



Artículo de revisión

Anticuerpos asociados al lupus neuropsiquiátrico: rol fisiopatológico, prevalencia y utilidad diagnóstica



Juan-David Marín^a, Iván Posso-Osorio^b, Stephany Vargas^a, Ivana Nieto-Aristizábal^b, Lady J. Ríos-Serna^b y Gabriel J. Tobón^{b,c,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^b Grupo de Investigación en Reumatología, Autoinmunidad y Medicina Traslacional (GIRAT), Fundación Valle del Lili y Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Laboratorio de Inmunología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de agosto de 2018

Aceptado el 8 de noviembre de 2018

On-line el 21 de enero de 2019

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Lupus neuropsiquiátrico

Anticuerpos

Anti-P ribosomal

Anti-NMDA

R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que puede comprometer cualquier órgano. El compromiso neurológico es una de las mayores causas de morbimortalidad en estos pacientes. Las manifestaciones pueden ser muy variadas y comprender compromiso tanto del sistema nervioso central como del periférico. Estas manifestaciones representan un reto para el clínico, puesto que son de difícil diagnóstico y tratamiento. Aunque existen diversas ayudas de laboratorio e imagenológicas que se han reportado como potencialmente útiles para el diagnóstico del compromiso neurológico en LES, no existe aún un estándar de oro disponible en el presente, por lo que esfuerzos para identificar biomarcadores que puedan mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico del compromiso neurológico en LES son materia de estudio actualmente. Puesto que algunas de estas manifestaciones son mediadas o relacionadas a la presencia de anticuerpos específicos, en este artículo se revisan diferentes anticuerpos asociados al compromiso neuropsiquiátrico del LES, su posible rol fisiopatológico, su prevalencia y su asociación en esta forma de presentación clínica.

© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gtobon1@yahoo.com (G.J. Tobón).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.11.002>

0121-8123/© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Antibodies associated with neuropsychiatric lupus: Pathophysiological role, prevalence and diagnostic usefulness

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Neuropsychiatric lupus erythematosus
Antibodies
Anti-ribosomal P
Anti-NMDA

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with the potential to involve any organ. The neurological manifestations are one of the main causes of morbidity and mortality related to SLE, and they can be expressed in the central or peripheral nervous system. Given their complexity, their diagnosis and treatment are a challenge for clinicians. Although there are plenty of helpful laboratory tests and diagnostic imaging tools to achieve a good diagnosis, there is no gold standard available yet. Finding biomarkers with adequate sensitivity and specificity are still being studied. A review is presented in this article on the specific antibodies that have been associated with, or that may trigger, the neurological manifestations in SLE, their pathophysiological importance, prevalence, and their association with this clinical presentation of the illness.

© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por múltiples anomalías inmunológicas que llevan a una afectación multiorgánica¹; el curso clínico es variable, y se caracteriza por ser recurrente e intermitente^{2,3}. La prevalencia de esta patología parece estar aumentando a través del tiempo, posiblemente debido a la mayor tasa actual de diagnóstico temprano y supervivencia de la enfermedad^{1,4,5}. Sin embargo, la tasa de mortalidad sigue siendo alta, aproximadamente tres veces mayor a la de individuos sanos⁶. Esta, además, aumenta ante factores de riesgo ligados *per se* a la enfermedad, como altos niveles de actividad del LES, presencia de daño renal, presencia de desórdenes neuropsiquiátricos, pulmonares, hematológicos o la asociación con síndrome antifosfolípido⁶.

Dentro de todo el espectro clínico del LES, la afectación del sistema nervioso representa el mayor desafío diagnóstico y terapéutico, ya que engloba una numerosa variedad de manifestaciones neurológicas⁷. Estas varían en su presentación desde focales hasta difusas, centrales, periféricas, aisladas, complejas, leves o severas^{8,9}. A su vez, pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad¹, ya sea en actividad o inactividad clínica de esta^{9,10}.

A nivel epidemiológico se ha reportado una prevalencia del LES neuropsiquiátrico (NPSLE) del 12 al 95%^{7,10}. Aproximadamente el 93% de estos casos involucra el sistema nervioso central (SNC) y el 7% restante compromete el sistema nervioso periférico (SNP)⁹. Por otro lado, el 60% son primarios y el 40% secundarios a los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores o a las infecciones¹¹. Finalmente, del 40 al 50% de las manifestaciones se asocian a un índice de actividad de LES (SLEDAI, por sus siglas en inglés) elevado comparado con pacientes sin NPSLE¹². Por tanto, esta forma de presentación, junto con la nefritis lúpica, representan las formas clínicas más severas del LES y, a su vez, las más asociadas a un peor pronóstico y a peor calidad de vida^{7,13}.

Tabla 1 – Manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al LES

Manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al LES		
Sistema nervioso central		Sistema nervioso periférico
Focales	Difusas	
Convulsiones	Cefalea	Mononeuropatía
Enfermedad cerebrovascular	Déficit cognitivo	Polineuropatía
Síndromes desmielinizantes	Trastornos del estado del ánimo	Plexopatía
Trastornos del movimiento	Psicosis	Neuropatía autonómica
Mielopatía	Estados confusionales agudos	Neuropatía craneal
Meningitis aséptica de ansiedad	Trastorno Miastenia gravis	Polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda inflamatoria

Las diferentes afectaciones y síntomas que pueden ser desencadenados por el NPSLE obligaron al establecimiento, en 1999, por parte del *American College of Rheumatology* (ACR), de una lista de 19 manifestaciones neurológicas que definieran la enfermedad (tabla 1). De estas, 12 involucran el SNC y 7 el SNP^{7,8,14}. Así mismo, las manifestaciones del SNC se pueden subdividir en focales y difusas⁹.

Aunque existe una variedad de ayudas paraclínicas e imagenológicas que se han reportado como potencialmente útiles para el diagnóstico del NPSLE, no existe aún un estándar de oro disponible⁹. Por esto, actualmente se dirigen esfuerzos para identificar biomarcadores que puedan mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de esta patología.

En este artículo se revisan diferentes anticuerpos asociados al NPSLE, su posible rol fisiopatológico, su prevalencia y su asociación en esta forma de presentación clínica del LES.

Métodos

Métodos de búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos hasta mayo de 2018 en las bases de datos Scielo, Clinical Trials, Clinics Review Article, Academic Search Ultimate, Medline, Embase y Google Scholar. La búsqueda se restringió a literatura en inglés y en español. Durante la búsqueda no hubo restricciones de fecha. Al llevar a cabo la búsqueda en Medline, esta se hizo a través de Pubmed por medio de los términos MeSH: Systemic lupus erythematosus, Neurological involvement, Antibodies. Posteriormente se enlazaron con el conector booleano AND.

Selección de artículos y extracción de información

Al finalizar la búsqueda, los artículos fueron guardados en una base de datos construida en Excel. De esta forma se excluyeron artículos duplicados y se inició el proceso de selección de los relevantes para esta publicación. Se tuvieron en cuenta los artículos que incluyeran las palabras clave en el título o en el abstract. Se revisó que cada artículo cumpliera con los criterios de inclusión, y finalmente se realizó un consenso entre todos los autores para unificar y revisar la base de datos.

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: incluimos estudios de cohorte, casos y control, estudios aleatorizados, no aleatorizados y revisiones de tema.
- Tipo de población: pacientes adultos con compromiso neurológico por LES en los que se evaluarán anticuerpos específicos.
- Intervención: estudios que describieran la función, técnicas de laboratorio utilizadas para su detección y aplicación clínica de estos anticuerpos.

Criterios de exclusión

- Artículos sin acceso a texto completo.
- Artículos duplicados y reportes de caso.

Resultados

Posterior a la búsqueda inicial se encontraron 66 artículos, de los cuales la mayoría estaban en Medline y Google Scholar. Tras realizar la exclusión de los artículos a los que no se tuviera acceso completo y de artículos duplicados, se seleccionaron un total de 56 artículos.

Mecanismos fisiopatológicos del lupus neuropsiquiátrico

La patogénesis del NPSLE es particularmente compleja y envuelve una variedad de mecanismos fisiopatológicos que a la fecha no han podido ser claramente dilucidados^{7,9}. Sin embargo, la evidencia actual sugiere dos posibles mecanismos.

El primero es una vasculopatía no inflamatoria (fig. 1A), donde los principales agentes iniciadores son los anticuerpos

antifosfolípidos⁷. Dichos anticuerpos intervienen en la cascada de la coagulación y se unen a las células endoteliales produciendo un estado procoagulante¹⁵. Esto trae como consecuencia trombosis e isquemia de vasos de diferente calibre a nivel cerebral, lo cual lleva finalmente a la aparición clínica del NPSLE, principalmente el de carácter focal^{7,15}, que al presentarse se correlaciona con niveles altos de tales anticuerpos en el 92% de los casos¹⁴.

El segundo es un mecanismo autoinmune inflamatorio (fig. 1B) donde los principales agentes iniciadores son los anticuerpos anti-P ribosomales o anti-N-metil-D-aspartato (NMDA); sin embargo, también se han visto asociados otros, como los anti-endoteliales y los anti-neuronales⁷. La presencia de niveles elevados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de dichos anticuerpos ha generado la duda en los investigadores sobre si estos son formados intratecal o periféricamente^{7,9}. La respuesta que han arrojado las investigaciones es que son formados periféricamente y que posteriormente pasan a través de una barrera hematoencefálica (BHE) disfuncional⁷, que ha sido permeabilizada previamente por factores como la hipertensión arterial, el tabaquismo y las infecciones^{7,15}, o por factores dependientes del LES, como el depósito de complejos inmunes en el endotelio, promoviendo la liberación de citoquinas (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , INF-1) que ocasionarán inflamación celular y, finalmente, disrupción de la BHE, facilitando el paso de los anticuerpos a través de esta^{7,15-20}. Una vez dentro del parénquima cerebral, estos inducen muerte celular tanto por acción directa como por liberación de citoquinas proinflamatorias sobre las neuronas¹⁹. Cabe resaltar que algunos estudios también han demostrado que los anticuerpos pueden ser formados intratecalmente^{7,9,15} y que tienen un tropismo particular sobre las neuronas ubicadas en áreas cerebrales encargadas de la memoria y del comportamiento, como el hipocampo y la amígdala¹⁹. Es por esto que este segundo mecanismo se ha asociado al NPSLE de carácter difuso^{7,9}.

Anticuerpos anti-P ribosomales

Son anticuerpos que reconocen un determinante antigénico de 22 aminoácidos ubicados en la cadena C-terminal de 3 proteínas ribosomales (P0, P1, P2)¹⁹. Este antígeno, a su vez, es compartido por la proteína NSPA (*neuronal Surface P antigen*), que es expresada en la superficie celular de neuronas distribuidas en áreas cerebrales encargadas del control de las emociones, funciones cognitivas y memoria²¹⁻²³. Este anticuerpo, mediante su acción directa sobre dichas neuronas, lleva a la inhibición de la síntesis proteica²², al influjo de calcio al espacio intracelular y, finalmente, a la apoptosis celular²⁴. Los títulos altos de anticuerpos anti-P ribosomales se han asociado principalmente al NPSLE de carácter difuso²⁵, y la psicosis es la manifestación con la que más se ha correlacionado^{19,21,26}. Su primera asociación se demostró en un estudio en el cual los títulos de estos anticuerpos estaban elevados en 18 (90%) de 20 pacientes con LES que cursaban con psicosis, en tanto que en otras manifestaciones difusas del NPSLE solo estaban elevados en un 15%²⁷. Aunque los resultados son controversiales, hoy en día se sigue investigando sobre su asociación con otras manifestaciones difusas, como la depresión y el déficit cognitivo^{21,23}. Por otra

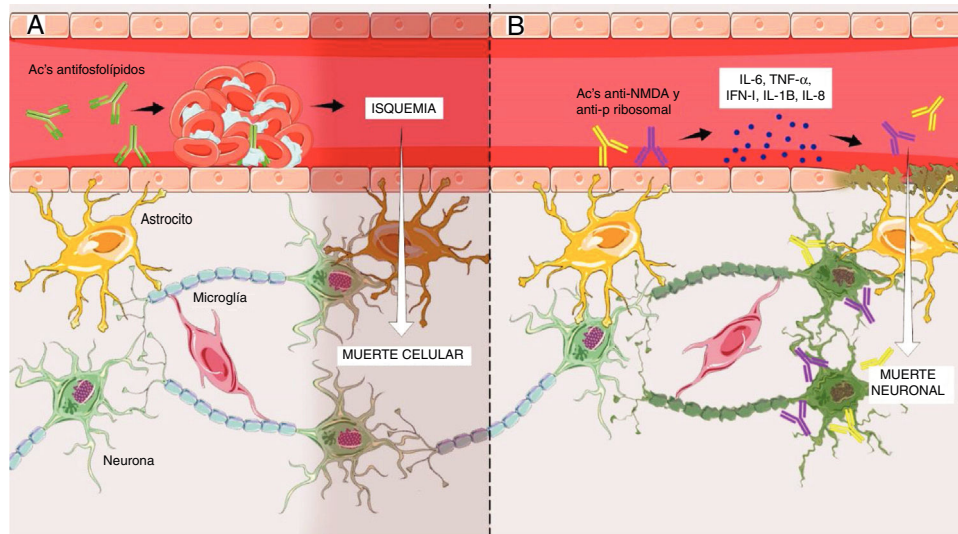


Figura 1 – A) Mecanismo vascular no inflamatorio mediado por anticuerpos antifosfolípidos que llevan a la formación de microtrombos a nivel cerebral con posterior isquemia y muerte celular del segmento involucrado. Este mecanismo explica principalmente las manifestaciones focales del NPSLE. B) Mecanismo autoinmune inflamatorio mediado por anticuerpos, principalmente anti-NMDA y anti-P ribosomales, que promueven liberación de citoquinas proinflamatorias que ocasionarán disrupción del endotelio de la barrera hematoencefálica y posterior paso de dichos anticuerpos al parénquima cerebral, que finalmente llevarán a la apoptosis neuronal. Este mecanismo explica las manifestaciones difusas del NPSLE. Figura desarrollada por Lady J. Ríos-Serna.

parte, un metaanálisis que incluyó 1.537 pacientes determinó que la sensibilidad y la especificidad de los anti-P ribosomales para el diagnóstico del NPSLE son del 26 y del 80%, y que para el diagnóstico de la psicosis o trastornos del estado de ánimo son del 27 y del 80%²⁸, respectivamente. Otros estudios han demostrado, además, que los títulos de estos anticuerpos se elevan antes y durante los estados de psicosis o los periodos de actividad clínica del LES, sugiriendo que pueden tener un valor predictivo identificando futuras crisis^{23,27}.

Los anticuerpos anti-P ribosomales son detectados mediante ELISA o por inmunoblot²⁹, y pueden estar presentes tanto en suero como en LCR de pacientes con NPSLE^{21,23}. Por último, su sensibilidad y su especificidad en pacientes con LES pero sin NPSLE es del 37 y del 96%, respectivamente²⁷, y su prevalencia varía según la edad y las características del paciente, siendo la prevalencia en jóvenes mayor que en adultos (20-40% vs. 10-20%)^{19,27}, y en caucásicos menor que en asiáticos (6-20% vs. 36-40%)^{29,30}.

Anticuerpos anti-N metil D aspartato

Se han descrito como un subconjunto de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, que ejercen una reacción cruzada contra la subunidad NR2 del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)³¹. Este receptor se encuentra ampliamente distribuido en diferentes áreas cerebrales, como la amígdala, el hipotálamo anterior y el hipocampo³². Diferentes estudios han demostrado que el efecto de estos anticuerpos sobre dicho receptor es dosis-dependiente: a bajas concentraciones lo activa, promoviendo la excitación neuronal, y a altas concentraciones promueve la sobreactivación y consecuente apoptosis celular^{31,33}. Interesantemente, no se ha observado

pérdida neuronal cuando la BHE permanece intacta, por lo que surge la hipótesis que se necesita de otros factores que permeabilicen la BHE para que los anticuerpos anti-NMDA puedan pasar y ejercer su efecto sobre las neuronas^{9,14}. Títulos elevados de estos anticuerpos, tanto en suero como en LCR de pacientes con LES³¹, se han asociado a déficit cognitivo, principalmente compromiso de la memoria a corto plazo^{14,22}. Un artículo en específico demostró que la prevalencia de los anticuerpos anti-NMDA en pacientes con déficit cognitivo y LES era del 31%³⁴, cercano a otro, en el que fue del 48%³⁵. Además, se han correlacionado con trastornos del estado de ánimo, como depresión^{9,22}. Sin embargo, su asociación con dichas manifestaciones del NPSLE sigue siendo controversial, debido a las diferencias entre los diferentes métodos clínicos y de laboratorio utilizados en los estudios³⁵⁻³⁷. Finalmente, en pacientes con LES pero sin NPSLE se ha reportado una prevalencia que oscila entre el 25 y el 50%^{22,33,34}.

Anticuerpos antifosfolípidos

Uno de los anticuerpos más estudiados en relación con el NPSLE son los antifosfolípidos (anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-β2 glicoproteína)²⁵. En los pacientes con LES que cursan concomitantemente con síndrome antifosfolípido (SAF) se ha encontrado un mayor riesgo de trombosis a causa de la presencia de los anti-β2 glicoproteína, que puede afectar cualquier parte del organismo, incluyendo el SNC³⁸. Por otro lado, en otra investigación realizada para evaluar la relación entre los anticuerpos antifosfolípidos y NPSLE se encontró que en los pacientes que cumplían con criterios de clasificación de SAF la prevalencia de NPSLE era muy alta, con títulos elevados tanto para IgG como para IgM anti-cardiolipinas³⁹. Otro

estudio reciente sustenta aún más la importancia de buscar activamente los anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con LES, ya que aproximadamente el 40% de ellos los tienen presentes, incluso sin manifestaciones clínicas de SAF, y se relacionan con un mayor riesgo de complicaciones neurológicas, tanto focales como difusas⁴⁰. Se generan entonces dos aspectos relevantes: la presencia de dichos anticuerpos indican mayor riesgo de manifestaciones neurológicas en los pacientes con LES, y la prevalencia de estos anticuerpos en dichos pacientes es muy alta, por lo cual se vuelve muy importante determinar su positividad⁴¹.

Otros anticuerpos relacionados con el lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico

- **Anticuerpos anti-neuronales.** Estos anticuerpos han sido descritos como capaces de reaccionar contra una amplia variedad de antígenos neuronales de 22 a 130 kDa; sin embargo, no se han podido identificar claramente⁴². Múltiples investigaciones han demostrado títulos elevados de estos anticuerpos en suero y LCR de personas con NPSLE difuso⁴³⁻⁴⁶. En un estudio se encontraron títulos altos en 20 (74%) de 27 pacientes con NPSLE, comparado con positividad en solo 2 (11%) de 18 sin NPSLE. Otro estudio reportó títulos altos en 15 (50%) de 31 individuos con NPSLE, comparados con solo 4 (29%) de 14 sin NPSLE⁴⁴. Otro lo encontró elevados en 13 de 15 pacientes con NPSLE⁴⁵, mientras que en un último estudio se encontraron elevados en 39 de 41 personas con la patología⁴⁶. Se han podido observar mayores concentraciones de dichos anticuerpos en pacientes con psicosis que en los que no cursan con cuadros psicóticos; adicionalmente, los niveles disminuyen cuando mejora el episodio agudo⁴⁶. Lo anterior demuestra una asociación importante de estos anticuerpos con el NPSLE; sin embargo, se necesitan estudios con un mayor número de individuos para determinar su sensibilidad y especificidad diagnóstica.
- **Anticuerpos anti-endoteliales.** Son también un grupo heterogéneo de anticuerpos que reaccionan contra diversos antígenos en la membrana de las células endoteliales^{22,47}. Sin embargo, actualmente se realizan investigaciones en busca de un antígeno en particular⁴⁷. Los anticuerpos anti-endoteliales se han relacionado con la disrupción endotelial de la BHE en pacientes con NPSLE, mecanismo que, como ya se mencionó, es muy importante en la patogénesis de esta enfermedad⁴⁷. Un estudio mostró títulos elevados de estos anticuerpos en 5 de 14 sujetos con NPSLE⁴⁸, principalmente en aquellos con psicosis y depresión⁴⁹.
- **Anticuerpos anti-acuaporina 4.** Las acuaporinas (AQP) son canales transmembrana encargados del transporte de agua por medio de la formación de poros en la membrana celular. Se ubican en múltiples partes del cuerpo humano y cumplen diversas funciones fisiológicas. En los seres humanos las AQP capaces de transportar agua son las AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 y AQP8. En este caso se enfatiza en la AQP4⁵⁰, la cual se encuentra en los astrocitos y células gliales, siendo la única presente en estas células⁵¹. En 2004 se descubrió un autoanticuerpo IgG1 específico (91%) y sensible (73%) que se unía a las AQP4 expresadas en los astrocitos y se relacionaba con la neuromielitis óptica (NMO), que hasta ese momento era considerada una variante de la esclerosis

múltiple⁵². Los IgG-NMO o anti-AQP4 son autoanticuerpos IgG1 que se unen a la AQP4 y activan el complemento, iniciándose así el depósito de inmunocomplejos que atacan la membrana celular. Se produce un infiltrado leucocitario importante que desencadena lesión en el SNC, con la consiguiente pérdida de la mielina⁵³, llevando finalmente a la aparición de la NMO o enfermedad de Devic, una enfermedad autoinmune inflamatoria desmielinizante del SNC cuyo diagnóstico se basa en tres criterios, siendo uno de estos la presencia de una serología positiva para IgG-AQP4⁵⁰. En un estudio que abarcó 89 pacientes con LES, en el 2,2% de ellos se encontraban anticuerpos anti-AQP4 durante 11 años sin presentar ninguna manifestación de NMO⁵⁴. Sin embargo, en el 1-2% de los pacientes con LES se produce mielitis, de los cuales entre el 21 y el 48% ocurren bajo el contexto de *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD). En este estudio, además, se obtuvo una baja incidencia de NMOSD con anti-AQP4 positiva en el 0,54%⁵⁴. Con lo anterior, se podría considerar que si bien los anti-AQP4 pueden estar presentes en los pacientes con LES, no es frecuente encontrarlos; por lo tanto, aunque puedan ser responsables de algunas manifestaciones neurológicas, no son los anticuerpos con mayor impacto en el NPSLE.

Otras herramientas útiles en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico

Se han descrito en la literatura herramientas adicionales a los anticuerpos séricos para apoyar el diagnóstico de este tipo de complicaciones. Entre ellas está la aplicación de pruebas neuropsiquiátricas, en las que el hallazgo más frecuente en quienes se confirma NPSLE es el déficit de atención²⁰. El análisis de líquido cefalorraquídeo es otra opción, a pesar de que puede encontrarse normal en algunos casos²⁰; aun así, se han iniciado estudios de proteómica con el fin de distinguir marcadores que se expresen específicamente en el NPSLE⁵⁵. Se ha planteado el uso del electroencefalograma cuantitativo, puesto que es sensible para detectar el compromiso de SNC hasta en un 80%²⁰ y aporta medidas objetivas de la severidad del mismo⁵⁶. Por su parte, la resonancia nuclear magnética destaca como la imagen de mayor utilidad para descartar diagnósticos diferenciales y para identificar anomalías en personas con síntomas focales²⁰.

Conclusión

A pesar de que el NPSLE sigue siendo una patología sin un estándar de oro para el diagnóstico, cabe resaltar el número de estudios que se han enfocado en el entendimiento de su patogenia y han orientado a los clínicos hacia la búsqueda de biomarcadores asociados a las manifestaciones de la enfermedad. Entre los que se han encontrado con una fuerte relación están los anticuerpos antifosfolípidos, los anti-P ribosomales y los anti-NMDA. Por esta razón es importante realizar investigaciones encaminadas a demostrar su utilidad en pacientes con NPSLE con el fin de que en un futuro puedan ser aplicados en la práctica clínica (tabla 2).

Tabla 2 – Principales anticuerpos asociados con manifestaciones de lupus neuropsiquiátrico en pacientes con LES

Anticuerpos	Manifestación más asociada	Prevalencia en pacientes con LES	Técnica de medición
Anti-P ribosomal	Psicosis	10-40%	ELISA o Inmunoblot
Anti-NMDA	Déficit cognitivo	25-50%	ELISA
Antifosfolípidos	Convulsiones	40%	ELISA
Anti-neuronales	Psicosis	60%	Inmunofluorescencia indirecta
Anti-endoteliales	Psicosis o depresión	17-75%	ELISA
Anti-acuaporina-4	Neuromielitis óptica	2%	ELISA o inmunofluorescencia indirecta

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-21.
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet Core Clin Collect*. 2007;369:587-96.
- Mirabelli G, Cannarile F, Bruni C, Vagelli R, de Luca R, Carli L. One year in review 2015: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:414-25.
- Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56:1945-61.
- Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. Systemic lupus erythematosus: A review of the disease and treatment options. *Consult Pharm*. 2013;28:110-21.
- Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:799-814.
- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:338-47.
- Sciascia S, Bertolaccini ML, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. *Autoimmun Rev*. 2013;12:426-9.
- Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:579-96.
- Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010;28:61-73.
- Steup-Beekman GM, Zirkzee EJM, Cohen D, Gahrman BMA, Emmer BJ, Steens SCA, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: Epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:ii76-9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202369>.
- Clark KEN, Clark CN, Rahman A. A critical analysis of the tools to evaluate neuropsychiatric lupus. *Lupus*. 2017;26:504-9.
- Zirkzee E, Huizinga T, Bollen E, van Buchem M, Middelkoop H, van der Wee N, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2014;23:31-8.
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: A mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015;13:1-11.
- Jeltsch-David H, Muller S. Autoimmunity, neuroinflammation, pathogen load: A decisive crosstalk in neuropsychiatric SLE. *J Autoimmun*. 2016;74:13-26.
- Santer DM, Yoshio T, Minota S, Moller T, Elkon KB. Potent induction of IFN-alpha and chemokines by autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Immunol*. 2009;182:1192-201.
- Wang J, Yang C, Zhao Q, Zhu Z, Li Y, Yang P. Microglia activation induced by serum of SLE patients. *J Neuroimmunol*. 2017;310:135-42.
- Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H. Cytokines and chemokines in neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:268436, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/268436>.
- Wen J, Stock AD, Chalmers SA, Putterman C. The role of B cells and autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmun Rev*. 2016;15:890-5.
- Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, Fernández-Ávila DG. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22:16-30.
- Massardo L, Bravo-Zehnder M, Calderón J, Flores P, Padilla O, Aguirre JM, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-ribosomal-P autoantibodies contribute to cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:558-68.
- Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Vacirca D, Piro E, Siracusano A, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol*. 2009;212:3-9.
- Arinuma Y. Antibodies and the brain: anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:294-9, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000554>.
- Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Farías P, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *J Exp Med*. 2007;204:3221-34.
- Mora C, Arbeláez AM, Medina JE, Ospina AI, Sánchez CR, Valencia Toro PA, et al. El papel de los anticuerpos anti-cromatina, antiC1q y las fracciones del complemento unidas a células en el diagnóstico precoz de actividad lúpica. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21:76-83.
- Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Neurol*. 2014;261:1706-14.
- Viana VT, Durcan L, Bonfa E, Elkon KB. Ribosomal P antibody: 30 years on the road. *Lupus*. 2017;26:453-62.
- Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, de Keyser F, Doria 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*. 2006;54:312-24.
- Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis*. 2014;2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/321359>.

30. Efthimiou P, Blanco M. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol*. 2009;19:457-68.
31. Degiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2001;7:1189-93.
32. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol*. 2012;259:622-9.
33. Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, et al. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107:18569-74.
34. Harrison MJ, Ravdin LD, Lockshin MD. Relationship between serum NR2a antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2515-22.
35. Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Nishimura K, Hanaoka M, Kataoka S, et al. Anti-NR2A antibody as a predictor for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2011;50:1578-85.
36. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2015;15:124-38.
37. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol*. 2005;12:392-8.
38. De Groot PG, de Laat B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:334-41.
39. Pedroza Díaz NJ, Ortiz Reyes BL, Vásquez Duque GM. Biomarcadores proteicos en lupus neuropsiquiátrico. *Rev Colomb Reumatol*. 2012;19:158-71.
40. González Naranjo LA, Escobar MR. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. *Rev Colomb Reumatol*. 2011;18:175-86.
41. Zdrojewski Z. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome — diagnostic and therapeutic problems. *Wiad Lek*. 2018;71:40-6.
42. Greenwood DLV, Gitlits VM, Alderuccio F, Sentry JW, Toh BH. Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity*. 2002;35:79-86.
43. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: Association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1981;70:240-6.
44. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med*. 1995;99:153-63.
45. Bresnihan B, Hohmeister R, Cutting J, Travers RL, Waldburger M, Black C, et al. The neuropsychiatric disorder in systemic lupus erythematosus: Evidence for both vascular and immune mechanisms. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:301-6.
46. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1819-27.
47. Valesini G, Alessandri C, Celestino D, Conti F. Anti-endothelial antibodies and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:118-28.
48. Meroni PL, Tincani A, Sepp N, Raschi E, Testoni C, Corsini E, et al. Endothelium and the brain in CNS lupus. *Lupus*. 2003;12:919-28.
49. Conti F, Alessandri C, Bompane D, Bombardieri M, Spinelli FR, Rusconi AC, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: A role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:366-72.
50. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11:535-44.
51. Echevarría M, Zardoya R. Acuaporinas: los canales de agua celulares. *Investigación y Ciencia*. 2006;363:60-7.
52. Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
53. Carnero Contentti E, Pablo Hryb J, di Pace JL, Chiganer E, Perassolo M. Rol de la detección de los anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO) en el espectro de la neuromielitis óptica. *Neurol Argentina*. 2013;5:108-13.
54. Alexopoulos H, Kampylafka EI, Fouka P, Tatouli I, Akrivou S, Politis PK, et al. Anti-aquaporin-4 autoantibodies in systemic lupus erythematosus persist for years and induce astrocytic cytotoxicity but not CNS disease. *J Neuroimmunol*. 2015;289:8-11.
55. Pedroza Díaz J, Muñoz Vahos CH, Luján Chavarría TP, Vásquez Duque GM, Ortiz Reyes BL. Análisis proteómico del líquido cefalorraquídeo de pacientes con lupus neuropsiquiátrico, un abordaje inicial para la búsqueda de biomarcadores. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21:115-24.
56. Ritchlin CT, Chabot RJ, Alper K, Buyon J, Belmont HM, Roubey R, et al. Quantitative electroencephalography: A new approach to the diagnosis of cerebral dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1330-42.