

## Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico

L.A. Barile-Fabris

Investigadora Asociada. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

La afección del sistema nervioso es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus (LESNP) y uno de los aspectos menos entendidos de la enfermedad<sup>1</sup>. El tratamiento de estas manifestaciones continúa representando un reto terapéutico para el reumatólogo en su práctica cotidiana. Aún no se ha definido cuál es el medicamento ideal y cuál debe ser la duración del tratamiento<sup>2</sup>.

Entre las dificultades del estudio de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus (LESNP) figuran la gran gama de manifestaciones que incluye<sup>3</sup>, su curso fluctuante<sup>4</sup> y la imposibilidad de reunir una muestra representativa para un estudio controlado. Uno de los mayores problemas estriba en intentar tratar todas las manifestaciones neurológicas de la misma manera, ya que es probable que correspondan a subgrupos que tal vez tengan diferente etiopatogenia. Algunas de ellas pueden deberse a inflamación, otras a vasculopatía, y otras más a trombosis, por lo que los enfoques terapéuticos deberían ser distintos.

Durante años la LESNP se consideraba algo transitorio o temporal y, a menos que se tratase de un episodio trombotico en la vasculatura cerebral, su impacto sobre la morbilidad y calidad de vida se subestimaba, de modo que en la mayoría de los casos se trataba sólo el evento agudo sin plantearse un tratamiento a largo plazo.

Durante las últimas décadas el tratamiento se ha centrado en la gravedad de las manifestaciones y ha incluido antidepresivos, antipsicóticos y glucocorticoides. El tratamiento inmunodepresor se ha empleado en manifestaciones graves, y los regímenes terapéuticos incluyen metilprednisolona intravenosa, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, inmunoglobulinas, metotrexato intratecal y anticuerpos monoclonales, entre otros. Con el descubrimiento del síndrome antifosfolípido se ha hecho evidente la necesidad de anticoagulación en un buen porcentaje de los casos<sup>4</sup>.

Algunos de los puntos que han cambiado el enfoque

global acerca del LENP son: *a)* el reconocimiento de que las lesiones de pequeño tamaño en la sustancia blanca evidenciadas por resonancia magnética no son necesariamente “benignas” y deben tenerse en cuenta para fines terapéuticos; *b)* el hecho de que pacientes con alteraciones neurológicas francas tengan con frecuencia imágenes de resonancia magnética normales, y *c)* que algunos pacientes tengan una respuesta clínica rápida a la ciclofosfamida intravenosa, lo que induce a pensar en mecanismos que van más allá de una simple inmunodepresión.

La mayoría de las publicaciones en el área de terapéutica son comunicaciones de casos o series de casos, que evalúan la respuesta clínica a corto plazo y no plantean la necesidad de un tratamiento sostenido, salvo algunas excepciones (tabla 1)<sup>5-13</sup>. A este respecto, recientemente el grupo Cochrane ha efectuado un metaanálisis para evaluar la efectividad de la metilprednisolona intravenosa, comparada con ciclofosfamida intravenosa, y no ha encontrado un solo ensayo clínico controlado que pudiese incluirse en el análisis<sup>14</sup>.

Una de las primeras manifestaciones reconocidas como potencialmente graves y tributarias de tratamiento agresivo fue la mielitis transversa, si bien debiésemos denominarla mielopatía, porque en el LES se ha informado de casos de mielitis tanto transversa como longitudinal<sup>15</sup>. Uno de los primeros casos tratados con pulsos de metilprednisolona y corticoides fue el descrito por Boumpas et al<sup>8</sup>, y algunos años después nosotros describimos una serie de 10 pacientes tratados con metilprednisolona intravenosa y/o ciclofosfamida que presentaron una adecuada recuperación neurológica<sup>9</sup>. En las primeras series se hablaba de manejo del episodio agudo. En descripciones de casos, nuestro grupo informó del primer seguimiento a largo plazo (2 años) de pacientes con mielitis transversa, tratados inicialmente con 3 g de metilprednisolona, seguidos de ciclofosfamida intravenosa, a dosis de 0,75-1 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, mensualmente durante un año y 2 veces al mes durante el segundo año<sup>13</sup>. Más tarde otros autores<sup>16</sup> informaron del manejo a largo plazo con este y otros esquemas de inmunodepresión.

Generalmente la función sensorial es la primera en recuperarse, con desaparición del nivel anestésico, seguido por la función motora —esto ocurre alrededor del

Correspondencia: Dra. L.A. Barile-Fabris.  
Avda. San Bernabé, 712 bis, casa 3. San Jerónimo Lídice.  
10200 México DF. México.  
Correo electrónico: lbarile@prodigy.net.mx

**TABLA 1. Esquemas de tratamiento empleados en LESNP**

Autores	Manifestación	Tratamiento
McCune et al <sup>5</sup>	MT, SOC, psicosis	CF: 0,5-1 g/m <sup>2</sup> durante 6 meses
Jara et al <sup>6</sup>	MT	CF: 1 g mensual durante 6 meses
Frichioni et al <sup>7</sup>	Catatonía	CF: 1 g mensual durante 12 meses
Boumpas et al <sup>8</sup>	MT, cerebritis, SOC	CF: 0,75-1 g mensual durante 2-14 meses
Barile y Lavallo <sup>9</sup>	MT	MP, CF: 1-1,5 g mensual durante 1-12 meses
Von Feldt et al <sup>10</sup>	Convulsiones, psicosis, demencia, coma	CF: 0,5-1 g/m <sup>2</sup> durante 3-6 semanas
Chan y Boey <sup>11</sup>	MT	MP, CF, AZA, PMF
Neuwelt et al <sup>12</sup>	Diversos	CF
Barile et al <sup>13</sup>	MT	CF mensual durante 2 años

LESNP: lupus neuropsiquiátrico MT: mielitis transversa; CF: ciclofosfamida; MP: metilprednisolona; SOC: síndrome orgánico cerebral; AZA: azatioprina; PMF: plasmaféresis.

quinto a sexto mes de tratamiento— y en último término por la función de esfínteres, si bien un porcentaje no despreciable de pacientes permanecen con algún grado de vejiga neurogénica.

De todas las comunicaciones al respecto existen puntos que vale la pena recalcar:

1. La necesidad de un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo por lo menos en las primeras etapas.
2. El hecho de que aproximadamente el 60-70% de los pacientes tienen lesiones demostrables en imágenes de resonancia magnética (fig. 1), las cuales suelen desaparecer con el tratamiento. Sin embargo, el hecho de que la resonancia magnética sea normal de ninguna manera excluye el diagnóstico.
3. Algunos pacientes pueden presentar neuritis óptica durante, antes o después del episodio de mielitis (síndrome de Devic) (fig. 2), la cual puede o no responder al tratamiento inmunodepresor.
4. Las alteraciones de líquido cefalorraquídeo que traducen un componente inflamatorio (hipoglucoorraquis, hiperproteinorraquia) se encuentran presentes sólo en un 30 a un 40% de los casos.
5. La enfermedad puede reactivarse si se interrumpe el tratamiento en etapas tempranas<sup>17</sup>.

A partir de las primeras comunicaciones de tratamiento agresivo, se hizo evidente que la ciclofosfamida podría tener un lugar en el manejo de la LENP. Algunos autores han propuesto esquemas alternos de dosis empleando este fármaco. Ramos et al<sup>18</sup> evaluaron retrospectivamente a 25 pacientes con LENP y dosis bajas semanales de ciclofosfamida (500 mg), de los que 24 tuvieron una respuesta adecuada después de 11 días de tratamiento. Llama la atención, sin embargo, que el acmé de respuesta a la ciclofosfamida intravenosa se obtiene alrededor de los 14 días después de su administra-



**Figura 1.** Inflamación de la médula espinal secundaria a mielitis transversa.

ción, por lo que es probable que otros mecanismos independientes de la inmunodepresión intervengan en las respuestas tempranas observadas por algunos autores. En nuestra experiencia, la recuperación se inicia alrededor del cuarto mes de tratamiento.

Respecto al mecanismo de acción de este medicamento, Amano et al<sup>19</sup> estudiaron las subpoblaciones linfocitarias y marcadores de activación en pacientes sometidos a tratamiento, comparando aquéllos con respuesta a éste frente a los que no respondieron. Observaron que los títulos de CD4 solubles y la relación de células T HLA-DP positivas eran mayores en los pacientes que no respondieron al tratamiento, y que la respuesta a la ciclofosfamida estaba relacionada principalmente con la activación de las células B.

Los efectos secundarios relacionados con este tratamiento incluyen diversas infecciones, cistitis hemorrágica e insuficiencia ovárica. Sin embargo, no impiden su empleo a largo plazo e incluso existen informes de su uso hasta durante 5-7 años<sup>20</sup>. Nosotros recomendamos



Figura 2. Inflamación del nervio óptico secundaria a neuritis óptica.

su empleo durante un promedio de 2 años, para continuar luego el tratamiento con azatioprina y, en caso de reactivaciones, una buena opción sería el micofenolato. Al evaluar esquemas de tratamiento, lo ideal es contar con un número alto de ensayos clínicos controlados. Desafortunadamente en el caso del LES y, en concreto, de las manifestaciones neurológicas esto no es posible por las razones antes comentadas. Sin embargo, nuestro grupo ha publicado recientemente un ensayo clínico controlado que compara los medicamentos más comúnmente empleados en estos casos, como son la metilprednisolona y la ciclofosfamida, ambas por vía intravenosa<sup>21</sup>. Incluimos sólo a pacientes con manifestaciones graves (mielitis transversa, neuritis óptica, crisis convulsivas refractarias, mononeuritis múltiple, coma) y un diagnóstico temprano, esto es, casos incidentes, de nos más de 15 días de evolución. Logramos reunir 32 pacientes, de los que 19 recibieron ciclofosfamida y 13, metilprednisolona. Todos los pacientes recibieron 3 g de metilprednisolona al inicio del tratamiento y después se aleatorizaron a cualquiera de los 2 grupos de tratamiento. La ciclofosfamida se administraba una vez al mes durante un año y después trimestralmente durante otro año, en tanto que la metilprednisolona se daba un vez al mes durante 4 meses, bimensualmente durante 6 meses y trimestralmente durante un año. Sólo 3 pacientes del grupo de metilprednisolona completaron el seguimiento, en tanto que 13 de los 19 del grupo de ciclofosfamida tuvieron un seguimiento completo. Presentaron fracaso del tratamiento 7 de los 13 pacientes del grupo de metilprednisolona y sólo uno de los 19 del grupo de ciclofosfamida. A partir de estos resultados concluimos que la ciclofosfamida intravenosa mensual era mejor que la metilprednisolona y que el tratamiento debía administrarse durante al menos 2 años.

El hecho de que la metilprednisolona no sea una buena opción a largo plazo, sino sólo en etapas agudas, y que la ciclofosfamida sí pueda emplearse de manera sostenida puede deberse a su acción sobre las células T helper 1 o 2, o bien, como ya se ha comentado, a la participación de mecanismos etiopatogénicos diversos, tales como vasculitis en algunos casos y vasculopatía en otros. En los últimos años han surgido tratamientos experimentales dirigidos contra diversos componentes del sistema inmunitario, cuyo empleo parece prometedor en casos refractarios de LES. Dichos tratamientos están concebidos para interferir en alguno de los siguientes procesos<sup>22</sup>:

- Activación de células T y colaboración de célula T- célula B: anticuerpos monoclonales contra el ligando de CD40L, CTLA-4Ig, anticuerpos monoclonales anti-B7-1 y anti-CD40L.
- Producción de anticuerpos anti-ADN nativo: anticuerpo monoclonal anti-31010, LPJ394.
- Depósito de complejos anti-ADN nativo: ADNasa humana recombinante.
- Activación y depósito de complemento: anticuerpo monoclonal contra C5.
- Activación y modulación de citocinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral: anticuerpos monoclonales contra la interleucina 10, genoterapia, agentes antifactor de necrosis tumoral.
- Concentraciones de subpoblaciones circulantes de células B, fundamentalmente CD20: rituximab.

La mayoría de estos agentes se han empleado en ensayos experimentales con modelos murinos en protocolos de fases I o II que evalúan predominantemente su efecto sobre la neuropatía lúpica. En lo tocante a la LENP, existen comunicaciones de casos aislados de empleo de agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral y rituximab en LENP refractaria a otros tratamientos<sup>23</sup>. Finalmente, el trasplante de células madre o de médula ósea se ha descrito como un recurso viable en casos graves con afección multisistémica<sup>24</sup>. Sin embargo, la morbilidad asociada a estos procedimientos sigue siendo alta y no existen suficientes informes sobre su empleo a largo plazo. En conclusión, podríamos decir que la LENP en el LES puede obedecer a más de un mecanismo etiopatogénico. En algunos pacientes predominará la vasculitis, en tanto que en otros desempeñará un papel predominante la vasculopatía o la trombosis. En las manifestaciones graves en etapas agudas estará indicado el tratamiento con dosis altas de esteroides y el seguimiento con pulsos mensuales de ciclofosfamida. En casos refractarios, algunos de los tratamientos asociados incluyen plasmáferesis<sup>25</sup>, micofenolato<sup>26</sup>, inmunoglobulina<sup>27</sup>, metotrexato intratecal<sup>28</sup> o rituximab, entre otros. En los casos asociados a síndrome antifosfolípido vale la pena

anticoagular<sup>29</sup> a los pacientes, aun cuando la manifestación neurológica no parezca francamente trombótica, o por lo menos emplear aspirina o antiagregantes plaquetarios. Algunos de estos pacientes tal vez pudiesen beneficiarse del empleo de estatinas, aunque aún debe corroborarse su utilidad en manifestaciones neurológicas.

## Bibliografía

- Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part I: clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*. 2002;41:605-18. *J Rheumatol*. 2003;30:985-92
- Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *J Rheumatol*. 2003;30:985-92
- ACR ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.
- D'Cruz D, Hughes GRV. Lupus and the nervous system. *Lupus*. 2003;12:871-2.
- McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1988;318:1423.
- Jara LJ, Capin NR, Lavallo C. Hyperviscosity syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989;16:225.
- Frichione GL, Kaufman LD, Gruber BL. Electroconvulsive therapy and cyclophosphamide in combination for severe neuropsychiatric lupus with catatonia. *Am J Med*. 1990;88:442.
- Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med*. 1991;81:875-984.
- Barile L, Lavallo C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus—the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 1992;19:370-2.
- Von Feldt JM, Ostrov BE, Callegari PE. The use of cyclophosphamide in the treatment of CNS lupus [resumen]. *Arthritis Rheum*. 1991;43:S187.
- Chan KF, Boey ML. Transverse myelopathy in SLE: clinical features and functional outcomes. *Lupus*. 1996;5:294.
- Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, Ellman JB, Borenstein DG. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1995;98:32-41.
- Barile L, Juárez H, Ariza R, Fuentes H, Jara LJ. Long-term outcome of transverse myelitis in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 1997;40:S57.
- Travisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, Attallah AN. Cyclophosphamide vs. methylprednisolone for the treatment of neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;CD002265.
- Télez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, Dávila-Maldonado L. Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging of six cases. *Lupus*. 2001;10:851-6.
- MoK CC, Lau CS, Chan EY, Wong RWS. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment and outcome. *J Rheumatol*. 1998;25:467-73.
- Barile L, Olgún R, Miranda JM. Long term outcome of neuropsychiatric lupus. *Lupus*. 1998;7:S107.
- Ramos PC, Méndez MJ, Ames PR, Khamashta MA, Hughes GR. Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:295-9.
- Amano H, Morimoto S, Kaneko H, Tokano Y, Takasaki Y, Hasimoto H. Effect of intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: relation to lymphocyte subsets and activation markers. *Lupus*. 2000;9:478-80.
- Ivanova MM, Blizuk OI, Travikna IV. The long term parenteral use of cyclophosphamide in treating patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Ryumachi*. 1994;34:733-43.
- Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgún-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:620-5.
- Strand V. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:389-406.
- Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tokunaga M, Tsukada J, Tanaka Y. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus*. 2003;12:798-800.
- Tryseberg E, Lindaren I, Tarkowski A. Autologous stem cell transplantation in a case of treatment resistant central nervous system lupus. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:120-4.
- Schroeder JO, Euler HH. Treatment combining plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol*. 1989;260:203-13.
- Grisanti M, Nader A, Cacciuto R. Central nervous system involvement due to systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2001;10:S31.
- Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, Lorber M, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Successful treatment of systemic lupus erythematosus cerebritis with intravenous immunoglobulin. *Clin Rheumatol*. 1999;18:170-3.
- Valesini G, Priori R, Francia A, Balestrieri G, Tincani A, Airo P, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. *Springer Semin Immunopathol*. 1994;16:313-21.
- Whitelaw DA, Spangenberg JJ, Rickman R, Hugo FJ, Roberts M. The association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus*. 1999;8:444-8.