

## PROGRAMA DE APOYO PARA LA FORMACIÓN DE DOCENTES-INVESTIGADORES

Nombre del programa de posgrado: Maestría en Enfermedades Autoinmunes Categorización PRONII: no  
Nombre de la Institución: Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción  
Vinculación a Proyectos I+D: PINV – 15 – 346 Nombre del beneficiario: Claudia Centurión - Wenninger  
Vinculación docencia, tutoría o centro de investigación: FCM – UNA. Publicaciones realizadas durante el programa: No  
Título de tesis: “Relación de la IL-6 con el diagnóstico y el pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico”

## RESUMEN

El diagnóstico se sustenta en las características clínicas utilizando nomenclatura y descripción de caso ACR-1999, síndromes clínicos inespecíficos con métodos diagnósticos sin patrones específicos, determinan gran discrepancia en la frecuencia reportada (14% -75%), faltando una herramienta diagnóstica confirmatoria única. En revisión de la literatura por la autora de este trabajo de tesis, resalta la fuerte correlación reportada por varios autores entre niveles de IL-6 y compromiso neuropsiquiátrico del LES, motivando la búsqueda de esta relación, con la determinación de sus valores en plasma por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, multiplexado. Se logró incluir 10 casos (criterios SLICC: inclusión de pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica atribuibles al LES para uso en estudios prospectivos y al menos un criterio diagnóstico mayor establecido por How). Optimizando precisión diagnóstica, tres pacientes debutaron con compromiso neuropsiquiátrico, la presentación clínica más frecuente fue depresión mayor (n=4 casos), seguida por psicosis, convulsiones, neuropatía periférica (n=3 casos, cada cuadro) y accidente cerebrovascular o mielitis (1 caso cada uno); 50% (n=5) presentó más de un compromiso neuropsiquiátrico. Esto se dio en contexto de actividad severa del LES (SLEDIAI-2K en primeros 10 días de inclusión con mediana de 16,5 puntos), en pacientes con daño crónico (puntuación mediana de 2 en SLICC/ACR-DI), y condicionó discapacidad moderada a la inclusión al estudio (escala HAQ-versión española, mediana 2 puntos) y discapacidad laboral autoreportada en 40% de los pacientes al seguimiento a 30 días. No se detectó IL-6 en el plasma, excepto en una paciente con afectación difusa y focal (valor: 1,16 pg/ml, negativo, rango de referencia en adultos sanos: 0 – 5 pg/ml), resultado probablemente del bajo nivel de reclutamiento, principal limitación del estudio.

**Palabras clave:** lupus neuropsiquiátrico, SLEDIAI, SLICC/ACR-DI

### OBJETIVOS

#### Objetivos generales

1. Evaluar la relación entre la IL-6, en plasma y el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico en pacientes del estudio.
2. Valorar la relación entre la IL-6, en plasma y el pronóstico del Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico en pacientes del estudio.

#### Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio.
2. Explorar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y la severidad de las manifestaciones clínicas según puntuación en la escala “Índice de Daño de las Clínicas Colaboradoras Internacionales/Colegio Americano de Reumatología en LES (SLICC/ACR-DI, por sus siglas en inglés) de los pacientes con NPSLE estudiados.
3. Examinar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y el nivel de actividad del LES según puntuación en la escala Índice de Actividad Lúpica SLEDIAI-2K (por sus siglas en inglés, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) de los pacientes con NPSLE estudiados.
4. Estimar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y el nivel de compromiso según escala de Fazekas, de la sustancia blanca en la Resonancia Magnética Nuclear encefálica, de los pacientes con NPSLE estudiados.
5. Valorar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y la presencia de lesiones hiperintensas en sustancia gris, alteración del volumen del cuerpo caloso, atrofia cerebral o accidentes cerebrovasculares en la Resonancia Magnética Nuclear encefálica de los pacientes con NPSLE estudiados.
6. Caracterizar la relación entre el nivel de IL-6 en plasma y la presencia en el electroencefalograma de patrones de ondas lentas y/o paroxísticas anormales en los pacientes con NPSLE del estudio.
7. Verificar la relación entre niveles de IL-6 en plasma y la mortalidad a los 30 días, de los pacientes con NPSLE incluidos en este estudio.
8. Establecer la relación entre niveles de IL-6 en plasma y la discapacidad, por escala de HAQ-versión española (por sus siglas en inglés, Health Assessment Questionnaire) a la inclusión al estudio y por discapacidad laboral autoreportada a los 30 días, en pacientes con NPSLE estudiados.
9. Comparar los niveles séricos de IL-6 entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico, los pacientes con LES sin afectación neuropsiquiátrica y los pacientes sin LES incluidos en este estudio.

#### APORTES DE LA INVESTIGACIÓN

Considerando que al menos cinco millones de personas en todo el mundo tienen algún tipo de LES, y que se estima que hasta el 75% de estos pacientes experimentarán manifestaciones neuropsiquiátricas en algún momento de la enfermedad, no sorprende que la afectación neuropsiquiátrica represente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el LES y, además esta complicación es sin duda el aspecto menos conocido de la enfermedad, por esto se recomienda que las pruebas clínicas, serológicas y de neuroimagen deban interpretarse en combinación para diagnosticar correctamente o excluir al NPSLE de forma individual en el paciente.

La evaluación apropiada y la clasificación precisa de las manifestaciones neuropsiquiátricas son también aspectos importantes del tratamiento y la investigación en NPSLE, hecho que da relevancia a los logros alcanzados con este trabajo de investigación en estos aspectos.

### RESULTADOS OBTENIDOS

Durante el período de estudio, fueron incluidos 10 casos incidentes consecutivos y 10 controles, un total de 20 participantes de los cuales el 80% fueron mujeres (n=16), el valor de la media de edad fue de 29,05±11,34 años y el 60% (n=12 personas) eran procedentes del área metropolitana o Gran Asunción. El 50% (n=5) de los pacientes presentó más de un compromiso neuropsiquiátrico (uno presentó incluso 3: depresión mayor, vasculitis del SNC y ACV isquémico); el 50% de los pacientes presentó compromiso NPSLE difuso, el 30% presentó compromiso NPSLE focal y difuso y el 20% restante presentó compromiso NPSLE focal.

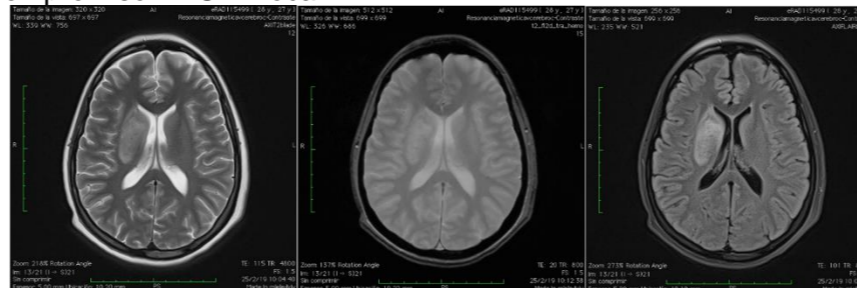


Figura 4. Imágenes de RMN de caso NPSLE-202 del estudio, con NPSLE focal y difuso: Depresión mayor, vasculitis del SNC y ACV isquémico territorio arteria cerebral media derecha.



Figura 5. Imágenes de RMN de caso NPSLE-476 del estudio con NPSLE focal y difuso: mielitis y psicosis

Tabla 6. Casos y Controles. Características diagnósticas y de clasificación

Código	Edad (años)	Sexo	Título del ANA	SLEDIAI-2K (puntuaje)	SLICC/ACR (puntuaje)	Manifestación clínica
NPSLE-755*	20	F	1:1280	28	2	Psicosis (NPSLE difuso)
NPSLE-476*	19	M	1:160	17	0	Psicosis + mielitis (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-202*	26	F	1:2560	26	7	Vasculitis SNC + ACV + Depresión M (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-025*	20	F	1:160	22	2	Depresión mayor (NPSLE difuso)
NPSLE-907*	50	F	1:10240	16	2	Mononeuritis + Depresión mayor (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-224*	36	F	1:1280	2	4	Polineuropatía axonal + depresión mayor (NPSLE difuso + focal)
NPSLE-637*	43	M	1:1280	8	1	Convulsiones + psicosis (NPSLE difuso)
NPSLE-949*	31	F	1:1280	2	1	Convulsiones (NPSLE difuso)
NPSLE-202*	18	F	1:80	26	1	Convulsiones (NPSLE difuso)
NPSLE-566*	42	F	1:1280	12	3	Mononeuropatía múltiple (NPSLE focal)
LES-474	21	F	1:2560	5	1	Poliarticular + anemia hemolítica
LES-390	18	M	1:160	20	1	Poliarticular + anemia hemolítica + nefritis + hepatitis autoinmune
LES-399	26	F	1:5120	18	1	Poliarticular + anemia hemolítica + intersticiopatía pulmonar + nefritis
LES-775	21	F	1:320	8	3	Poliarticular + intersticiopatía pulmonar + nefritis + epiescleritis
LES-505	49	F	1:1280	5	5	Poliarticular + cutáneo + miocarditis + nefritis
CS-692	21	F	-	-	-	Ninguna
CS-570	31	M	-	-	-	Ninguna
CS-862	23	F	-	-	-	Ninguna
CS-094	23	F	-	-	-	Ninguna
CS-188	53	F	-	-	-	Ninguna

SLEDIAI-2K: Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico, actualizado en el 2000. SLICC/ACR-DI: índice de daño para el LES de las Clínicas Colaborativas Internacionales. Codificaciones: Casos: NPSLE-3 últimos números de documento de identidad: lupus neuropsiquiátrico. Subcodificación: \*: NPSLE actual, †: NPSLE crónico. LES-3 últimos números de documento de identidad: controles lúpicos. CS-3 últimos números de documento de identidad: controles sanos. F: femenino. M: masculino. SNC: sistema nervioso central. ACV: accidente cerebrovascular isquémico. Depresión M: depresión mayor.

Tabla 7. Principales mediciones en los casos y controles

Código	LES previo (meses)	C3 y C4	IL-6 (pg/ml)	EEG	HADS (puntos) A/D	HAQ (puntos)	RMN / TAC / EMG
NPSLE-755*	40	C	<0,5	N	7/10	0	RMN: s/p
NPSLE-202*	20	C	1,16	N	2/7	2	RMN: Vasculitis + ACV isquémico tálamo-capsular derecho
NPSLE-025*	68	C	<0,5	N	2/6	0	TAC simple: s/p
NPSLE-907*	12	C	<0,5	N	2/4	3	EMG: Mononeuritis miembro inferior derecho
NPSLE-224*	139	N	<0,5	N	2/7	2	EMG: polineuropatía axonal
NPSLE-984*	12	N	<0,5	N	6/7	1	TAC: s/p
NPSLE-476*	0	C	<0,5	N	6/7	3	RMN: Mielitis lúpica
NPSLE-949*	0	N	<0,5	PPA	6/5	2	TAC: s/p
NPSLE-202*	0	N	<0,5	PPA	6/7	2	TAC: s/p
NPSLE-566*	09	N	<0,5	N	7/6	3	EMG: mononeuropatía múltiple
LES-474	12	N	<0,5	N/A	4/3	0	N/A
LES-390	54	N	<0,5	N/A	4/7	0	N/A
LES399	20	N	<0,5	N/A	2/7	0	N/A
LES-775	48	C	<0,5	N/A	3/5	0	N/A
LES-505	47	N	<0,5	N/A	7/1	0	N/A
CS-692	0	N/A	<0,5	N/A	0/3	0	N/A
CS-570	0	N/A	<0,5	N/A	0/3	0	N/A
CS-862	0	N/A	<0,5	N/A	0/3	0	N/A
CS-094	0	N/A	<0,5	N/A	0/4	0	N/A
CS-188	0	N/A	<0,5	N/A	5/4	0	N/A

LES previo: en casos = meses antes del NPSLE; en controles LES = meses antes de inclusión a estudio. EEG: electroencefalograma. HADS: Escala hospitalaria para Ansiedad y Depresión. A/D: puntaje en ansiedad y depresión. HAQ: Cuestionario de evaluación de salud. RMN: resonancia magnética nuclear. TAC: tomografía axial computarizada. EMG: electromiografía. Codificaciones: casos: NPSLE-3 últimos números de cédula de identidad; lupus neuropsiquiátrico; Subcodificación: \*: NPSLE actual, †: NPSLE crónico; controles: LES-3 últimos números de cédula de identidad; lúpicos sin compromiso neuropsiquiátrico. CS-3 últimos números de cédula de identidad: controles sanos. C3 y C4: proteínas del complemento sérico. ACV: accidente cerebrovascular. C: consumidas. N: normal. PPA: patrón paroxístico anormal. N/A: no aplica.

### CONCLUSIÓN

En este trabajo de Tesis, en concordancia con lo reportado por Trysberg no se encontró un aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 según la técnica de determinación de ELISA – ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas multiplexado de los sistemas de R&D®. Se logró incluir al estudio solamente pacientes que cumplieron las reglas de las SLICC<sup>85</sup> referentes a los criterios de inclusión de pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica atribuibles al LES para uso en estudios prospectivos y que además, reunieran al menos un criterio diagnóstico mayor de los establecidos por How *et al*, optimizando así la precisión diagnóstica de los casos de estudio pero, debido a esto, se logró reclutar sólo 10 pacientes no alcanzando en el periodo de estudio el tamaño muestral necesario para los análisis de comparación y asociación de las medias de las variables del estudio.

Los casos reportados en este estudio tuvieron con mayor frecuencia presentaciones clínicas de depresión mayor (incluso con ideas de auto daño), seguida por psicosis, convulsiones, neuropatía periférica y por último accidente cerebrovascular o mielitis.

### VISIÓN Y PLANES FUTUROS

Se puede plantear la hipótesis de que los exámenes repetidos de neuroimagen y la evaluación serológica de seguimiento (para diferenciar las etapas activas y crónicas de la enfermedad, o la reversibilidad de las lesiones o manifestaciones) contribuirán considerablemente al proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento. Sin restar relevancia a la necesidad del desarrollo continuo de técnicas de imagen, así como de pruebas de laboratorio y psicológicas, que pueden identificar y evaluar biomarcadores clave para informar el diagnóstico y el tratamiento del neurolupus.