

Valoración cognitiva de los pacientes con Lupus Sistémico en Argentina

Trabajo multicéntrico

Introducción

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, de naturaleza autoinmune que presenta una variedad de anticuerpos con amplio espectro de manifestaciones clínicas.^{1 2}

Los eventos neuropsiquiátricos (NP) atribuidos al LES, y los no atribuidos a la enfermedad, impactan negativamente sobre la calidad de vida, desempleo, discapacidad y mortalidad. El compromiso del sistema nervioso presenta una alta morbilidad y mortalidad e incluye un amplio rango de manifestaciones. La ausencia de un gold estándar para el diagnóstico y la terminología ambigua han obstaculizado la investigación en el lupus neuropsiquiátrico.³

El desarrollo de una nomenclatura estandarizada para los síndromes neuropsiquiátricos en el LES (NPSLE) fue propuesto por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en un comité multidisciplinario en el año 1999 en donde se definieron 19 síndromes (tabla 1) y recomendaciones para su estudio.⁴

Tabla 1: Síndromes neuropsiquiátricos en el LES (NPSLE) propuesto por el Colegio Americano de Reumatología (ACR)

Sistema Nervioso central	Sistema nervioso periférico	Manifestaciones NP difusas	Manifestaciones NP focales
-Síndrome confusional agudo -Disfunción cognitiva -Psicosis -Trastorno del humor -Ansiedad -Cefalea -Enfermedad cerebrovascular	-Polirradiculopatía desmielinizante aguda -Desórdenes autonómicos -Mononeuropatía -Miastenia Gravis -Neuropatías craneales -Plexopatías -Polineuropatía	-Meningitis aséptica -Síndrome desmielinizante -Cefalea -Síndrome confusional agudo -Desórdenes de ansiedad -Disfunción cognitiva -Trastornos del	-Accidente cerebrovascular -S.de Guillian-Barré -Trastornos del movimiento -Mielopatía -Convulsiones -Neuropatía autonómica -Mononeuropatía -Miastenia gravis

-Convulsiones -Meningitis aséptica -Síndrome desmielinizante Desórdenes del movimiento (corea) Mielopatía		humor -Psicosis	-Neuropatía craneal -Plexopatía -Polineuropatía
---	--	--------------------	---

La prevalencia estimada del compromiso del sistema nervioso en los pacientes con LES es del 56% aunque se encuentran diferentes cifras reportadas que varían entre el 12 y el 95%.⁴ El amplio rango en la frecuencia de dichas manifestaciones puede explicarse debido a la interacción de diversos factores como la heterogeneidad de los mecanismos fisiopatológicos intervinientes, las fluctuaciones de las manifestaciones NP en el curso de la enfermedad, la inclusión de subtipos de enfermedades NP de significado clínico incierto en algunos estudios y las manifestaciones NP que pueden estar presentes no atribuidas a la enfermedad.⁵

Los eventos neuropsiquiátricos reportados en distintos estudios indican que la cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, disfunción cognitiva, ansiedad, enfermedad cerebrovascular, estado confusional agudo, polineuropatía y mononeuropatía son los más frecuentes y los 10 síndromes NP restantes tienen una prevalencia < 2%.^{6 7 8}

Ainiala et al, compararon la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos según las definiciones de casos ACR en pacientes lúpicos y controles sanos encontrando una frecuencia elevada de “eventos NP menores” en la población control, que incluyen cefalea, ansiedad, depresión menor y déficit cognitivo leve (déficit en menos de 3 de los 8 dominios cognitivos) y polineuropatía que no tenga confirmación por EMG, ya que síntomas neuropáticos vagos e inespecíficos pueden estar presentes hasta en un 10% de la población sana.³

Criterios ACR modificados de eventos NP en LES (3)

Sistema Nervioso central	Sistema nervioso periférico
<ul style="list-style-type: none"> - Meningitis aséptica -Enfermedad cerebrovascular -Síndrome desmielinizante -Desórdenes del movimiento (corea) -Mielopatía -Convulsiones -Síndrome confusional agudo -Disfunción cognitiva moderada o grave. -Depresión grave -Psicosis 	<ul style="list-style-type: none"> -Polirradiculopatía desmielinizante aguda -Desórdenes autonómicos -Mononeuropatía -Miastenia Gravis -Neuropatías craneales -Plexopatías -Polineuropatía confirmada por EMG

Numerosos estudios posteriores han incluido estas modificaciones en la metodología de estudio para la atribución de eventos NP. ^{9 10}

La mayoría de los eventos NP (50-60%) ocurren al comienzo de la enfermedad. Pueden presentarse como debut de la enfermedad e incluso sin ningún otro parámetro de actividad en otros órganos o dentro del primer año del diagnóstico. (5,6) Estudios con numerosos pacientes con lupus de reciente comienzo han demostrado que hasta un 40 % de los pacientes presentan al menos un evento NP al 1,5 años del diagnóstico y hasta un 17% 2 o más eventos. La atribución de eventos debidos al LES fue de un 17 a 30% y se reportaron convulsiones, desórdenes del humor, ACV y síndrome confusional agudo. (10) En el compromiso focal la evolución favorable fue más frecuente que en el compromiso difuso (52% vs 38%), mientras que no se encontró diferencia entre los eventos centrales vs los periféricos. (10)

Estudios recientes reportan una evolución más favorable en los eventos NP atribuidos al LES comparados con los no atribuidos al LES. Se han asociado además como factores de mal pronóstico altos scores en el SLEDAI y el número de eventos. Estos hallazgos y la documentación de que dichos eventos pueden aparecer tempranamente en el curso de la enfermedad ofrecen una ventana de oportunidad terapéutica similar a la de otras enfermedades reumáticas. (3,10)

Son múltiples los mecanismos involucrados en la patogenia de estos desordenes, como son el efecto sostenido de las citoquinas sobre el endotelio vascular, la vasculopatía con trombosis y oclusión vascular, el daño causado por autoanticuerpos y la disfunción del eje neuroendocrino. (4,7)

Las mediciones de anticuerpos cerebrales en suero pueden contribuir al diagnóstico y manejo temprano del NPSLE. Diversos estudios han señalado la participación de los anticuerpos anticardiolipinas, anti receptor de glutamato anti-NR2, anti- proteína P ribosomal y antigangliosido M1.^{11 12}

La aparición de dichos anticuerpos puede preceder al desarrollo de las manifestaciones neurológicas.¹³

En población pediátrica se han hallado anticuerpos anti-gangliosido M1, anti- proteína P ribosomal y anticardiolipinas Ig M en un 83%, 50%, y 16 % respectivamente, previo al inicio de las manifestaciones clínicas y durante el seguimiento, con niveles mas altos en quienes desarrollaron algún síndrome.¹¹ Se evidencio además una seropositividad de los anticuerpos anti- gangliosido M1 significativamente más alta en pacientes con disfunción cognitiva.¹²

Se han asociado los anticuerpos anti P ribosomal con psicosis y depresión secundaria a lupus. Los anticuerpos antineuronales también han sido asociados con psicosis y a manifestaciones NP difusas. Otros anticuerpos detectados como a-GFAP (anticuerpos contra la proteína glial fibrilar ácida), anti- células endoteliales y los MAP-2 (anticuerpos contra la proteína-2 asociada a microtúbulos) también han sido reconocidos con mayor frecuencia en pacientes con NPSLE. Sin embargo no encontramos estudios a gran escala para evaluar la predicción de estos anticuerpos en el NPSLE.¹⁴

Disfunción cognitiva

Los pacientes con LES a menudo presentan dificultades cognitivas, que no son específicas para una región cerebral o dominio cognitivo. En la mayoría de los pacientes son subclínicas, con un grado leve a moderado de afectación.¹⁵ Los grados de disfunción cognitiva severa se han detectado en un 3-5% de los casos.⁴ La mayoría de los pacientes tienen un curso fluctuante y un patrón evanescente y solo una minoría muestran una declinación cognitiva progresiva en la evolución.

Según los reportes de diversos estudios se estima una prevalencia del 27-61% (15) y una incidencia acumulada del 10-20%, siendo más común en caucásicos (10-20%) que en

asiáticos (1-2%). Se ha hallado un riesgo incrementado de disfunción cognitiva en pacientes lúpicos comparado con individuos sanos y pacientes con artritis reumatoidea del 39-46% versus 16-18% respectivamente. (6, 16)

Los dominios más afectados son memoria visual y verbal, atención y velocidad psicomotora. (6)

Diversos factores pueden influir en la evaluación de los pacientes y frecuentemente resulta dificultoso reconocer si el empeoramiento cognitivo es debido a la enfermedad, sus complicaciones, al tratamiento, a disturbios metabólicos o comorbilidades previas.(15)

Han sido identificados factores de riesgo (tabla 3) para el desarrollo de disfunción cognitiva

Tabla 3: factores de riesgo para el desarrollo de disfunción cognitiva (6)

Específicos de LES	No específicos de LES
Actividad de la enfermedad: OR13.4 para SLEDAI 16 o >	Edad
Daño acumulado: OR 6.8 para disfunción severa SLICC 1o >	Nivel educativo
Manifestación NPSLE previa o actual	Hipertensión
Títulos moderados a altos ACLs	Enfermedad psiquiátrica previa (depresión)
Enfermedad valvular mitral o vegetaciones	

Es necesario el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el paso de los anticuerpos al intersticio neuronal, aunque se sabe que también existe producción intratecal de muchos de ellos. Mediadores inflamatorios como las metaloproteinasas tienen un rol en la disrupción de dicha barrera y se ha visto un aumento de estos mediadores en suero y LCR de pacientes con NPSLE, especialmente con disfunción cognitiva.(17)

Los anticuerpos ACLs se vincularon con manifestaciones focales del NPSLE como ACV y convulsiones, pero niveles persistentemente elevados de estos anticuerpos se asociaron con declinación cognitiva. Los anticuerpos contra el receptor N-metil-D- aspartato (NMDA), subtipo 2 se encuentran con mayor densidad en el hipocampo y están vinculados con la memoria y aprendizaje. Se han hallado en LCR de pacientes con NPSLE y disfunción cognitiva.(18,19)

Anormalidades difusas a nivel microvascular mediadas por complemento y activación de células endoteliales han sido detectadas en autopsias de pacientes con lupus y este tipo

de injuria parecería ser independiente de la presencia de anticuerpos contribuyendo en la patogenia de la disfunción cognitiva.(17)

Áreas hiperintensas en la sustancia blanca son los hallazgos más frecuentes en resonancia magnética (RMI). Estos cambios y el incremento de acetilcolina en dichas aéreas sugieren que la injuria de la mielina aparece precozmente y con la progresión de la enfermedad se instala el daño axonal con el desarrollo concomitante de demencia.(6,17)

Para la valoración del déficit cognitivo el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha propuesto una batería de tests neuropsicológicos que evalúan distintos aspectos de la cognición: coeficiente inteligencia premórbido, atención/velocidad de procesamiento de la información, memoria, fluidez verbal, destreza motora, razonamiento abstracto. Se busca identificar alteraciones en distintas áreas: aprendizaje, atención, memoria, lenguaje, velocidad psicomotora, procesamiento visuoespacial. Se describe una sensibilidad del 80% y especificidad del 81% al utilizar la batería de test recomendada por la ACR.(6)

Se definieron además criterios de respuesta y de empeoramiento para una evaluación cuantitativa de la función cognitiva.(15)

Además, el subcomité de cognición del ACR recomienda la utilización de un cuestionario, el Cognitive Symptoms Inventory (CSI) que proporciona información sobre la percepción del compromiso cognitivo por el paciente. Por medio de preguntas sobre el desarrollo en las actividades de la vida diaria permite evaluar afectación en los dominios atención, memoria inmediata, concentración y funciones ejecutivas.(15)

Pincus y colaboradores han utilizado el CSI en 974 pacientes con enfermedades reumáticas encontrando correlación con el grado de discapacidad y fatiga. El CSI también fue utilizado en pacientes con lupus de la cohorte LUMINA como tamizaje (*screening*) de compromiso cognitivo en los dominios atención/concentración, memoria, patrón de reconocimiento y funciones ejecutivas con una correlación positiva significativa para los score más altos y la actividad de la enfermedad, el daño acumulado, escalas de fatiga y discapacidad. No se encontró correlación con las diferentes variables sociodemográficas.(20)

Se necesitan más estudios para establecer las propiedades psicométricas del CSI y su relación con la batería de test ACR antes de utilizarlo como *screening* en pacientes con sospecha de compromiso cognitivo. (15)

Objetivos

Describir la frecuencia y características del compromiso cognitivo medido con tests neuropsicológicos propuestos por el ACR en pacientes con LES sin manifestaciones NP conocidas de Argentina.

Explorar las características psicométricas del CSI y su relación con disfunción cognitiva identificada por la batería propuesta por la ACR en pacientes con LES.

Breve descripción del Diseño

Estudio multicéntrico que se llevará a cabo en la Argentina en donde se tomará, previo consentimiento informado, una muestra consecutiva de pacientes con LES que consultan en los centros participantes. Se realizará la evaluación neurocognitiva por medio de la batería de test neuropsicológicos propuesto por el ACR que serán realizados por neurólogos, psicólogos y psiquiatras de cada centro previamente entrenados. Se realizará a cada paciente el cuestionario CSI autoadministrado y se pedirá que un familiar o acompañante complete una adaptación de dicho cuestionario adecuado para ser realizado a un próxi. Se registrarán los datos obtenidos de la evaluación junto con los datos demográficos y de la enfermedad actual.

Centros Participantes:

servicios de Reumatología participantes del Hospital Británico de Buenos Aires,
Hospital Tornú,
Hospital Pirovano,
Hospital Interzonal General San Martín La Plata,
Hospital ...de Tucumán,
Hospital... de San Juan,
Instituto Lanari
Hospital.. de Córdoba.

Población:

Criterios de Inclusión:

Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años y menores de 50 años con diagnóstico de LES, según criterios ACR 1982 (1) que asistan a los centros participantes en el periodo de recolección de datos.

Criterios de exclusión:

pacientes con eventos NPSLE previos,

pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos,

pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias o cursando un trastorno metabólico no controlado.

Mediciones:

Se valorarán condiciones socio demográficas tales como edad, sexo, etnia, años de educación y cobertura social, variables relacionadas con la enfermedad como criterios ACR, duración de la enfermedad, medicación recibida, laboratorio, actividad por SLEDAI (20), cronicidad evaluada con SLICC (21) y se evaluará depresión por la escala de Beck y Escala de fatiga (VAS).

CSI: es un cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas sobre el desempeño en las actividades de la vida diaria donde el paciente debe marcar el grado de dificultad que presenta, evaluando los dominios cognitivos atención, memoria, concentración y funciones ejecutivas. Se encuentra validado al español y se lo adaptará para que pueda ser realizado por familiar o acompañante del paciente y así obtener una opinión más objetiva sobre el compromiso cognitivo del paciente.

Batería propuesta por la ACR: Todos los pacientes serán evaluados con la batería de test neuropsicológicos propuesto por el ACR (Tabla 4).

Tabla 4 Batería para test neuropsicológicos propuesto por el ACR (4)

AREAS	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS
Coeficiente de Inteligencia	Subset de WAIS III/ test de acentuación de palabras
Atención/Velocidad de Procesamiento de la información	Test de dígito símbolo Trail making A y B Test de stroop Secuencia letra número PASAT D2
Memoria	Test de aprendizaje verbal (TAVEC) Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth
Fluidez verbal	Fluencia semántica Fluencia fonológica
Destreza motora	Finger tapping
Razonamiento abstracto	Matrices Analogías

Las evaluaciones serán realizadas por neurólogos, psicólogos y psiquiatras con experiencia en evaluaciones neurocognitivas. Se los entrenará por medio de un taller de capacitación para una puntuación uniforme que se realizará en el Hospital Británico de Buenos Aires.

Para controlar la calidad de las mediciones **se grabarán** las evaluaciones y puntuaciones del primer paciente derivado para estudio en cada centro serán enviadas al Hospital Británico, las filmaciones serán evaluadas por otro profesional lo que permitirá medir la concordancia entre dos observadores.

Se definirá como déficit cognitivo: valores de 2 o más DS comparada con la media de población normal en los dominios de atención, memoria y destreza psicomotora. Declinación cognitiva: valores entre 1,5 a 1,9 DS comparada con la media. Declinación focal si el compromiso ocurre en 1 o mas medidas dentro de un dominio y multifocal si se afectan más de 2 dominios. (15)

Actividades:

Se invitará a participar a pacientes con diagnóstico de LES que se encuentren en seguimiento por reumatólogos de los centros participantes. Se les explicara las características del estudio y se les tomara consentimiento informado previa lectura del mismo. Se incluirán pacientes que cumplan criterios ACR, según criterios de inclusión y exclusión detallados. Datos socio demográficos, clínicos y de laboratorio de interés para el estudio (anexo1) se recopilarán de la historia clínica. Los pacientes serán derivados por los reumatólogos a los profesionales encargados de la evaluación cognitiva. (**visita 1**)

Para el entrenamiento en la toma de los tests neurocognitivos se llevará a cabo un taller con médicos especialistas en el hospital Británico donde deberán concurrir los evaluadores de los diferentes centros y también los reumatólogos a cargo del proyecto en donde se comentaran los diferentes puntos de protocolo, cuestionarios a utilizar, modo de recolección de datos y relevamiento de los mismos al centro de referencia (HB).

Se solicitara a los pacientes que asistan luego de la evaluación cognitiva (**visita 2**) con un familiar o conyugue para la toma de el CSI y CSI adaptado que serán realizados bajo la supervisión del reumatólogo. Se enviaran los pacientes para extracción de suero, con la finalidad de conservar los mismos para medición de anticuerpos relacionados con la disfunción cognitiva, previa toma de consentimiento informado. Tales mediciones no serán realizadas durante el estudio.

Los informes de las evaluaciones cognitivas serán enviados a los reumatólogos y adjuntados a los demás datos recabados en los anexos.

Se enviarán los datos de los pacientes por correo cada dos meses al Hospital Británico, junto a las grabaciones realizadas de los test de los primeros pacientes en los distintos centros para ser reevaluadas y medir la concordancia entre los evaluadores.

Los datos serán ingresados en una base de datos en el Hospital Británico para su posterior análisis.

Plan de análisis de datos:

Se calcularán porcentaje de pacientes con déficit cognitivo y con declinación cognitiva. Se calcularán intervalos de confianza para el 95% para esos porcentajes.

Se calcula que se requiere de 138 pacientes para una frecuencia esperada de déficit cognitivo del 10% para tener un intervalo de confianza del 95% de ± 5 . Se requiere de 171 pacientes para una frecuencia esperada del 20% y un IC de ± 6 .

Se calculará la concordancia entre el CSI y la batería propuesta por ACR para el diagnóstico de deterioro cognitivo utilizando Índice Kappa. Para evaluar variaciones interobservador se calcularán índices Kappa o correlación intraclase, según el test.

Aspectos éticos:

Los participantes darán su consentimiento previo al ingreso al estudio. El protocolo se presentará al Comité de ética en Investigación de las Instituciones participantes.

Se asegura que la investigación seguirá guías éticas nacional e internacionales como la Declaración de Tokio-Helsinki.

Se asegurará la confidencialidad de los datos de los participantes acorde a la ley de Habeas data. Al momento de presentar los resultados o publicar el informe no se dará a conocer información alguna que permita identificar a los participantes.

Anexo 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. INFORMACION DEL CENTRO

Código de centro [_____]

2. INFORMACION DEL PROFESIONAL A CARGO

Nombre y Apellido: _____ Teléfono: _____

3. INFORMACION DEL PACIENTE

Nombre y Apellido: _____

Sexo: () Femenino () Masculino Edad: _____

4. CRITERIOS ACR PARA DIAGNÓSTICO DE LES

	Criterio ACR	si	no
1	Eritema malar		
2	Lupus discoide		
3	Fotosensibilidad		
4	Úlceras orales		
5	Artritis		
6	Serositis		
7	Compromiso renal		
8	Compromiso hematológico		
8.1	Anemia hemolítica		
8.2	Leucopenia (<4000)		
8.3	Linfopenia (<1500)		
8.4	Trombocitopenia(<100M)		
9	Compromiso inmunológico		
9.1	Anti DNA		
9.2	Anti Sm		
9.3	VDRL falso positivo		
10	Anticuerpos antinucleares		
11	Compromiso neurológico		

5. EVALUACIÓN DE CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Nro	Criterios	si	no
1	Cumple criterios ACR para LES (4 de 11)		
2	Pacientes mayores de 18 años y menores de 50 años		
3	Consentimiento firmado		
4	pacientes con eventos NPSLE previos		
5	pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos,		
6	pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias		
7	paciente cursando un trastorno metabólico no controlado		
8	Paciente con antecedente de estudio por imágenes de SNC patológico		

SI CONTESTÓ "NO" EN ALGUNO DE LOS PUNTOS 1 A 3 O "SI" EN ALGUNO DE LOS PUNTOS 4 A 8 NO CONTINÚE: EL PACIENTE NO ES ELEGIBLE PARA EL ESTUDIO

1. DATOS DEMOGRAFICOS

2.1 ID paciente [_____]

Dirección _____

Teléfono _____

2.2 Fecha de nacimiento [____/____/____]

2.3 Fecha de evaluación [____/____/____]

2.4	Etnia/Origen	
2.4.1	Amerindio	<input type="checkbox"/>
2.4.2	Mestizo	<input type="checkbox"/>
2.4.3	Caucásico	<input type="checkbox"/>
2.4.4	Amarillo	<input type="checkbox"/>
2.4.5	Afroamericano	<input type="checkbox"/>

2.5 Estado civil

2.5.1 Soltero

2.5.2 Casado

2.5.3 Separado

2.5.4 Viudo

2.6 Profesión

2.6.1 Universitarios

2.6.2 Técnico

2.6.3 Empleado

2.6.4 Obrero especializado

2.6.5 Obrero no especializado

2.7 Nivel de estudios

2.7.1 Universitario

2.7.2 Secundario completo

2.7.3 Secundario incompleto

- 2.7.4 Primario completo
- 2.7.5 Primario incompleto
- 2.7.5 Analfabeto

3. INDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (SLEDAI) ACTUAL: _____

4. INDICE DE CRONICIDAD DE LA ENFERMEDAD (SLICC) ACTUAL: _____

5. PRESENCIA DE COMORBILIDADES

5.1 HTA SI NO 5.2 ENFERMEDAD MITRAL SI NO

6. DATOS DE LABORATORIO

6.1 PRESENCIA DE ACS ANTICARDIOLIPINAS SI NO NO DOSADO

6.2 PRESENCIA DE B2 -MICROGLOBULINA SI NO NO DOSADO

6.3 PRESENCIA DE OTROS AUTOANTICERPOS

6.3.1 RO SI NO

6.3.2 LA SI NO

6.3.3 RNP SI NO

6.4 DOSAJE DE ACIDO FOLICO [_____] Fecha _____

6.5 DOSAJE DE VITAMINA B12 [_____] Fecha _____

6.6 PERFIL TIROIDEO(TSH/T4/T3) [_____] Fecha _____

6.7 DOSAJE DE VITAMINA D [_____] Fecha _____

7. TRATAMIENTO PREVIO

7.1 CORTICOIDES EN PULSOS SI NO

7.2 CICLOFOSFAMIDA EN PULSOS SI NO

7.3 CORTICOIDES A BAJAS DOSIS SI NO

7.4 MICOFENOLATO SI NO

7.5 HIDROXICLOROQUINA SI NO

7.6 AZATIOPRINA SI NO

7.7 VITAMINA D SI NO

7.8 OTROS INMUNOSUPRESORES _____

8. TRATAMIENTO ACTUAL

8.1 CORTICOIDES A BAJAS DOSIS SI NO

8.2 HIDROXICLOROQUINA SI NO

8.3 MICOFENOLATO SI NO

- | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 8.4 AZATIOPRINA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 8.5 CORTICOIDES EN PULSOS | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 8.6 CICLOFOSFAMIDA EN PULSOS | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 8.7 VITAMINA D | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 8.8 OTROS INMUNOSUPRESORES | | |
-

Anexo 2: SLEDAI

Anexo 3: SLICC

Anexo 4: CSI

Anexo 5: CSI modificado

Bibliografía

- ¹ E.M.Tan, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
- ² Wallace DJ: systemic lupus Erythematosus : clinical aspects and treatment: arthrits and Allied conditions , a textbook of rheumatology.13 edition, Baltimore,1997.
- ³ H. Ainiala, et al. Validity of the New American College of Rheumatology Criteria for Neuropsychiatric Lupus Syndromes: A Population-Based Evaluation. *ARTHRITIS CARE & RESEARCH* 2001; 45:419–423
- ⁴ ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42(4):599-608 .
- ⁵ M.D. Avraham Unterman,etal.Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. (articulo in press..)
- ⁶ G.K.Bertsias, et al.EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations:report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 2074-2082.
- ⁷ J.G.Hanly, et al.Neuropsychiatric Events at the Time of Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arth and Rheum* 2007; 56 (1):265-273
- ⁸ J.G.Hanly, et al.Short-term outcome of Neuropsychiatric events in Systemic Lupus Erythematosus upon enrollment into an International Inception Cohort Study. *Arth and Rheum* 2008; 59(5): 721- 729.
- ⁹ J.G.Hanly, et al. Prospective Study of Neuropsychiatric Events in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol* 2009; 36:1449-59
- ¹⁰ J.G.Hanly, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus.*Ann Rheum Dis* 2010; 69: 529-35.
- ¹¹ G. Mostafa, et al. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Neuroimmunology* 2010,227:195-201
- ¹² M.Galaezzi, et al. Anti- ganglioside M1 IgM antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus:clinical, serological,and HLA class II gene association. *J. Rheumatol* 2000 (1):135-141
- ¹³ L.D Heinlen, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007,56(7):2344-2351.
- ¹⁴ Petros Efthimiou, Michelle Blanco. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol* (2009) 19:457–468
- ¹⁵ Committee on lupus response criteria:cognicion sub-committee.J.Mikdashi, et al.Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus* 2007;16:418-425.
- ¹⁶ J.G.Hanly, et al. Assesment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological test. *Arthritis and Rheumatism* 2010;62 (5):1478-1486.
- ¹⁷ E.Kozora, et al. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58(11):3286-3298.
- ¹⁸ SD .Denburg and J.A. Denburg. Cognitive dysfunction and antifosfolipid antibodies in systemic lupus erythematosus.*Lupus* 2003,12: 883-890.

19.Y.Arinuma,T.Yanagida, S.Hirohata. Association of cerebrospinal fluid anti- NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:1130-5.

20.G.Alarcón, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups.X.Measuring cognitive impairment with the cognitive symptoms inventory. *Arthritis and Reumatism* 2002; 47(3):310-319.

21.Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.

22.Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al.The development and initial validation of the systemic of the Systemic LupusInternational Collaboratting Clinics/American Collegue of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:363-9