en 185 pacientes pediátricos demostró que 36% de pacientes presentaron manifestaciones neuro-psiquiátricas, la edad media de inicio de los síntomas fue de 15.2 años, se correlacionó con niveles altos de anticuerpos anti ADN y anticuerpos aCL. (43)

2.1.4 Mediadores inflamatorios:

El rol potencial de las citoquinas pro-inflamatorias en Lupus Neuro-psiquiátrico ha

tenido atención en años recientes. Estudios en Japón quienes han reportado por primera vez la asociación intracraneal de IL-6 con convulsiones, IFN α con psicosis por Lupus. Estos estudios han evidenciado la producción intra-tecal de IL-6 y ha sido identificado como un potencial candidato, así como IL-10, IL-2, IL-8 y FNT- α . La producción de estas citoquinas se han demostrado en neuronas y células gliales. (24) Otro mediador inflamatorio importante son las metalo-proteinas (MMPs), una familia de endo-peroxidasas que pueden degradar los componentes de la matriz celular. MMP-9 es una gelatinasa que es secretada por una variedad de células en la pared vascular, incluyendo macrófagos, linfocitos T y células endoteliales y células del músculo liso, estas están implicadas en la patogénesis de la ruptura de la placa, los niveles elevados también están asociados con otras condiciones como Esclerosis Múltiple, Síndrome de Guillán-Barré, Artritis Reumatoide y Lupus. Un estudio reciente evaluó la asociación entre los niveles circulantes de MMP-9 y Lupus Neuro-psiquiátrico, pero no encontraron diferencia entre pacientes con Lupus y la población general. Se ha relacionado la presencia de MMP-9 y las lesiones en T1 y T2 en resonancia magnética y también es importante la relación que existe en la relación de MMP-9 en la ruptura de la barrera hemato-encefálica encontrando isquemia cerebral que puede facilitar la migración de linfocitos y el posible paso a través de la pared arterial. (25,26)

2.1.5 Manifestaciones neuro-psiquiátricas:

El cerebro es afectado por Lupus, la enfermedad del sistema nervioso central ocurre en cualquier momento de evolución de la enfermedad. Interesantemente las manifestaciones neuro-psiquiátricas de Lupus se presentan en el curso inicial de la enfermedad. (27,28) Las manifestaciones específicas se derivaron de estudios poblacionales de prevalencia de las manifestaciones neuro-psiquiátricas comunes en pacientes con Lupus haciendo que en 1999 el Colegio Americano de Reumatología los definiera. (2)

2.1.5.1 Función cognitiva:

Disfunción cognitiva se ha reportado hasta en 80% de los pacientes con ayuda de técnicas especiales, pero otros estudios han encontrado prevalencia entre 17% y 66%. Estos estudios evalúan la integridad funcional del sistema nervioso central. Las pruebas evalúan de forma estandarizada múltiples áreas de la función cognitiva,

incluyendo atención simple y compleja, memoria, proceso visual del espacio, lenguaje, razonamiento, rapidez psicomotora. Los resultados con expresados en relación a datos ya normados para estimar pre-morbilidad y función de competencia. Así muchos pacientes con Lupus tienen déficit severo de afección cognitiva comparado con grupos control y quienes tienen otras enfermedades crónicas. (10) La asociación entre función

cognitiva y anticuerpos anti-cardiolipina (aCL) ha sido evaluado en estudios transversales y prospectivos. Un estudio de 51 pacientes con Lupus se dividieron en aCL persistentes positivos y negativos en un periodo de 5 años. Las manifestaciones neuro-psiquiátricas fueron comparadas en los que tenían

presentes los anticuerpos y los que los tenían negativos, y se demostró que los que persistían con los anticuerpos aCL IgG presentaban disminución significativa en la rapidez psicomotora mientras que los que presentaban aCL IgA tenían menor rendimiento en el razonamiento conceptual. Estudios similares reportado por Menón et al en un estudio prospectivo de 45 pacientes con lupus demostró que los anticuerpos IgG e IgA son los responsables del deterioro de la función cognitiva en pacientes con Lupus. (29,30)

2.1.5.2 Cefalea:

La asociación entre Lupus y cefalea es controversial. La prevalencia reportada de cefalea en diferentes variedades es entre 24% y 72%, pero la prevalencia de cefalea en la población general es alta hasta 40%, un estudio reciente reportó la asociación entre cefalea y Lupus activo. (10, 31)

2.1.5.3 Psicosis, desórdenes del ánimo y ansiedad:

Psicosis ha sido reportado hasta en 8% de los pacientes con Lupus y esto es caracterizado por la presencia de ilusiones (falsas creencias que evidencian lo contrario) y alucinaciones (experiencias perceptivas que ocurren en ausencia de estímulos externos) También se asocia a alucinaciones auditivas. Psicosis es rara pero es manifestación dramática de Lupus neuro-psiquiátrica, y cuando está presente debe ser distinguida de otras causas incluyendo esquizofrenia, abuso de drogas y depresión. La depresión y ansiedad son síntomas comunes de pacientes con Lupus y ocurren desde 24% a 57%. La asociación entre psicosis, depresión y anticuerpos P Ribosomales en Lupus apoyan el diagnóstico pero no en todos los estudios. (10, 15, 32)

2.1.5.4 Enfermedad cerebro-vascular:

Muchas formas de enfermedad cerebro-vascular es reportado en 5% al 18% de pacientes con lupus (15, 10) con diferente etiología. Aterosclerosis acelerada es reconocida en Lupus, particularmente en relación con enfermedad coronaria, que este riesgo aumenta de 5 a 10 veces más comparada con grupos control. Esto contribuye a aumentar la tasa de eventos cerebro-vasculares en Lupus. Además el estado pro-trombótico secundario a anticuerpos anti-fosfolípidos esto promueve a la intervención terapéutica con uso de anticoagulantes en casos seleccionados. (10, 15, 22)

2.1.5.5 Convulsiones:

Convulsiones focales y generalizadas con reportadas de 6% a 51% en pacientes que tienen Lupus Eritematoso Sistémico o eventos aislados neurológicos. Esto ocurre frecuentemente asociado con la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos, y está asociado a micro-angiopatía, trombosis arterial y infarto cerebral secundario. (12)

2.1.5.6 Desmielinización, mielitis transversa y corea:

Estas manifestaciones raras del sistema nervioso en Lupus ocurre raramente de 1% a 3%, por clínica y neuro-imágenes se ha demostrado desmielinización que es indistinguible de esclerosis múltiple y puede representar sobre-posición con otras enfermedades autoinmunes. La mielitis transversa y la corea está descrito en asociación con anticuerpos anti-fosfolípidos. Sin embargo los eventos trombóticos arteriales es el mecanismo de la mielopatía transversa, la causa de corea es poco clara, y se cree que es consecuencia de la interacción directa de los anticuerpos antifosfolípidos en las estructuras neuronales y ganglios basales. (33,34,35)

2.1.5.7 Neuropatía periférica:

La neuropatía sensorio-motora ha sido reportada en más de 28% (10,15) de pacientes con lupus y ocurre independiente de otras características. Estas anomalías son persistentes, pero en un estudio 67% de los pacientes no reportaron cambio en la sintomatología en un período de 7 años. Estudios inmunohistoquímicos controlados de biopsias de piel en estos pacientes demostró que hay afectación de fibras nerviosas pequeñas. (10,15, 36,37)

2.1.6 Marcadores biológicos de daño al sistema nervioso:

Anormalidades no específicas pueden ser encontradas en líquido cefalorraquídeo de pacientes con Lupus hasta en 33%. Estos incluyen pleocitosis y elevación de niveles de proteínas. Un estudio reciente indica que los marcadores específicos de daño celular como elevación en líquido céfalo-raquídeo de triplete de micro-filamentos de proteínas (NFL) lo que refleja daño neuronal y particularmente daño axonal, el cual está elevado en pacientes con lupus comparado con pacientes con lupus sin manifestaciones neuro-psiquiátricas, La sensibilidad es 74% y especificidad de 65%. Los niveles de proteína ácida fibrilarina de la glia (GFAP) indica astrogliosis o cicatrices con sensibilidad de 48% y especificidad de 87%, sin embargo estos niveles de ambos marcadores son asociadas con anomalías vistas por RNM cerebral y disminuyen en pacientes con tratamiento exitoso con Ciclofosfamida, lo que indica que estos marcadores no son específicos de lupus, y además estos datos indican un potencial objetivo, indicadores biológicos del sistema nervioso central en pacientes con lupus. (39,40)

2.1.7 Diagnóstico y manejo de Lupus Neuro-Psiquiátrico:

El paso inicial para el manejo de pacientes con Lupus el cual presenta manifestaciones neuro-psiquiátricas es determinar si estas son atribuidas a lupus, o es complicación de la enfermedad o de la terapia, o es un epifenómeno. Se debe de realizar un proceso de exclusión dado por la ausencia de un estándar de oro de muchas de las manifestaciones que ocurren en Lupus. Sin embargo el correcto diagnóstico es derivado de un cuidadoso análisis clínico, de laboratorio y de imágenes de cada caso individual. La evaluación del líquido céfalo-raquídeo se debe de realizar para descartar infección. El análisis de anticuerpos, citoquinas y biomarcadores del daño neurológico aun está en estudio. Se debe considerar anticuerpos, los que pueden dar una gran ayuda son los anticuerpos antifosfolípidos. El valor de esta medición de los anticuerpos P ribosomales están dando conflictos hasta la fecha, ya que el rol de los anticuerpos anti-NR2 en Neuro-Lupus es desconocido.

2.1.8 Forma de investigar a los pacientes con Lupus Neuro-Psiquiátrico:

2.1.8.1 Líquido céfalo-raquídeo:

Excluir infección

Anticuerpos (¿)

Citocinas (¿)

2.1.8.2 Anticuerpos:

Antifosfolípidos

Anti-neuronales

Anti-P ribosomal

2.1.8.3 Neuro-imagen:

Estructura cerebral (TAC, RNM)

Función cerebral (PET, SPECT)

2.1.8.4 Asesoría neuro-psiquiátrica

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la presencia de anticuerpos P Ribosomales en pacientes con Neuro-Lupus.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

3.2.1 Determinar la relación entre anticuerpos P Ribosomales y la actividad de la enfermedad.

3.2.1 Determinar el riesgo de presentar manifestaciones neuro-psiquiátricas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y la presencia de anticuerpos P Ribosomales.

IV MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio: Prospectivo, controlado

4.2 Población:

1. Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que cumplen los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987 y 1999 para Lupus Neuro-psiquiátrico.
2. Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que cumplen los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987
3. Pacientes con cualquiera de las manifestaciones neuro-psiquiatricas que incluye el Colegio Americano de Reumatología pero sin diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.
4. Individuos Sanos

4.3 Selección y tamaño de la muestra:

Fueron seleccionados por conveniencia. El universo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y manifestaciones neuro-psiquiátricas de recién diagnóstico desde 1 de enero 2011 a 31 diciembre 2011.

Unidad de Análisis:

Pacientes que asisten a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt con manifestaciones neuro-psiquiátricas de Lupus Eritematoso Sistémico.

4.4 Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de lupus mayores de 12 años de edad con manifestaciones neurológicas de recién diagnóstico, que cumplen los criterios para Lupus Eritematosos Sistémico 1987 del Colegio Americano de Reumatología, y que cumplan al menos con una manifestación neuropsiquiátrica que describe Lupus Neuro-psiquiátrica según los criterios ACR de 1999. Que han asistido a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt desde 1 de enero del año 2011 hasta el 31 de diciembre de 2011.

4.5 Criterios de Exclusión:

Pacientes menores de 12 años, con manifestación neurológica secundaria a trastorno metabólico, electrolítico, infecciosa, medicamentosa, hipertensión arterial no controlada.

4.6 Variables estudiadas:

Edad

Sexo

Tiempo de evolución de los síntomas

Manifestaciones clínicas:

Cefalea	Convulsión
Neuropatía periférica	Delirium
Coma	Trastorno cognitivo
Meningitis aséptica	Psicosis
Trastorno del ánimo	Estado confusional agudo
Trastorno de ansiedad	Depresión
Ictus	Esclerosis múltiple
Corea	Hipertensión endocraneana benigna
Parkinsonismo	Síndrome cerebeloso
Neuropatía óptica	Mielopatía no compresiva
Anemia hemolítica	Trombocitopenia
Nefritis lupica	Artritis
Manifestaciones muco-cutánea	Serositis

ANALISIS DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido	Datos encontrados en el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica	Datos encontrados en el expediente clínico	cualitativa	Nominal	Fem Mas
Tiempo de diagnóstico de lupus	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de lupus hasta el estudio	Datos encontrados en el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Razón	Meses

Índice de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)	Índice que sirve para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con Lupus en los últimos 10 días. Son 24 puntos en 9 sistemas. De 0 105 Activo >8	Datos encontrados en el expediente clínico.	Cuantitativa	Ordinal	1, 2, ,3, 4, 5, 6, 7, 8.....
Meningitis aséptica	Síndrome meníngeo caracterizado por proceso inflamatorio de las meninges, de evolución benigna que puede cursar sin secuelas	Datos encontrados en el expediente clínico que le hace determinar que es meningitis aséptica. (cultivo estéril)	Cualitativa	Nominal	Si No
Síndrome desmielinizante	Grupo heterogéneo de entidades que consiste en inflamación y destrucción selectiva de la mielina del encéfalo, médula espinal y nervios	Datos encontrados en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si No

	ópticos. Encefalitis aguda diseminada Leuco-encefalitis aguda hemorrágica Esclerosis múltiple Mielitis aguda transversa Mielitis óptica aguda o recidivante Neuritis óptica				
Migraña	Comprende varios tipos de cefalea: sin aura, con aura, oftalmoplejia retinal. Clasificación según la International Headache Society. Migraña sin aura: duración de 4 a 72 horas sin tratamiento	Datos encontrados en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No

	que cumpla 2 de los siguientes criterios: unilateral, pulsátil, moderada a severa que empeora con la actividad normal, acompañada de náuseas, vómitos o fotofobia. Migraña con aura: 2 ataques con los siguientes criterios: criterios de aura cortical o de tronco, progresivo que dura más de 4 minutos, el aura es seguido de la cefalea y dura 60 minutos.				
Trastorno del movimiento (corea)	Alteración del sistema nervioso central caracterizado por hipotonía muscular, movimientos in-coordinados e	Datos que aparecen en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No

	involuntarios				
isfunción cognitiva	Incapacidad de retener eventos del pasado mediante procesos neurobiológicos y almacenamiento de la información básica del aprendizaje y pensamiento.	Datos que aparecen en el expediente	Cualitativo	Nominal	Si No
Estado confusional agudo	Cuadro agudo de inicio súbito de alteración del nivel de conciencia, afección global de funciones cognitivas, alteraciones de la atención-concentración con desorientación inhibición psicomotriz que puede llegar a estupor o coma, alteraciones del ritmo, vigilia, sueño, y sus estados: somnolencia,	Datos que aparecen en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si No

	obnubilación, estupor y coma				
Trastorno de ansiedad	Es una respuesta emocional que incluye aspectos subjetivos o cognitivos de carácter no placentero, aspectos corporales o fisiológicos caracterizados por un alto grado de activación del sistema periférico, aspectos motores que pueden implicar comportamiento poco ajustado y escasamente adaptativo	Datos que aparecen en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No
Trastorno del estado de ánimo	Pérdida de la sensación de control sobre el ánimo y experimenta malestar general, pueden ser bipolares o depresivos	Datos que aparecen en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si No

psicosis	Trastorno de la mente caracterizado por pérdida del contacto con la realidad, pueden tener pensamientos confusos, creencias falsas, alucinaciones, cambios afectivos y de la percepción y cambios de conducta.	Datos que aparecen en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No
Trastornos autonómicos	Afección motora secundaria a degeneración de la sustancia nigra, avanzando hacia el concepto de trastorno caracterizado por la presencia de disautonomía, disfunción motora y demencia	Datos que aparecen en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si No

Miastenia gravis	Enfermedad de la unión neuromuscular caracterizada por la debilidad muscular variable que aparece tras la actividad física y se recupera tras el reposo.	Datos que aparecen en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No
Alteraciones visuales	Manifestaciones oculares asociadas con lupus	Datos que aparecen en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si No
Neuropatía periférica	Trastornos de sensibilidad en miembros periféricos inferiores o superiores	Datos que aparecen en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No
Demencia	Trastorno de la razón	Datos que aparecen en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No
Ictus	Evento cerebral transitorio isquémico que dura menos de 1 hora en resolverse	Datos que aparecen en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si No

4.7 Instrumentos utilizados para la recolección de información.

Los anticuerpos anti-Pribosomal fueron determinados por ELISA (*Enzyme- Linked Immunosorbent Assay*) QUANTA-Lite Ribosome P para una detección semicuantitativa de los anticuerpos en suero humano. La técnica ELISA empleada en esta prueba es sensible, específica y objetiva. Brevemente:

1. Todos los reactivos estuvieron a temperatura ambiente (20-26-c) antes de empezar el ensayo.
2. Se agregó 100 UL de los controles pre-diluidos Ribosoma P ELISA positivo Fuerte, ELISA Negativo y las muestras pre-diluidas a los pocillos. Posteriormente se cubrieron los pocillos y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en una superficie plana. El tiempo de incubación empezó después de la adicción de la última muestra.
3. Lavado: Se aspiró el contenido de cada pocillo. Luego se agregó 200-300 uL de solución de lavado a todos pocillos y se aspiró. Esta secuencia se repitió dos veces más para un total de tres lavados.
4. Luego se volteó para eliminar cualquier fluido residual tras el último lavado. Se invirtió nuevamente la placa y se golpeó suavemente en papel absorbente para eliminar cualquier residuo tras el último lavado.
5. Se agregó 100 UL de conjugado IgG HRP (Acido Sulfúrico 0,344M) a cada pocillo, pipeteando de forma aséptica y siguiendo buenas técnicas de laboratorio, se incubaron los pocillos durante 30 minutos como en el paso No. 2. Luego se procedió el lavado, según se describió en el paso No. 3
6. Se agregó 100 UL de cromógeno TMB a cada pocillo y se incubó por 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente. Luego se añadió 100 UL de solución de parada a cada pocillo, manteniendo la misma secuencia y temporalización que la efectuada en la adicción del cromógeno. Se agitó suavemente la placa para mezclar bien los pocillos.
7. Se hace lectura (OD) de cada pocillo a 450 nm en un plazo máximo de una hora.

4.8 Procedimientos para la recolección de la información:

Los pacientes fueron asignados a cuatro grupos de estudio:

Grupo No. 1: Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con manifestaciones neuro-psiquiátricas según criterios para Lupus NP del año 1999: **Sistema Nervioso Central:** meningitis aséptica, enfermedad cerebro-vascular, síndromes desmielinizantes, cefalea, trastornos del movimiento, mielopatías, convulsiones, estado confusional agudo, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, trastornos del estado de ánimo, psicosis, ictus y demencia. **Sistema nervioso periférico;** poli-radiculopatía desmielinizante subaguda, trastornos autonómicos, mono-neuropatía, miastenia gravis, neuropatía de pares craneales con evaluación neurológica, psiquiátrica, Tomografía Cerebral, Resonancia Magnética Cerebral, Angio-resonancia, Veno-resonancia Cerebral y Electroencefalograma.

Grupo No. 2: Pacientes con manifestaciones clínicas y serológicas de Lupus que cumplieron los Criterios del Colegio Americano de Reumatología 1987, excepto manifestaciones neurológicas.

Grupo No. 3: Pacientes con manifestación neuro-psiquiátrica sin Lupus: **Sistema Nervioso Central:** meningitis aséptica, enfermedad cerebro-vascular, síndromes desmielinizantes, cefalea, trastornos del movimiento, mielopatías, convulsiones, estado confusional agudo, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, trastornos del estado de ánimo, psicosis, ictus y demencia. **Sistema Nervioso Periférico:** poli-radiculopatía desmielinizante subaguda, trastornos autonómicos, mono-neuropatía, miastenia gravis, neuropatía de pares craneales, con evaluación neurológica, psiquiátrica, Tomografía Cerebral, Resonancia Magnética Cerebral, Angio-resonancia, Veno-resonancia y Electroencefalograma.

Grupo No. 4: Controles sanos quienes serán personal médico hospitalario sano.

Tras una evaluación clínica y de laboratorio se excluyeron otras causas de compromiso neurológico como metabólicas, uso de medicamentos, hipertensión arterial no controlada e infecciosa. Todos los pacientes con lupus se les midió actividad de la enfermedad mediante índice SLEDAI 2k este es un índice que mide actividad aguda (menor de 10 días) de la enfermedad, se mide de 0 a 105

puntos e incluye: neurológico (8 puntos); vascular (8 puntos); músculo-esquelético (4 puntos); renal (4 puntos); hematológico (4 puntos); piel (2 puntos); serosas (2

puntos) inmunológico (2 puntos) y generales (1 punto) . En todos los pacientes con diagnóstico de Lupus se obtuvieron muestras sanguíneas para determinaciones serológicas por medio de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) y se midieron anticuerpos anti DNA, anticuerpos anti P ribosomales, ACL IgM, ACL IgG , Ac β 2GP1 y anticuerpos anti ADN considerándose positivos mayor de 10 UI. El Factor Antinuclear fu detectados por Inmuno-fluorescencia Indirecta usando células HEP-2 títulos mayores de 1:80 fueron considerados positivos.

Los pacientes con diagnóstico de Lupus con manifestaciones neuro-psiquiátricas según el Colegio Americano de Reumatología para Neuro-Lupus de 1999 fueron evaluados por médicos neurólogos, psicólogos y psiquiatría y pareados por edad sexo y manifestación neuro-psiquiátrica con pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas sin diagnostico de Lupus.

Los estudios serológicos fueron realizados en el laboratorio de Inmunología de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt por la investigadora y el personal del Laboratorio de Inmunología: Técnico de Laboratorio y Química Bióloga. Los resultados inmunológicos de anticuerpos anti ADN, anticuerpos P ribosomal, anticuerpos anticardiolipina IgM y anticardiolipina IgG fueron pareados en los cuatro grupos de estudio. Los estudios de gabinete Tomografías, Resonancias Magnética Cerebral, Veno-resonancia o Angio-resonancia Cerebral fueron realizados en el Departamento de Radiología del Hospital Roosevelt, pero podrían no estar en todos los pacientes por la limitación de estos recursos en este hospital o realizados en otros centros de diagnóstico por parte de pacientes.

4.9 Instrumentos utilizados para la recolección de la información

Los datos se obtuvieron mediante una boleta de recolección de datos.

4.10 Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la información.

Paciente con alguna manifestación clínica neuro- psiquiátrica y antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico se le realizó examen clínico detallado, perfil inmunológico y estudios de gabinete pertinentes, esta información se incluyó en una boleta de recolección de datos, allí se incluyó los datos demográficos de edad, sexo, tiempo de evolución de los síntomas, tiempo de evolución de Lupus y clínicos incluyendo las manifestaciones clínicas del diagnóstico de Lupus y las manifestaciones clínicas neuro-psiquiátricas y los hallazgos clínicos de gabinete e inmunológicos que se realizaron para hacer el diagnóstico de Lupus y fueron obtenidos de los expediente clínicos de todos los pacientes. Todos los pacientes que fueron incluidos en el estudio se observaron de forma prospectiva por el tiempo que duro el estudio y aceptaron participar en el mismo. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Roosevelt.

4.11 Procedimiento de análisis de la información

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el uso de hojas electrónicas Gnumeric y la creación de base de datos. Se determinó la simetría de los cuatro grupos en estudio mediante el cálculo de sesgo y curtosis. Las variables cuantitativas fueron operacionalizadas mediante medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar). Las variables cualitativas se operacionalizaron con tablas de contingencia 2 x 2 mediante Chi cuadrada y Prueba exacta de Fisher's, dependiendo de los elementos en cada celda. Se calcularon riesgos. Las manifestaciones neuro-psiquiátricas se compararon pruebas "t" de student para encontrar diferencias y Análisis de Varianza para la comparación entre grupos y se realizó Prueba Honestamente Significativa (HDS) o Prueba de Tukey. Se realizó Correlación Lineal de Pearson para determinar la fuerza de asociación entre las variables cuantitativas (anti P Ribosomal, anti ADN, e Índice SLEDAI-2k) coeficiente de determinación para evaluar causalidad. Se consideró estadísticamente significativo valor $p < 0.05$.

Se incluyó la totalidad de pacientes con Lupus y manifestaciones neuro-psiquiátricas, se establecieron cuatro grupos para analizar:

1. Grupo No. 1: Fueron 28 pacientes con diagnóstico de Lupus y manifestaciones neuro-psiquiátricas.
2. Grupo No. 2: Fueron 25 pacientes con Lupus sin manifestaciones neuro-psiquiátricas.
3. Grupo No. 3: Se incluyeron 28 pacientes con manifestaciones NP sin Lupus.
4. Grupo No. 4: Fueron 20 sujetos sanos que pertenecen al personal médico del Hospital.

A cada grupo de estudio se definió simetría y distribución normal mediante el cálculo de sesgo y curtosis.

Número de grupo	Ses 2 6/n	SeK 2 24/n
Grupo No. 1	0.92	1.85
Grupo No. 2	1	0
Grupo No. 3	0.90	1.81
Grupo No. 4	0.96	1.92

Se consideraron los cuatro grupos de estudio con distribución normal por ser simétricos y meso-cúrticos.

Grupo No. 1: Pacientes con Lupus con manifestaciones neuro-psiquiátricas, como parte de estudio inmunológico se les realizó anticuerpos anti ADN, anticuerpos P Ribosomal, anticuerpos anti-cardiolipina IgM e IgG y anticuerpos anti β 2GP1; se consideró positivos mayor de 10 UI. Las manifestaciones neuro-psiquiátricas que presentaron estos pacientes fueron evaluados por personal médico entrenado para ello: neurólogos, psiquiátricos y psicólogos, realizándose además los estudios de gabinete pertinentes para la manifestación de cada paciente: Electromiograma, Tomografía Axial Ccomputarizada Cerebral, RNM Cerebral, Electroencefalograma, Angio-Resonancia Cerebral y Veno Resonancia Cerebral. Se determinó el nivel de actividad sistémica por medio del Índice SLEDAI-2k.

Grupo No. 2: Pacientes con diagnóstico de Lupus sin manifestaciones neuro-psiquiátricas, se les realizó, anticuerpos Anti ADN, anticuerpos P Ribosomales, anticuerpos anticardiolipina IgM e IgG y anticuerpos anti β 2GP1 ; además se determinó el nivel de actividad sistémica de la enfermedad por medio de Índice SLEDAI-2k.

Grupo No. 3: Pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas sin diagnóstico de Lupus: fueron evaluados por neurólogos, psiquiatras y psicólogos, realizándose estudios de gabinete pertinentes para los diferentes síntomas: Electromiograma, Electroencefalograma, TAC cerebral, RNM cerebral y Angio-resonancia cerebral y se

determinó la presencia y los niveles de anticuerpos P Ribosomales, ACL IgM, ACL IgG.

Grupo No. 4: Controles sanos. Fueron individuos del grupo personal médico y muestras de sangre de mujeres embarazadas con complicaciones obstétricas sin enfermedad reumática y se realizó anticuerpos P ribosomales y anticuerpos anti-cardiolipinas IgM e IgG.

Las manifestaciones clínicas de los dos grupos de pacientes con Lupus se dividieron en:

Muco-cutáneo	Articular	Renal	Hematológico	Inmunológico
Caída de cabello	Artralgias	Cilindros granulosos	Anemia hemolítica autoinmune	Anticuerpos Anti-ADN
Úlceras orales	Artritis	Cilindros hialinos	Trombocitopenia (<100,000 plaquetas)	Anticuerpos Anti Smith
Eritema malar		Cilindros leucocitarios	Leucopenia (<4000 glóbulos blancos)	Anticuerpos P Ribosomales
Eritema		Cilindros eritrocitarios	Linfopenia (< 1000 linfocitos totales)	Anticuerpos Anticardiolipina IgG e IgM
Discoide		Hematuria (>5 eritrocitos por campo)	Anemia (< 10 gramos de hemoglobina)	Anticuerpos β 2GP-1
Fotosensibilidad		Proteinuria en orina al azar (>+++ y orina 24 horas (>500 mg))		Factor Antinuclear dilución >1:80
		Leucocituria (>5 leucocitos por campo)		

PROCESAMIENTO DE DATOS

ANALISIS DE VARIANZA

Niveles de anticuerpos P Ribosomales UI

Grupo 1 (X_1) Lupus NP (28)	Grupo 2 (X_2) Lupus(25)	Grupo 3 (X_3) NP (28)	Grupo 4 (X_4) Sanos (20)
28	2	11	5
200	4	11	5
74	3	12	5
74	8	15	4
200	5	6	8
17	68	5	4
5	5	6	4
250	86	5	4
20	5	5	3
10	47	4	3
6	171	5	4
6	68	4	20
20	86	5	4
78	5	6	9
23	11	4	4
256	5	3	12
239	2	6	7
127	2	6	6
20	2	5	7
28	5	6	6
42	5	6	
35	6	10	
25	22	5	
10	8	5	
6	11	15	

	6		5	
	4		4	
	59		6	
$\Sigma X = 2826$				
$\Sigma X^2 = 252610$				

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

$$1. \text{ SC entre} = (\Sigma X_1)^2/n_1 + (\Sigma X_2)^2/n_2 + (\Sigma X_3)^2/n_3 + (\Sigma X_4)^2/n_4 - (\Sigma X)^2/N$$

$$(1868)^2/28 + (642)^2/25 + (186)^2/28 + (124)^2/20 - (2820)^2/101$$

$$143113 - 78736 = 64377$$

$$\text{SC entre: } \mathbf{64377}$$

$$2. \text{ SC dentro} = \Sigma X^2 - [(\Sigma X_1)^2/n_1 + (\Sigma X_2)^2/n_2 + (\Sigma X_3)^2/n_3 + (\Sigma X_4)^2/n_4]$$

$$252610 - 1868^2/28 + (642)^2/25 + (186)^2/28 + (124)^2/20$$

$$252610 - 143113 = 109497 \quad \text{SC dentro: } \mathbf{109497}$$

$$3. \text{ SC Total: SC entre} + \text{SC dentro}$$

$$\text{SC Total: } 64377 + 109497 = 173874$$

$$4. \text{ Verificación: } \text{SCT} = \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2/N$$

$$252610 - (2820)^2/101 = 252510 - 78736 = 173874$$

$$5. \text{ Grados de Libertad: (GL)}$$

$$\text{SC entre} = K - 1 = 4 - 1 = 3$$

$$\text{SC dentro} = N - K = 101 - 4 = 97$$

$$\text{SC total} = N - 1 = 101 - 1 = 100$$

$$\text{Prueba F (tabla G) } \mathbf{3/97} \quad \text{valor } \alpha = \mathbf{2.68 (71)}$$

6. Estimación de varianza entre los grupos (SB^2)

$$SC \text{ entre/GL} \quad 64377/3 = 21459$$

7. Estimación de varianza dentro de los grupos (SW^2)

$$SC \text{ dentro /GL} \quad 109497/97 = 11128.8$$

8. Cálculo de F: $F = SB^2/SW^2$

$$21459/ 1128.8 = 19.01$$

Valor F Calculado es > que F crítico.

Se rechaza la hipótesis nula. Hay diferencia entre los grupos

$$\mu_1 = 67.35 \quad \mu_2 = 25.68 \quad \mu_3 = 6.64 \quad \mu_4 = 6.2$$

Fuente	SC	GL	CM	Valor F
entre	64377	3	21459	19.01
dentro	109497	97	1128.8	
total	173874	100		

$$DSH = q \sqrt{CM/n}$$

$$DSH = 2.68 \sqrt{1128.8/28} = 17.01$$

$$DSH = 2.68 \sqrt{1128.8/25} = 18$$

$$DSH = 2.68 \sqrt{1128.8/28} = 17.01$$

$$DSH = 2.68 \sqrt{1128.8/20} = 20.13$$

	Grupo sanos	Grupo NP sin lupus	Grupo Lupus sin NP	Grupo Lupus NP
Grupo sanos	-----	0.44	19.48	60.51
Grupo NP sin lupus		-----	0	40.99
Grupo Lupus sin NP			-----	60.07
Grupo Lupus NP				-----

Ho: $\mu_4 = \mu_3 = 17.01$ No se rechaza porque $0.44 < 17.01$

Ho: $\mu_4 = \mu_2 = 18$ Se rechaza porque $19.48 > 18$

Ho: $\mu_4 = \mu_1 = 17.01$ Se rechaza porque $60.51 > 17.01$

Ho: $\mu_3 = \mu_2 = 20.13$ No se rechaza porque $0 < 20.13$

Ho: $\mu_3 = \mu_1 = 17.01$ Se rechaza porque 40.99 es > 17.01

Ho: $\mu_2 = \mu_1 = 20.13$ Se rechaza porque 60.07 es > 20

Existe diferencia estadísticamente significativa que indique que los niveles anticuerpos P Ribosomales del grupo de Lupus Neuro-psiquiátricos y el grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico comparado con el grupo de sujetos sanos.

Existe diferencia estadísticamente significativa que indique que los niveles de anticuerpos P Ribosomales del grupo de Lupus Neuro-psiquiátrico es diferente al grupo de pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas sin Lupus y al grupo de Lupus Eritematoso Sistémico.

ANALISIS DE VARIANZA

Niveles de anticuerpos anti-cardiolipina IgG UI

Grupo 1 (X ₁) Lupus NP (28)	Grupo 2 (X ₂) Lupus (25)	Grupo 3 (X ₃) NP (28)	Grupo 4 (X ₄) Sanos (20)
10	5	3	6
8	3	3	5
6	4	10	5
6	37	15	2
7	12	7	2
10	7	8	1
7	10	3	1
10	9	7	2
9	5	3	2
35	12	4	2
6	7	5	1
3	10	9	1
10	8	3	2
10	7	7	2
10	7	4	3
10	13	7	2
5	13	8	2
20	25	8	2
10	15	8	1
3	10	5	1
10	8	5	
10	35	10	
15	20	3	
4	24	5	
4	20	3	
2		6	

	3		10	
	42		3	
$\sum X = 828$				
$\sum X^2 = 12711$				

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

$$1. \text{ SC entre} = (\sum X_1)^2/n_1 + (\sum X_2)^2/n_2 + (\sum X_3)^2/n_3 + (\sum X_4)^2/n_4 - (\sum X)^2/N$$

$$(285)^2/28 + (326)^2/25 + (172)^2/28 + (45)^2/20$$

$$2900 + 4251 + 1056 + 101 = 8398$$

$$8308 - (828)^2/101 \quad 8308 - 6787 = \text{SC entre} = 1521$$

$$2. \text{ SC dentro} = \sum X^2 - [(\sum X_1)^2/n_1 + (\sum X_2)^2/n_2 + (\sum X_3)^2/n_3 + (\sum X_4)^2/n_4]$$

$$12711 - 8398 = \text{SC dentro} = 4403$$

$$3. \text{ SC Total: SC entre} + \text{SC dentro}$$

$$4403 + 1521 = \text{SC total } 5924$$

$$4404 \text{ Verificación: } SCT = \sum X^2 - (\sum X)^2/N$$

$$SCT = 12711 - 6787 \quad \text{Verificación: SC total } 5904$$

$$9. \text{ Grados de Libertad: (GL)}$$

$$\text{SC entre} = K - 1 = 4 - 1 = 3$$

$$\text{SC dentro} = N - K \quad 101 - 4 = 97$$

$$\text{SC total} = N - 1 \quad 101 - 1 = 100$$

$$\text{Prueba F (tabla G)} \quad 3/97 \quad \text{valor } \alpha = 2.68 (71)$$

$$10. \text{ Estimación de varianza éntrelos grupos (SB}^2\text{)}$$

$$\text{SC entre/GL} \quad 1521/3 = 119$$

11. Estimación de varianza dentro de los grupos (SW^2)

$$SC \text{ dentro } / GL \qquad 4403/97 = 45.3$$

12. Cálculo de F: $F = SB^2/SW^2$

$$507/45.3 = 11.19$$

Valor F Calculado es > que F crítico.

Se acepta la hipótesis nula de diferencia entre grupos de pacientes con respecto a los anticuerpos anticardiolipina IgG.

Diferencia honestamente significativa (Prueba de Tukey) con respecto a anticuerpos anti-cardiolipina IgG.

	Sano (X_4)	NP (X_3)	LNP (X_1)	L (X_2)
Sano	-----	4	7.92	10.82
NP		-----	3.92	2.87
LNP			-----	2.87
L				-----

fuelle	SC	GI	CM	Valor F
entre	1521	3	507	11.19
dentro	4403	97	45.3	
total	5924	100		

$$\mu_1 = 11.53 \quad \mu_2 = 12.01 \quad \mu_3 = 11.35 \quad \mu_4 = 13.43$$

Ho: $\mu_4 = \mu_3$ HSD= 2.68 $\sqrt{45.3/28} = 3.40$ Se rechaza Ho: $4 > 3.40$

Ho: $\mu_4 = \mu_2$ HSD= 2.68 $\sqrt{45.3/25} = 3.60$ Se rechaza Ho: $7.92 > 3.60$

Ho: $\mu_4 = \mu_1$ HSD= 2.68 $\sqrt{45.3/28} = 3.40$ Se rechaza Ho: $10.82 > 3.40$

Ho: $\mu_3 = \mu_2$ HSD= 2.68 $\sqrt{45.3/20} = 4.03$ No se rechaza Ho: $3.92 < 4.03$

Ho: $\mu_3 = \mu_1$ HSD= 2.68 $\sqrt{45.3/28} = 3.40$ No se rechaza Ho: $2.87 < 3.40$

Ho: $\mu_2 = \mu_1$ HS = 2.68 $\sqrt{45.3/20} = 4.03$ No se rechaza Ho: $2.87 < 4.03$

Existe diferencia entre los niveles de anticuerpos anticardiolipina IgG entre los grupos (Lupus Neuro-psiquiátrico, Lupus Eritematoso Sistémico y pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas sin Lupus) comparado con el grupo de sujetos sanos.

ANALISIS DE VARIANZA

Niveles de anticuerpos anticardiolipina IgM UI

Lupus NP (X_1) (28)	Lupus NP (X_2) (25)	NP sin Lupus (X_3) (28)	Sanos (X_4) (20)
10	5	4	7
3	13	4	7
6	8	2	5
4	5	10	3
5	13	5	2
10	4	4	2
5	13	10	3
10	5	3	2
4	12	4	2
30	3	5	3
12	15	9	4
7	6	9	3
4	18	14	3
5	4	9	2
8	12	3	2
10	18	9	6
5	5	14	5
10	3	32	5
10	32	4	7
3	7	32	5
10	7	6	
10	12	10	
10	10	10	
3	5	5	
4	12	5	
2		10	

	5		5	
	34		4	
$\sum X = 804$				
$\sum X^2 = 10804$				

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

$$4405 \text{ SC entre} = (\sum X_1)^2/n_1 + (\sum X_2)^2/n_2 + (\sum X_3)^2/n_3 + (\sum X_4)^2/n_4 - (\sum X)^2/N$$

$$(239)^2/28 + (247)^2/25 + (239)^2/28 + (78)^2/20 - (804)^2/101$$

$$2040 + 2440 + 2040 + 304 = 6824$$

$$6824 - 6400 = \text{SC entre} = 424$$

$$\text{SC dentro} = \sum X^2 - [(\sum X_1)^2/n_1 + (\sum X_2)^2/n_2 + (\sum X_3)^2/n_3 + (\sum X_4)^2/n_4]$$

$$10804 - 6824 \text{ SC dentro} = 3980$$

$$4406 \text{ SC Total: SC entre} + \text{SC dentro}$$

$$424 + 3980 = \text{SC total } 4404$$

$$\text{Verificación: } SCT = \sum X^2 - (\sum X)^2/N$$

$$SCT = 10804 - 6400$$

$$\text{Verificación: SC total } 4404$$

13. Grados de Libertad: (GL)

$$\text{SC entre} = K - 1 = 4 - 1 = 3$$

$$\text{SC dentro} = N - K = 101 - 4 = 97$$

$$\text{SC total} = N - 1 = 101 - 1 = 100$$

$$\text{Prueba F (tabla G) } 3/97 \quad \text{valor } \alpha = 2.68 \text{ (71)}$$

14. Estimación de varianza entre los grupos (SB^2)

$$SC \text{ entre/GL} \quad 424/3 = \mathbf{141}$$

15. Estimación de varianza dentro de los grupos (SW^2)

$$SC \text{ dentro /GL} \quad 3980/97 = 41$$

16. Cálculo de F: $F = SB^2/SW^2$

$$141/41 = 3.43$$

Valor F Calculado es $>$ que F crítico.

Se acepta la hipótesis de diferencia entre grupos de pacientes con respecto a los anticuerpos anti-cardiolipina IgM.

Fuente	SC	GL	CM	Valor F
entre	424	3	141	3.4
dentro	3980	97	41	
total	4404	100		

Diferencia honestamente significativa (Prueba de Tukey) con respecto a anticuerpos anti-cardiolipina IgM.

	Sano (X_4)	LNP (X_1)	NP (X_3)	L (X_2)
Sano	-----	4.63	4.63	5.98
LNP		-----	0	5.25
NP			-----	5.25
L				-----

$$\mu_1 = 12.19 \quad \mu_2 = 12.90 \quad \mu_3 = 12.19 \quad \mu_4 = 14.42$$

Ho: $\mu_4 = \mu_3$ HSD= 2.68 $\sqrt{41/28} = 3.24$ Se rechaza Ho: 4.63 > 3.24

Ho: $\mu_4 = \mu_2$ HSD= 2.68 $\sqrt{41/25} = 3.43$ Se rechaza Ho: 4.63 > 3.43

Ho: $\mu_4 = \mu_1$ HSD= 2.68 $\sqrt{41/28} = 3.24$ Se rechaza Ho: 5.98 > 3.24

Ho: $\mu_3 = \mu_2$ HSD= 2.68 $\sqrt{41/20} = 3.83$ No se rechaza Ho: 0 < 3.83

Ho: $\mu_3 = \mu_1$ HSD= 2.68 $\sqrt{41/28} = 3.24$ Se rechaza Ho: 5.25 > 3.83

Ho: $\mu_2 = \mu_1$ HSD= 2.68 $\sqrt{41/20} = 3.84$ Se rechaza Ho: 5.25 > 3.84

Existe diferencia entre los niveles anticuerpos anticardiolipina IgM entre los tres grupos (Lupus Neuro-psiquiátrico, Lupus Eritematoso Sistémico y manifestaciones neuro-psiquiátrico sin Lupus) comparado con el grupo de sujetos sanos.

Existe diferencia entre los niveles de anticuerpos anticardiolipina IgM en el grupo de pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico comparado con los grupos de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas sin Lupus y los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

IV. RESULTADOS

Tabla No. 1

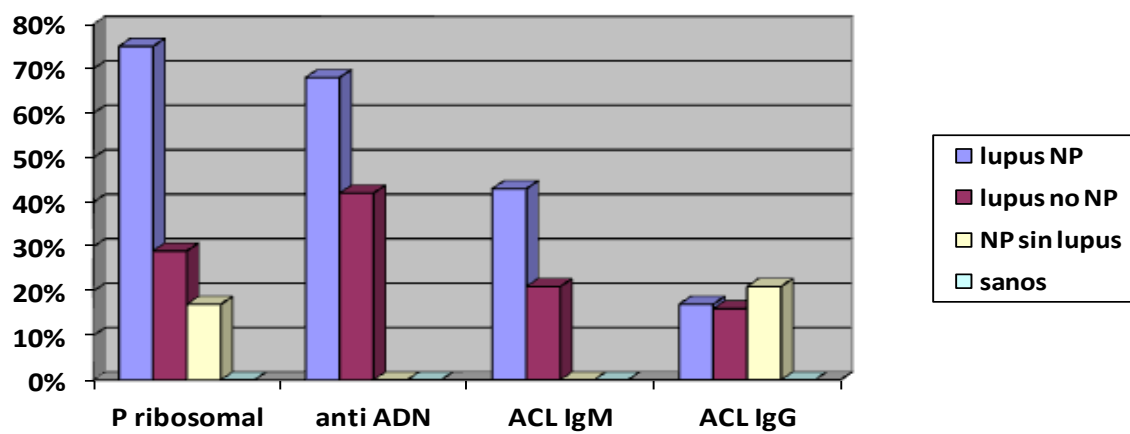
Datos demográficos de los cuatro grupos estudiados.

Característica demográfica	Lupus NP (28)	Lupus sin NP (24)	NP sin lupus (29)	Controles sanos (26)	Valor P
Sexo femenino	96%	95%	96%	88%	
Edad (años)	26.21 DS 10.58	30.33 DS 9.44	28.38 DS 7.58	25.28 DS 5.02	
Tiempo de diagnóstico de lupus (meses)	47.01 DS 45.14	39.52 DS 34.18	NA	NA	0.001 (0.86-1.71)
Tiempo de evolución de los síntomas NP (meses)	6.11 DS 4.61	NA	5.62 DS 4.52	NA	0.001 (5.83-10.81)
Criterios ACR (media)	4.7	3.41	NA	NA	0.0354
Índice SLEDAI (Media)	12.93 DS 2.12	6.67 DS 4.92	NA	NA	0.05
Ac P ribosomales	21 (75%)	7 (29%)	4 (13.7%)	2 (7.7%)	
Ac Anti ADNds	19 (68%)	10 (42%)	NA	NA	0.02
ACL IgM	12 (43%)	5 (21%)	3 (10.7%)	0%	
ACL IgG	5 (17%)	4 (16%)	1 (3.57%)	0%	
Ac B2GP1	9 (32%)	2 (8%)	NA	NA	0.05

Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Gráfica No. 1

Anticuerpos presentes en los cuatro grupos de pacientes



Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Tabla No. 2

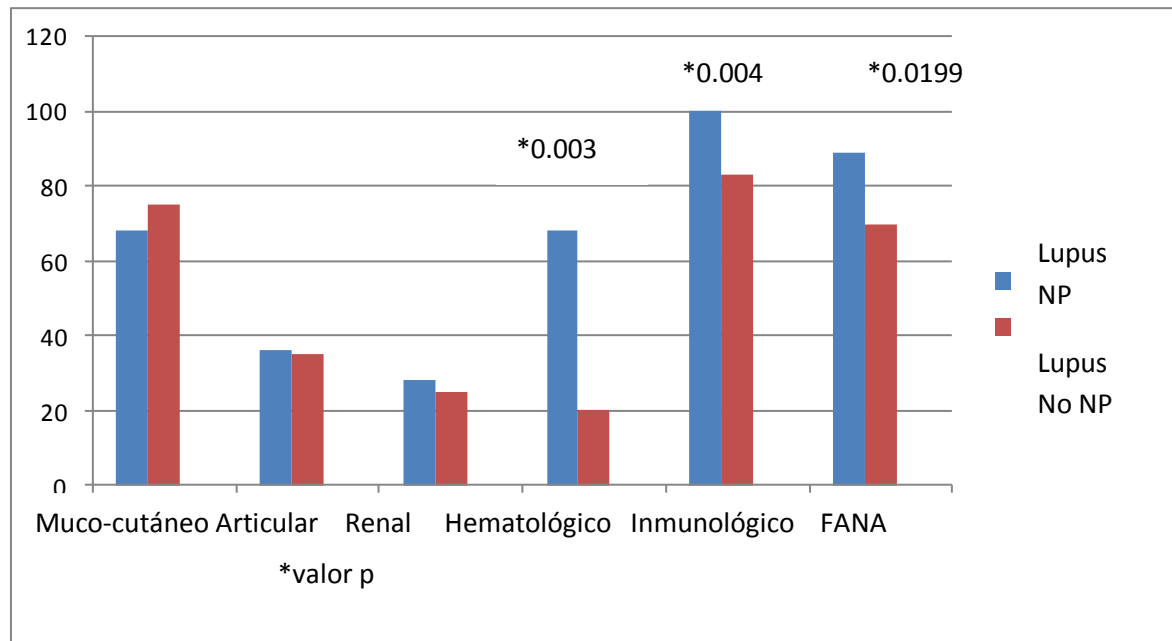
Comparación de anticuerpos presentes en los cuatro grupos de estudio.

Anticuerpo UI (DS)	Lupus NP (28)	Lupus (24)	NP sin lupus (29)	sanos (26)
Ac P Ribosomales (μ,DS)	66.8 (15.73)	26.29 (8.51)	6.62 (0.58)	6.95 (0.75)
Ac anti ADN UI (μ,DS)	117.60 (20.90)	43.87 (12.73)	--	--
ACL IgG UI (μ,DS)	9.57 (1.43)	10.28 (1.59)	6.37 (0.71)	4.11 (0.98)
ACL IgM UI (μ,DS)	8.57 (1.37)	10.75 (1.26)	9.41 (1.35)	4.76 (0.73)
Ac B2GP1 UI (μ,DS)	17.10 (3.37)	10.79 (1.28)	8.9 (1.10)	--

Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Gráfica No. 2

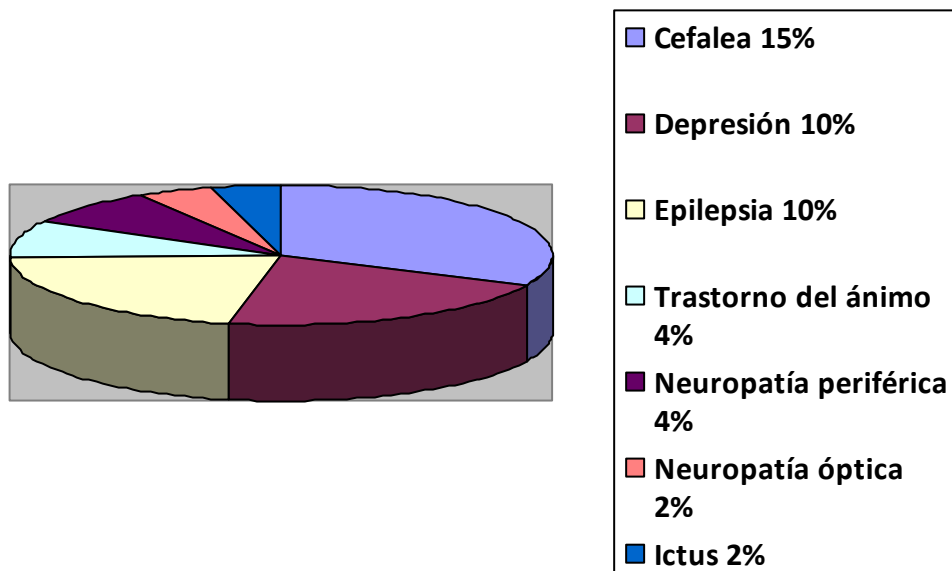
Hallazgos clínicos y serológicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Gráfica No. 3

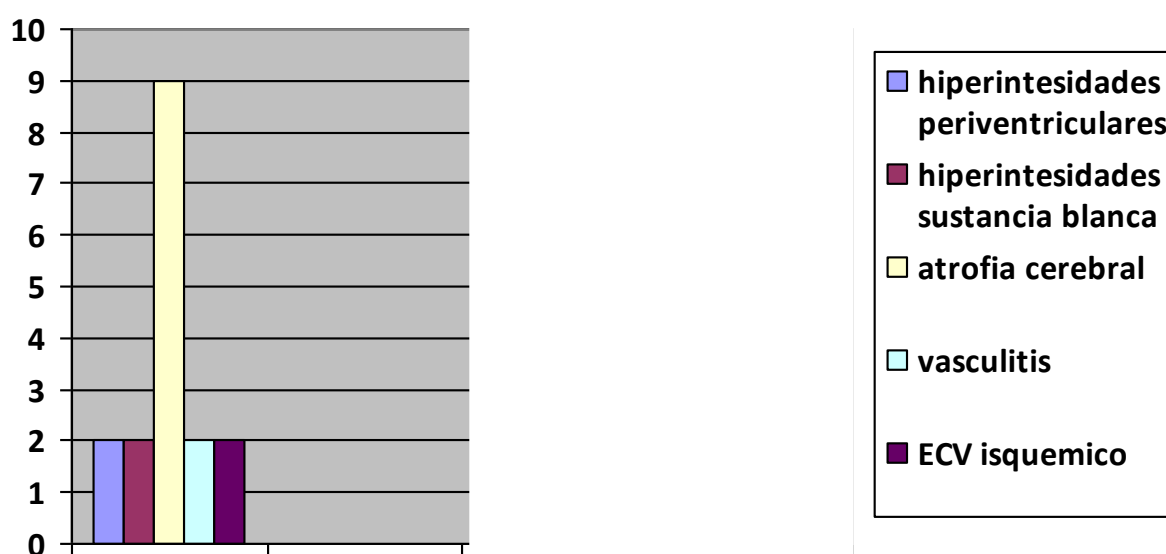
Manifestaciones neuro-psiquiátricas en pacientes con Lupus.



Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Gráfica No. 4

Hallazgos en Resonancia Magnética Cerebral en pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico.



Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Tabla No. 3

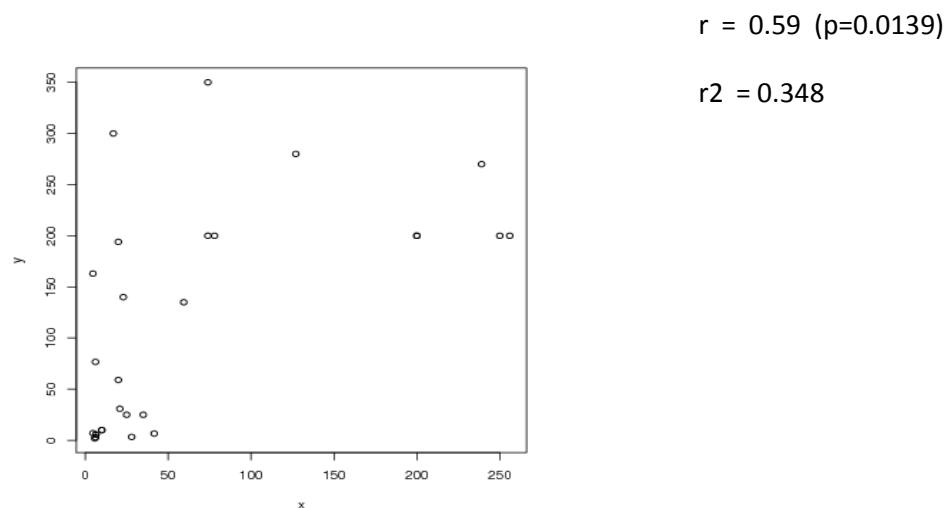
Comparación entre las manifestaciones neuro-psiquiátricas en los grupos estudiados.

Manifestaciones neuro-psiquiátricas	Lupus 48 (%)	No Lupus 49 (%)	Valor P
Epilepsia	5 (10%)	6 (12%)	1.0
Cefalea	7(15%)	9(18%)	0.8321
Trastorno cognitivo	1(2%)	0	0.491
Trastorno del ánimo	2(4%)	3(6%)	1.0
Neuropatía periférica	2(4%)	3(6%)	1.0
Neuropatía óptica	2(4%)	2(4%)	1.0
Ansiedad	1(2%)	9(18%)	0.0119
Ictus	2(4%)	0	0.2368
Trastorno confusional agudo	1(2%)	4(8%)	0.3525
Meningitis aséptica	1(2%)	0	0.491
Depresión	5(10%)	6(12%)	1.0
Mielopatía no compresiva	0	2(4%)	1.0
Esclerosis múltiple	0	3(6%)	1.0
Psicosis	1	2(4%)	1.0

Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Gráfica No. 5

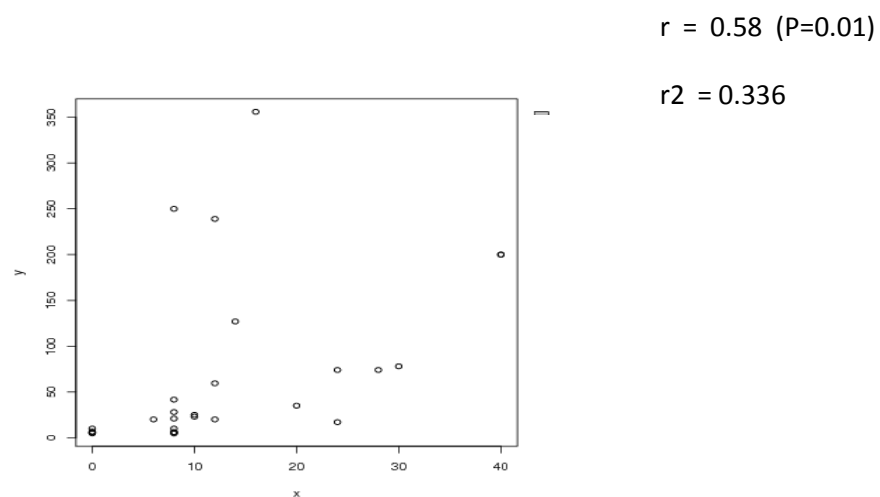
Correlación entre anticuerpos P ribosomales y anticuerpos anti ADN



Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Gráfica No. 6

Correlación entre anticuepos P Ribosomales e Índice SLEDAI-2k



Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Tabla No. 4

Análisis uni-variable de las manifestaciones neuro-psiquiátricas y los anticuerpos P ribosomales en pacientes con Lupus.

Manifestación clínica	RR	Valor P
Ansiedad	0.05	1.0
Cefalea	0.83	0.705
Epilepsia	4.50	0.3642
Meningitis aséptica	0.05	1.0
Estado confusional agudo	0.11	1.0
Depresión	0.55	0.4040

Fuente: Datos obtenidos de los expedientes clínicos.

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

Se incluyó en el estudio un total de 101 personas divididas en cuatro grupos: Grupo No. 1: Fueron 28 pacientes con Lupus con manifestaciones Neuro-psiquiatrico, Grupo No. 2: Se incluyeron 25 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sin manifestaciones neuro-psiquiatricas, Grupo No. 3: Se incluyeron 28 pacientes con manifestaciones neuro-psiquiatricas sin diagnóstico de Lupus (Factor antinuclear y anticuerpos anti ADN negativos, ni manifestaciones clínicas sugestivas de Lupus Eritematoso Sistémico y Grupo No. 4: Fueron 20 sujetos sanos.

El 93.76% de pacientes todos los sujetos incluidos eran mujeres, edad promedio de 25.55 años. A los cuatro grupos de sujetos se les realizó anticuerpos P ribosomales, anticuerpos anticardiolipina IgM e IgG, anticuerpos anti β 2GP1 solo se realizó en los dos grupos de pacientes con Lupus.

En el grupo de sanos se incluyó mayor grupo de hombres, y eran más jóvenes (25.28 años DS 5.02). El tiempo de diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico fue mayor en el grupo de pacientes con Lupus Neuro-psiquiatrico (47.01 DS 45.15 versus 39.52 DS 34.18) sin diferencia estadística y el tiempo de evolución de las manifestaciones neuro-psiquiatricas fue mayor en pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico en comparación del grupo de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiatricas sin Lupus Eritematoso Sistémico. ($p=6870$). Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiatrico cumplieron cuatro criterios o más para el diagnóstico de la enfermedad, mientras que los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico presentaron menos de cuatro criterios. ($p=0.001$ IC 95% 0.86-1.71) Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiatrico estaban con una enfermedad más activa (SLEDAI 2k 12.93 versus SLEDAI 2k 6.67) siendo estadísticamente significativa dicha diferencia ($p=0.001$ IC 95% 5.83-10.81). Tabla No. 1. El 75% de los pacientes con Lupus Neuro-psiquiatrico presentaron anticuerpos P Ribosomales ($\mu=66.8$ UI) comparado con 29% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ($\mu=26.29$ UI). El 68% de pacientes con Lupus Neuro-psiquiatrico presentó elevación de anticuerpos anti-ADN ($\mu=117.60$ UI) mientras que solo el 42% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ($\mu=43.87$ UI) (valor p 0.02). El 43% de los pacientes con Lupus Neuro-psiquiatrico presentó elevación de los anticuerpos anticardiolipina IgM. Las diferencias entre los grupos con respecto a la presencia de anticuerpos P Ribosomales y anticardiolipinas no fueron

estadísticamente significativa. Anticuerpos β 2GP-1 se presentó en 32% de pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico. No. 1, No. 2 y Grafica No. 1

Los anticuerpos anti-ADN, anticardiolipinas IgM e IgM y anticuerpos β 2GP-1 se encontraron en 100% de los pacientes con Lupus Neuropsiquiátrico comparado con 80% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ($p=0.004$); manifestaciones hematológicas (trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune se encontró en 75% de pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico comparado con 20% de pacientes del Grupo No. 2 ($p=0.003$); Factor Antinuclear positivo patrón homogéneo o periférico se documentó en 85% de pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico versus 65% de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ($p=0.0199$). Artritis se presentó en 36% de ambos grupos, y manifestaciones renales entre 25 y 28%. Grafica No. 2

Se documentaron 47 manifestaciones clínicas de los 28 pacientes con Lupus Neuro-psiquiátricas explicadas debido a que en un solo paciente se presentaban entre una y tres manifestaciones clínicas siendo estas: cefalea 15%, depresión y epilepsia 10%, trastorno del ánimo y neuropatía periférica 4%; neuropatía óptica e ictus 2%, otras poco frecuentes fueron: meningitis aséptica, síndrome desmielinizante agudo, psicosis. Gráfica No. 3

Solamente a 24 de 28 pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico se les realizó estudios de gabinete: Resonancia Magnética Cerebral (37%); Angioresonancia Magnética Cerebral (29%); Electroencefalograma (29%). Electromiograma (8.33%). Los electroencefalogramas fueron indicados para estudio de causa de epilepsia en cinco pacientes y dos por estudio de cefalea. De los dos electromiogramas realizados indicados para estudio de neuropatía periférica solo en uno se documentó neuropatía sensitivo-motora mixta. A 11 pacientes se les realizó TAC cerebral previa a la Resonancia Magnética Cerebral indicadas como estudio inicial de las diferentes manifestaciones neuro-psiquiátricas y en tres pacientes para el estudio de ictus.

El 100% de los pacientes que se les realizó Resonancia Magnética Cerebral se encontró atrofia cerebral severa, 22% hallazgos sugestivos de vasculitis a nivel de arteria cerebral media pero no se confirmó con biopsia. Dos pacientes (22%) hiper-intensidades peri-ventriculares, 22% pacientes con hiper-intensidades en sustancia blanca y 22% evento cerebro vascular isquémico. Gráfica No. 4

A los tres pacientes con eventos epilépticos se les documentó actividad anormal

cortical por medio de electroencefalograma y una se encontró además hiperintensidades peri-ventriculares sub-corticales y atrofia cerebral severa.

Los dos pacientes con vasculitis en arteria cerebral media por Resonancia Magnética Cerebral la manifestación clínica fue cefalea y evento cerebro vascular isquémico a nivel frontal, sin elevación de anticuerpos P Ribosomales pero si con la presencia de anticuerpos β 2GP1 positivos. Una adolescente presentó síndrome convulsivo y la Resonancia Magnética reportó atrofia cerebral severa y microinfartos y se asoció a la presencia de anticuerpos P Ribosomales. Una paciente presentó meningitis aséptica quien recibió inmunosupresión intravenoso con Ciclofosofamida ya que además presentó Glomerulofritis Membrano-proliferativa, pero presentó fungemia por *Cándida Albicans* y falleció.

El 25% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sin manifestaciones neuropsiquiátricas presentó elevación de los anticuerpos P Ribosomales, un paciente con vasculitis cutánea, una con anemia hemolítica autoinmune y una con nefritis lúpica. Estos pacientes presentaron actividad severa de la enfermedad (SLEDAI 2k 24 puntos); una paciente presentó colitis ulcerativa y manifestaciones articulares.

Fueron 49 las manifestaciones neuropsiquiátrica en 28 pacientes sin Lupus: 12% epilepsia y depresión; 18% cefalea y ansiedad; 8% confusional agudo; 6% trastorno del ánimo, neuropatía periférica y esclerosis múltiple; 4% psicosis, mielopatía no compresiva y neuropatía óptica, sin ser diferentes estadísticaamente a los pacientes con Lupus NP. (Tabla No. 3). De este grupo de pacientes el 75% que presentaron epilepsia se encontró anormalidades difusas en electroencefalograma y uno con epilepsia focal asociado a trastorno del ánimo y cefalea. Enfermedad irritativa cortical se documentó en dos pacientes, uno asociado a psicosis y ondas lentas fronto-parietales izquierdas en Electroencefalograma, se asociado a cefalea y hallazgos de hiperintensidades en sustancia blanca y gris en Resonancia Magnética además de leuco-encefalopatía posterior reversible. Una paciente presentó trastorno de ansiedad y al ser evaluada por médicos psiquiátricos evidenciaron trastorno bipolar, el paciente con neuropatía óptica presentó hiper-intensidades cerebrales en Resonancia Magnética y elevación leve de anticuerpos P ribosomales. Los otros cuatro casos presentaron elevación moderada de anticuerpos P ribosomales con manifestaciones clínicas de esclerosis múltiple *like* (2), síndrome miasténico *like* (1) y neuropatía periférica (1).

En las Veno-Resonancias que se realizaron se documentó trombosis en senos venoso, transverso y yugular en tres pacientes y un paciente hipoplasia del seno recto.

Las manifestaciones NP en pacientes sin Lupus fue 18% cefalea 12% epilepsia y ansiedad 18% trastorno confusional agudo 8%, depresión 12% y al compararlas con las manifestaciones NP en pacientes con Lupus hubo diferencia estadísticamente significativa en la presencia de ansiedad ($p=0.011$). Tabla No. 3

La fuerza de correlación entre la presencia de anticuerpos P ribosomales y el índice SLEDAI-2k: $r= 0.59$ ($p=0.0139$), $r^2= 0.348$; anticuerpos P ribosomales y anticuerpos anti ADN: $r= 0.58$ ($p=0.001$) $r^2= 0.334$, indicando que el aumento de los niveles de P ribosomales tienen una relación moderada con el aumento de los anticuerpos anti ADN y con la actividad de la enfermedad medida con SLEDAI 2k, pero no indican causalidad entre ellos. Gráfica No. 5 y No. 6

El riesgo de presentar epilepsia es 4.5 veces más en pacientes con Lupus que tienen anticuerpos P ribosomales pero no fue estadísticamente significativo. Tabla No. 4

En el grupo de pacientes con Lupus NP siete de ellos eran menores de 18 años, 88% mujeres presentaron actividad severa de la enfermedad (SLEDAI 2k en 29 puntos (8-40), presentando epilepsia 71%, afección renal 57% y anemia hemolítica autoinmune 100%. En este grupo de pacientes se documentó epilepsia en 6 pacientes y se asoció a anticuerpos P Ribosomales, De los 28 pacientes veintiséis presentaron un solo evento neuro-psiquiátrico durante el estudio, y dos presentaron dos eventos (cefalea y neuropatía periférica), pero ninguna de ellas elevaron los niveles de anticuerpos P Ribosomales durante la exacerbación de la enfermedad. Ninguno tuvo manifestaciones hepáticas. El 75% de las pacientes con afección renal presentó anticuerpos P ribosomales.

El análisis de ANOVA demostró que:

1. Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico y Lupus Eritematoso Sistémico presentaron anticuerpos P Ribosomales comparados con sujetos sanos; y los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátricos presentaron anticuerpos P Ribosomales comparados con pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y el grupo de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas sin causa reumática.

2. Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico, Lupus Eritematoso Sistémico y el grupo de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricos sin Lupus presentaron anticuerpos anticardiolipina IgG comparado con el grupo de sujetos sanos; pero no hubo diferencia entre la presencia de estos anticuerpos en los tres grupos de pacientes.
3. Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico, Lupus Eritematoso Sistémico y el grupo de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricos sin Lupus presentaron anticuerpos anticardiolipina IgM comparado con el grupo de sujetos sanos; y los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico presentaron anticuerpos anticardiolipina IgM comparado con el grupo de pacientes con Lupus y los pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas de otra índole.

Nuestro estudio demostró que a los sujetos sanos no presentaron anticuerpos P Ribosomales, anticardiolipina IgG e IgM; sin embargo los pacientes con Neuro-Lupus presentaron anticuerpos P Ribosomales y anticuerpos anticardiolipina IgM similar a estudio otros estudios. (55,68) Esta asociación de anticuerpos ha sido reportada en la literatura y relacionada con manifestaciones neuro-psiquiátricas de Lupus Eritematoso Sistémico, recordemos que dichos anticuerpos por si solos o en conjunto pueden provocar lesiones cerebrales. Estos datos sugieren que estas dos familias de anticuerpos están en interacción con la patogénesis del Lupus Neuro-psiquiátrico pero además recordemos que entre las otras manifestaciones clínicas no neuro-psiquiátricas presentada en estos pacientes fueron las hematológicas y en nuestro medio los anticuerpos anticardiolipina IgM se han reportado en estas manifestaciones principalmente anemia hemolítica y trombocitopenia.

Uno de las limitaciones del estudio es la poca cantidad de pacientes y porque fue realizado por conveniencia, sería interesante reproducir este estudio de forma aleatorizada en mayor número de pacientes para demostrar esta diferencia.

Demuestra que estos anticuerpos se encuentran en nuestros pacientes con Neuro-Lupus y Lupus Eritematoso Sistémico muy activo, por lo que es recomendable realizarlos en estos pacientes. Con este estudio se concluyó que los anticuerpos P Ribosomales están asociados con la patogénesis de Lupus Neuro-psiquiátrica, además hay interacción de estos anticuerpos con los anticuerpos β 2GP1 y anticuerpos

ACLa IgM, aunque estos anticuerpos ACL IgM no explican los mecanismos patogénicos de la enfermedad pro-trombótica a nivel vascular ya que en estos pacientes tenían anemia hemolítica. Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico presentaron mayor actividad de la enfermedad (SLEDAI 2k mayor 12 puntos) La correlación entre anticuerpos P Ribosomales y la actividad de la enfermedad medido por SLEDAI 2K y los niveles de anticuerpos anti ADN es positiva moderada alta, pero no demuestran ser la causa. Se deben vigilar por eventos epilépticos los pacientes con presencia de anticuerpos P Ribosomales ya que tienen cuatro veces más de presentarla.

6.1 CONCLUSIONES

1. Los anticuerpos P Ribosomales están asociados con la patogénesis de Lupus Neuro-psiquiátrico.
2. Existe interacción entre la presencia de anticuerpos P Ribosomales y anticuerpos anticardiolipina IgM en la patogénesis de Lupus Neuro-psiquiátrico.
3. La presencia de anticuerpos anticardiolipina IgM en pacientes con Neuro-Lupus no explican los mecanismos patogénicos de la enfermedad pro-trombótica a nivel vascular ya que en estos pacientes se documentó manifestaciones hematológicas como anemia hemolítica.
4. Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico presentaron mayor actividad de la enfermedad (SLEDAI 2k mayor de 12 puntos)
5. Existe correlación positiva moderada entre los anticuerpos P Ribosomales y la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI 2k y los niveles de anticuerpos P Ribosomales, anti ADN, pero no estos no demuestra causalidad.
6. Los pacientes con Lupus que presentan anticuerpos P Ribosomales más de cuatro veces de riesgo de presentar epilepsia (RR 4.5)
7. Los pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico presentarn de forma concomitante anticuerpos P Ribosomales y anticuerpos anti β 2GP-1.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Realizar anticuerpos P Ribosomales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con manifestaciones neuro-psiquiátricas.
2. Realizar anticuerpos anticardiolipina IgM en pacientes con Lupus Neuro-psiquiátrico con anticuerpos P Ribosomales positivos.
3. Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con alta actividad de la enfermedad pueden presentar manifestaciones neuro-psiquiátricas que definen Neuro-Lupus.
4. Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y anticuerpos P Ribosomales se deben de tener en vigilancia estrecha por el riesgo de presentar Síndrome Epiléptico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Emese, H, e at. "Are Anti-Ribosomal P Protein Antibodies Relevant in Systemic Lupus Erythematosus?" Clinical Review in Allergy and Immunology. 2007 32(1) 37-46
2. ACR, The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus síndromes (1999) Arthritis Rheum 42, 599-608
3. Karasa, A, et al. "Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis". Arthritis Rheum. 2007 54, 312-324
4. Hermosillo-Romo, J, et al. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erthematosus (NPSLE). Best Practice Research Clinical Rheumatology 2002: 16:229-44
5. West, D, et al. "Neuropsychiatric lupus". Rheumatology Disease Clinic North American 1994: 20:129-58
6. Elkol, H, et al. "Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus". Proc Nat Acad USA 1986;83:7419-23
7. Frogoso, G, et al. "Serum and Cerebrospinal Fluid Auroantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis". 2008 Volumen 3 Issue 2 pp 3347
8. Jarpa, J, et al "Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity." Lupus 2011 20, 58-66

9. Luzka, D, et al. "Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement." *Lupus* 2010 19, 717-726
10. Ainala, V, et al "Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes a population-based evaluation". *Arthritis Rheum* 2001; 45(5) 419-23
11. Jana, D, et al. "Neuropsychiatric syndromes in lupus prevalence using standardized definitions". *Neurology* 2002 58(8) 1214-20
12. Karpiak, R, et al. "Antiserum to brain gangliosides produces recurrent epileptiform activity". *Science* 1976;194;(4266):735-7
13. Gaburo, A, et al. "In vivo". Effects of anti-ribosomal P protein antibodies injections into lateral of the rat brain." *Arthritis Rheum* 1995;38(9)S297
14. Lipton, D, et al. "Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders". *N Engl J Med* 1994;330(9)613-22
15. The, K, et al. "Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal." *Arthritis Rheum* 1994;37(3)307-15
16. Yu, H, et al. "The clinical relevance of antibodies to ribosomal P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease". *Ann Rheum Dis* 2000; 59(2)99-104
17. Bonfá, J, et al. "Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies". *N Engl J Med* 1987;317(5):265-71
18. Arnet, R, et al. "Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations". *Arthritis Rheum* 1996. 39(11):1833-9

19. Isshi, D, et al. "Differential roles of the anti-ribosomal P antibodies and antineuronal antibodies in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus." *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1819
20. "Autoantibodies to the ribosomal P protein react with a plasma membrane-related target on human cell." *J Clin Invest* 1992;89(4):126-41
21. Hanly, D. et al. "Antiphospholipid syndrome: an overview". *CMAJ* 2003 168(13):1675-82
22. Sanna, E, et al. "Central nervous system involvement in the Antiphospholipid (Hughes) Syndrome". *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):200-13
23. Love, H, et al. "Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance". *Ann Intern Med* 1990;112(9):682-98
24. Shiozawa, H, et al. "Alpha in lupus psychosis". *Arthritis Rheum* 1992;35(4):417-22
25. Ainiala, H, et al. "Increased serum matrix metalloproteinase levels in systemic lupus erythematosus patients with neuropsychiatric manifestations and brain magnetic resonance imaging abnormalities". *Arthritis Rheum* 2004;50(3):858-65
26. Montaner, D, et al. "Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003;107(4):598-603
27. Jensen, D, et al. "Outcome of neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus within a defined Swedish population: Increased morbidity but low mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(11):1308-12

28. Sibley, F, et al. "The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus". *J Rheumatol* 1992;19(1)47-52
29. Gilad, D, et al. "Cerebrospinal fluid soluble interleukin-2 receptor in cerebral Lupus". *Br J Rheumatol* 1997;36(2)190-3
30. Jensen, R, et al. "The heterogeneity of neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus is reflected in lack of association with cerebrospinal fluid cytokine profiles". *Lupus* 2003;12(11)846-50
31. Amit, D, et al. "Headache in Systemic Lupus Erythematosus and its relation to other disease manifestations". *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4)467-70.
32. Bonfá, E, et al. "Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies". *N Engl J Med* 1987;317(5):265-71
33. Kovask, H, et al. "Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature". *Ann Rheum Dis* 2000;59(2):120-4
34. Cervera, J, et al. "Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature". *Medicine (Baltimore)* 1997;76(3)203-12
35. Katzav, F, et al. "CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome". *Lupus* 2003;12(12)903-7
36. Odmal, R, et al. "Peripheral neuropathy in Systemic Lupus Erythematosus-a longitudinal study". *Acta Neurol Scand* 2001;103(6)386-91
37. Odma, R, et al. "Small nerve fiber involvement in Systemic Lupus Erythematosus: a controlled study". *Arthritis Rheum* 2002;46(5)1228-32

38. Hanly, S, et al. "Neuropsychiatric Lupus". *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:205-12
39. Hanson, D, et al. "Systemic Lupus Erythematosus patients with central nervous system involvement show autoantibodies to a 50-kD neuronal membrane proteins". *J Exp Med* 1992;176(2):565-73
40. Galeazzi, G, et al. "Antiganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and HLA class II gene association". *European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. J Rheumatol* 2000;27(1):135-41
41. H-H, Yu, et al. "Neuropsychiatric manifestations in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: a 20-year study". *Lupus* 2006 15,651-657
42. Aviva, F, et al. "Anti-P ribosomal antibodies induce defect in smell capability in a model of CNS-SLE (depression)". *J Autoimmunity* 2008 Dec 32(2) 79-84
43. Haddou, F, et al. "Clinical and diagnostic value of ribosomal P autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus". *Rheumatology* 2009 Aug 28(8) 953-7
44. Elkon, E, et al. "Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins". *B. J Exp Med* 1985; 162: 459-471
45. Francoeur, M, et al. "Identification of ribosomal protein autoantigens". *J Immunol* 1985; 135:2378-2394
46. Koren, D, et al. "Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P protein in a patient with Systemic Lupus Erythematosus". *Arthritis Rheum* 1993;36:1325-1328
47. Arnet, F, et al. "Lupus hepatitis an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P". *Am J Med* 1995. 99:465-472

48. Hulse, F, et al. "Antiribosomal P antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. A case control study correlating hepatic and renal disease". Clin Immunol Immunopathol 1991;74:252-256
49. Chindalore, F, et al. "The association between anti-ribosomal P antibodies and active nephritis in Systemic Lupus Erythematosus". Clin Immunol Immunopathol 1998;87:292-296
50. Arnet, R, et al. "Ribosomal P antibodies in Systemic Lupus Erythematosus". Arthritis Rheum. 1996;39:1833-1839
51. Reichlin, E, et al. "Antibodies in ribosomal "P" in Pediatric Systemic Lupus erythematosus". (abstract). Arthritis Rheum. 1995;38. Suppl 9:S308
52. Hi, F, et al. "Neurolupus is associated with Anti-Ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study". Journal of Autoimmunity 32 (2009) 79-84
53. Holey, R, et al. "Ribosomal P Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus". Arthritis & Rheumatism Vol 39. No. 11 nov 1996 pp 1833-1839
54. Yu, K, et al. "Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in Systemic Lupus Erythematosus". Ann Rheum Dis 2011;70:1726-1732
55. Abner-Dasser, et al. "Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of Systemic Lupus Erythematosus". Clinical Rheumatol (2008) 27:1377-1785
56. Citalán, L, et al. "Caracterización clínica, serológica y terapéutica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico". Tesis. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de San Carlos de Guatemala, mayo-julio 2011.

57. García, C, et al. "Determinación de Morbi-mortalidad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico". Tesis Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Francisco Marroquín. Guatemala año 1989
58. García, C, et al. "Crisis Psicóticas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico". Revista de Medicina Interna Guatemala 4(1) 12-15 junio 1993
59. Cervera, J, et al. "Manifestaciones renales y neuro-psiquiátricas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y anticuerpos anti-P ribosomal". Revista Colombiana de Reumatología Vol 3. No3. Septiembre 2006 pp 198-205
60. López, R, et al. "Descifrando la asociación de los anticuerpos anti proteína P ribosomal y el cuadro neuro-psiquiátrico de Lupus Eritematoso Sistémico". Reumatología Clínica. 2010;6(2)72-75
61. Janse, J, et al. "Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of Systemic Lupus Erythematosus". Clin Rheumat (2008) 27:1377-1385
62. Hoddouks, J, et al. "Clinical and diagnostic value of ribosomal P auto-antibodies in Systemic Lupus Erythematosus Systemic". Rheumatology 2009 48: 953-957
63. Henly, Y, et al. "Antibodies and neuropsychiatric events at the time of Systemic Lupus Erythematosus diagnosis". Arthritis & Rheumatism Vol 58 No. 3 2008 843-853
64. Yu, H, et al. "Anti Ribosomal P Antibodies detect immunoblotting in patients with connective diseases". Arthritis & Rheumatism 2000 59:975-981
65. Reichlin, L, et al. "Ribosomal P antibodies and CSN Lupus". Lupus 2003 12:912-918

66. Karansa, L, et al. "Accuracy of anti-ribosomal P protein antibodies testing for the diagnosis of neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus : an international meta-analysis". *Arthritis & Rheumatism* 2006 54. 312-324
67. Jarpa, L, et al. "Commun mental disorders and psychological distress in Systemic Lupus Erythematosus are not associated with disease activity". *Lupus* 2001;10;58-66
68. Mostafa. K, et al. "The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus". *Journal of Neuroimmunology* 227 (2010) 195-201
69. Samayoa, E, et al. "Lupus Eritematoso Sistémico. Experiencia de 181 casos" *Revista de Medicina Interna*. Vol 5 No. 2 Diciembre. 1994 pp 64-72
70. Emese, K, et al. "The neurologic manifestations of Systemic Lupus Erythematosus" *Medicine*. 47:337-369 1968
71. Johnson, R, et al. "Are Anti-Ribosomal P Protein Antibodies Relevant in Systemic Lupus Erythematosus?" *Clinical Review in Allergy and Immunology*. 2007 feb 32(1) 37-46
72. Daniel, F, et al. "Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud", Editorial Limusa Wiley, 4ta Edición, México 2002, pp A-53

VIII ANEXOS

ANEXO No. 1 Boleta de Recolección de datos

ANTICUERPOS P RIBOSOMALES EN PACIENTES CON LUPUS NEUROPSIQUIATRICAS

REGISTRO: _____

EDAD : _____

SEXO: _____

TIEMPO DE DIAGNOSTICO: _____

TIEMPO DE SINTOMAS: _____

Ac P ribosomal	ACL IgM
ACL IgG	Ac B2GP1
Anti ADN	
SLEDAI	
Convulsiones (8)	Artritis (4)
Psicosis (8)	Miositis (4)
Sx orgánico cerebral (8)	Cilindros urinarios (4)
Alteraciones visuales (8)	Proteínuria (4)
Alteraciones pares craneales (8)	Hematuria (4)
Cefalea (8)	Leucocituria (4)
ACV (8)	Eritema malar (2)
Vasculitis (4)	Alopecia (2)
Pleuritis (4)	Pericarditis (4)
Hipocomplementemia (2)	Anti ADN (2)
Fiebre (2)	Leucopenia (2)
Trombocitopenia (2)	Anemia (2)
Epilepsia	Psicosis
Neuropatía periférica	Trastorno del animo
Estado confusional agudo	Trastorno de ansiedad
Depresión	Trastorno cognitivo
Ictus	Esclerosis múltiple
Corea	Hipertensión endocrineana benigna
parkisonismo	Síndrome cerebeloso
Neuropatía óptica	Mielopatía no compresiva
Meningitis aséptica	Cefalea

EGG:_____EMG:_____

TAC cerebral: _____ RNM Cerebral:_____

Angio-RNM Cerebral: _____ Veno-resonancia cerebral: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "ANTICUERPOS P RIBOSOMALES EN PACIENTES CON NEURO-LUPUS", para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.