

Psicosis como expresión clínica de Lupus Eritematoso Sistémico en una Adolescente.

Psychosis as a clinical expression of Systemic Lupus Erythematosus in an Adolescent.

Bravo Paredes Alejandro*, Aguayo Escobar Andrea**, Paredes Lascano Patricia***

* Médico General, Ministerio de Salud Pública del Ecuador

** Médico Residente en Servicio de Pediatría, Residencia Programada, Hospital General Ambato

*** Servicio de Pediatría, Hospital General Ambato, Médico Tratante, Especialista en Pediatría, Jefe de Servicio de Pediatría, Profesor Titular de la Cátedra de Pediatría, Universidad Técnica de Ambato.

el_alejobravo@hotmail.com

Resumen.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es considerado como una enfermedad autoinmune de evolución crónica y asociado a falla multisistémica, con manifestaciones clínicas complejas. Un 20% de los LES en edad pediátrica cursan con cuadros clínicos graves, con un mayor índice de casos en adolescentes femeninas. La afectación del sistema nervioso es una manifestación subdiagnosticada o confundida con otros diagnósticos y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes.

Objetivo: Discriminar las diferentes expresiones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico en la edad pediátrica.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo presentación de caso clínico.

Resultados: Se presenta al caso de una adolescente de 13 años 6 meses de edad, que ingresó en el Servicio de Pediatría del Hospital General Ambato con un cuadro caracterizado por pérdida de conciencia, cefalea, agitación psicomotriz, alucinaciones auditivas, delirium y enrojecimiento facial, el engranaje de la clínica y complementarios orientaron el diagnóstico de Psicosis Lúpica o Neurolupus.

Conclusiones: Durante años el Neurolupus ha pasado desapercibido o se lo trataba como episodios agudos trombóticos de la vasculatura cerebral, subestimando su impacto sobre la mortalidad y calidad de vida, sin plantear un tratamiento oportuno y sostenido. El lupus eritematoso neuropsiquiátrico implica expresiones diversas de signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento, desafortunadamente el pronóstico es infausto.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Trastornos psicóticos afectivos

Abstract.

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is considered an autoimmune disease with a chronic evolution and associated with multisystem failure, with complex clinical manifestations. 20% of SLE in pediatric age present with severe clinical symptoms, with a higher rate of cases in female adolescents. Nervous system involvement is an underdiagnosed or confused manifestation with other diagnoses and is one of the main causes of morbidity and mortality in this type of patient.

Objective: Discriminate the different clinical expressions of Systemic Lupus Erythematosus in pediatric age.

Material and methods: Retrospective descriptive study presenting a clinical case.

Results: The case of a 13-year-old, 6-month-old adolescent, who entered the Pediatric Service of the General Ambato Hospital with a picture characterized by loss of consciousness, headache, psychomotor agitation, auditory hallucinations, delirium and facial redness, the gear, is presented. from the clinic and complementary guides the diagnosis of Lupus Psychosis or Neurolyupus.

Conclusions: For years Neurolyupus has gone unnoticed or was treated as acute thrombotic episodes of the cerebral vasculature, underestimating its impact on mortality and quality of life, without proposing a timely and sustained treatment. Neuropsychiatric lupus erythematosus involves diverse expressions of neurological and psychiatric signs and symptoms, complicating diagnosis and treatment, the prognosis is unfortunately unfortunate.

Keywords: Lupus Erythematosus Systemic, Affective Disorders Psychotic

Recibido: 27-4-2020

Revisado: 22-5-2020

Aceptado: 24-6-2020

Introducción.

El LES (Lupus eritematoso sistémico), es una enfermedad inmunológica, multisistémica, de naturaleza inflamatoria, inmersa en los trastornos del colágeno con implicancia autoinmune, que se presenta en brotes, es impredecible y tiene un pronóstico incierto, predomina en el sexo femenino (con una relación 4:1 respecto a los hombres cuando ocurre antes de la pubertad y después de la menopausia, así como 8:1 entre el inicio y la pérdida de los ciclos de estrógenos), se desarrolla por lo general en la adolescencia, su diagnóstico no es común antes de los diez años de edad y la edad promedio de presentación es 12.2 años; su incidencia en niños es de 0.5-0.6 casos de cada 100.000 habitantes menores de 15 años de edad, su prevalencia es mayor en nativos americanos, hispanoamericanos, afroamericanos y asiáticos, la misma varía entre 4 a 250 casos/100.000 habitantes. Su aparición parece también ser más habitual en la población de raza negra, así como en aborígenes americanos. En el Ecuador los datos estadísticos no varían de los presentados a nivel internacional (1-4).

En la población pediátrica, se presenta un abanico de signos y síntomas incluido el sistema nervioso

central, debido a que el LES puede afectar a múltiples órganos con síntomas específicos según su localización, compartiendo así características con otras patologías autoinmunes por lo que se lo denomina “El gran imitador”. Al inicio de la enfermedad suele presentarse fiebre, pérdida de peso, artralgia o artritis, erupción fotosensible (malar) y enfermedad renal. La presentación de la misma tiene la característica de ser aguda y a diferencia de los adultos presentan un curso clínico más severo. La naturaleza heterogénea del lupus hace que sea un reto médico debido a que no existe un síntoma o hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, la American College of Rheumatology (ARA) ha establecido unos criterios para su evaluación ante la sospecha de lupus, entre las que se encuentra el compromiso neurológico del paciente (5-7)

El compromiso del sistema nervioso central es uno de los determinantes de la morbimortalidad en esta patología, entre las manifestaciones con una incidencia acumulada mayor al 5% se describen a los ataques cerebrovasculares y convulsiones, menos comunes con 1 al 5% la disfunción cognitiva, la confusión aguda y la psicosis, siendo inusuales en menos del 1% los trastornos neuropsiquiátricos faltantes (8).

Más de la mitad de los pacientes con LES sufrirá Neurolupus durante el curso de su enfermedad. El LES puede producir manifestaciones neurológicas, las cuales, no solo se limitan a convulsiones y psicosis incluidas en la clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR). El espectro es variable, pudiendo ir desde trastornos del estado de ánimo, afección cognitiva, ansiedad, psicosis y estado de confusión aguda; aunque los síntomas neuropsiquiátricos a menudo preceden a otros signos, raramente conducen al diagnóstico de LES (5).

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas, de la presencia o ausencia de afectación de órganos vitales y su abordaje debe ser multidisciplinario. La tasa de mortalidad durante las últimas dos décadas ha disminuido con una supervivencia superior a los 10 y 15 años del 85%, sin embargo al ser el inicio de la enfermedad a los 12 años, al cumplir los 22 a 27 años el 15% de los pacientes habrán fallecido (7).

Objetivo

Discriminar las diferentes expresiones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico en la edad pediátrica.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico en una adolescente ingresada al servicio de Pediatría del Hospital General Ambato.

Resultados

Descripción del caso clínico

Adolescente femenina de 13 años 6 meses de edad, nacida y residente en Ambato, sin antecedentes prenatales, natales ni postnatales de importancia; antecedentes patológicos personales: rinosinusitis, infección de vías urinarias recurrentes, además de bajo aprovechamiento escolar en los últimos meses; antecedentes patológicos familiares: hipertensión arterial y cáncer tiroideo. Ingresó al servicio de Pediatría del Hospital General Ambato por un cuadro caracterizado por cefalea

holocraneana de tipo opresivo, pérdida de conciencia, agitación psicomotriz, alucinaciones auditivas, delirio y enrojecimiento facial. Al examen físico: IMC: 20.9 Z0, TA:130/90 en percentil 50/95, FC 108, FR 21, SPO2 94% FiO2 21%, T. 37.2°C, Peso 49 kg Z0, Talla 155cm Z0. Somnolienta, afebril, hidratada, irritable, a nivel de cara presencia de eritema malar bilateral (alas de mariposa), ojos pupilas normoreactivas a la luz y acomodación, cardiopulmonar normal, abdomen suave depresible no visceromegalias, genitales femeninos normoconfigurados, Tanner 3, extremidades con eritema en palmas bilateral, al examen neurológico somnolienta con episodios de agitación psicomotriz, e irritabilidad ocasional, desorientada en tiempo y espacio, no signos meníngeos ni de focalidad neurológica, Glasgow 14/15, hipoprosexia, memoria de largo plazo conservada. Figura 1,2.

Figura 1. Eritema en alas de Mariposa



Fuente: Servicio de Pediatría. Hospital General Ambato

Figura 2. Eritema palmar



Fuente: Servicio de Pediatría. Hospital General Ambato

La paraclínica evidencia leucopenia con neutrofilia, función hepática y electrolitos dentro de parámetros normales; proteinuria de 24h 180.3 (normal hasta 160), EMO proteínas +, hematíes 100 x/campo, además de consumo de factores de complemento C3: 36 (79-152), C4: 5 (16-38); LCR estéril descartando infección del Sistema Nervioso Central; exámenes inmunológicos positivos: ANA 11,6 (hasta 1), ANTI DNA doble cadena 200 (hasta 20), anticardiolipina IgM negativo, IgG positivo en 8.7 (hasta7), anticoagulante lúpico (mayor a 2.0). Exámenes de imagen: TAC simple de cráneo atrofia cortical frontotemporal, Rx de tórax normal, RMN cerebral simple sin alteraciones. La sospecha clínica en el cuadro de la paciente, determinó la necesidad de valoración multidisciplinaria con el concurso de: Reumatología, Psiquiatría, Oftalmología, Nefrología, entre otras. Figura 3,4.

Los exámenes complementarios permitieron llegar al diagnóstico de Psicosis Lúpica o Neurolupus, con una puntuación de SLEDAI (Índice de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico) mayor a 8, por lo que el manejo terapéutico estuvo basado en corticoides sistémicos (pulsos de metilprednisolona), antimalárico, inmunosupresor (azatioprina), antipsicóticos y antihipertensivos con respuesta favorable al tratamiento. Egresada al séptimo día de hospitalización sin alteraciones neurológicas y manteniendo tensiones arteriales en percentiles 50/50.

Figura 3. Rx AP de tórax: rotada, inspirada, silueta cardiaca normal, no hay afectación parenquimatosa, ángulos costo frénicos libres



Fuente: Servicio de Pediatría. Hospital General Ambato

Figura 4. RMN cerebral simple. Sistema cisterno ventricular no dilatado, ángulos pontocerebelosos sin procesos ocupativos, talla cerebral y cerebelo sin alteración.



Fuente: Servicio de Pediatría. Hospital General Ambato

Discusión

El lupus eritematoso sistémico es el prototipo de enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras celulares propias; su patogénesis aún no está totalmente dilucidada pero se atribuye a la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos. En la población pediátrica Romero et al implican al virus Epstein-Barr como factor asociado a LES (9-11).

La historia natural de la enfermedad y los hallazgos inmunológicos en los niños son similares a los reportados en los adultos, sin embargo el debut temprano aumenta la morbimortalidad hasta 10 veces y el cuadro clínico suele ser más severo (6). Pineles et al publican una prevalencia de lupus pediátrico de 1.89 a 25.7 por cada 100.000 habitantes a nivel de Norte América, Europa y Asia. La incidencia de acuerdo a Benseler et al en el

Caribe y América del Sur es predominante en mujeres con una relación de 7:1, con una mediana de edad en el diagnóstico de 12.2 años estadísticas que se presentan en el caso descrito (12-14).

Los síntomas neuropsiquiátricos están presentes en el 20 a 70% de los niños y adolescentes diagnosticados con la enfermedad y se identifican en más del 40% de los casos al inicio de la enfermedad o luego del año de realizado el diagnóstico (14,15). El daño neurológico se presenta con diversas manifestaciones, los adolescentes pueden evidenciar bajo rendimiento escolar, como en el caso descrito (1), en este contexto Borchers et al describen una prevalencia de alteraciones cognitivas en 55 a 80%, cefalea en 24 a 72%, trastornos del ánimo del 14 a 57%, apoplejías en el 5 a 18%, ansiedad en 7 a 24% y psicosis en el 8 % de casos. (16) En el presente caso la paciente debutó con un cuadro psicótico.

El compromiso del sistema nervioso central da la definición de Neurolupus o LES Neuropsiquiátrico, mismo que incluye diversas manifestaciones como: disfunción cognitiva, trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, estado de confusión aguda y cuadros psicóticos (17,18). Zuñiga y cols demostraron una media de SLEDAI en pacientes con psicosis, y reportaron que el consumo del complemento fué mayoritario en pacientes sin psicosis al contrario de este caso.

De esto se deduce que hay mayor actividad lúpica y mayor gravedad en pacientes con psicosis respecto a otras manifestaciones neuropsiquiátricas (19). En el caso descrito la puntuación de SLEDAI mayor a 8 apunta a mayor actividad lúpica con trastorno psicótico. La mayoría de los casos en la población pediátrica

ocurre en la adolescencia y el impacto depende la intensidad de los cambios en esta época, hay que tener presente que la maduración cognitiva se produce sobre todo en la adolescencia, lo que hace al cerebro muy susceptible a daños. Entre los factores de riesgo para desarrollar la variante neuropsiquiátrica se encuentra el uso de corticoides, la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, una escolarización deficiente y comorbilidad previa de depresión y diabetes; hay que tomar en cuenta que muchas de las manifestaciones neuro-

psiquiátricas pueden ser consecuencia del desarrollo pisco-social de los adolescentes o efectos de la enfermedad perse (20).

El abanico de sintomatología neuropsiquiátrica en el LES, que va desde cefalea a cuadros psicóticos francos y delirium complica el diagnóstico y hace sospechar en patología psiquiátrica como en el presente caso.

Los síntomas psicóticos pueden confundirse con esquizofrenia, pero hay que tomar en cuenta que por el carácter difuso de la afectación secundaria a la presencia de anticuerpos y vasculitis cerebral lo común es la excitación psicomotriz, el delirio, la manía, disrupción del sueño vigilia. La bradipsiquia, amnesia, alteraciones conductuales, labilidad afectiva, ilusiones o alucinaciones pueden ser confundidos con el comienzo de un estado confusional agudo o delirium (17).

Se ha propuesto a la vasculitis de pequeños vasos con microinfartos, trombos de fibrina, e infiltrado inflamatorio perivascular como los eventos responsables de la expresión clínica, es por esto que un índice de actividad de LES mayor a 10 con vasculitis se asocia con mayor deterioro cognitivo, aunque no hay datos concluyentes (20).

El Diagnóstico se basa en los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, estableciéndose como tal cuando hay la presencia de cuatro o más criterios. En cuanto a los exámenes de laboratorio es frecuente hallar en la biometría hemática anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia; en el examen de orina hematuria y/o proteinuria; positividad en los anticuerpos antinucleares, anti-DNA, alteración en las fracciones del complemento (1); hallazgos encontrados en el presente caso.

La tomografía axial computarizada puede reportar atrofia de sustancia blanca y gris y lesiones hipodensas que pueden corresponder a lesiones subagudas, la resonancia magnética a pesar de no ser muy específica es considerada el gold estándar en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas en la que se puede detectar hiperintensidades en la sustancia del lóbulo frontal y lesiones multifocales en sustancia gris, alteraciones en la espectroscopia de la sustancia blanca con menores radios de N-acetilaspártato como indicador de daño axonal; sin

embargo alrededor del 30 a 40 % de los pacientes con Neurolupus pueden tener RMN normal como la paciente descrita (17,21).

Muchas investigaciones se centran en el estudio de líquido cefalorraquídeo que, en el 65% de los casos pone en evidencia leucocitosis, hiperproteinorraquia e hipoglucoorraquia, en el caso de la adolescente en mención los resultados de LCR fueron normales. Actualmente se pueden detectar anticuerpos antineuronales y contra antígenos cerebrales y antigangliósidos (17). También se ha descrito anticuerpos antireceptor N-metil-D-aspartato y esto tiene correlación con alteración en procesos de memoria, aprendizaje y respuesta emocional, psicosis, migraña y apoplejía. En el 45 a 88% de casos de psicosis lúpica se ha detectado anticuerpos contra ribosoma P, este interviene en la síntesis proteica y apoptosis neuronal en el sistema límbico, de ahí que su presencia se asocia a alteraciones en la memoria, emociones, depresión. Con base en estos mecanismos fisiopatológicos y moleculares, podemos concluir que en un paciente afectado de LES neuropsiquiátrico pueden coexistir varias expresiones neurológicas y psiquiátricas lo que dificulta el abordaje diagnóstico y terapéutico. Por ello esta patología es tributaria de abordaje multidisciplinario, politerapia: corticoides, anticoagulantes, antipsicóticos, anti-convulsivantes, inmunosupresores, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa. La mortalidad en la variante neuropsiquiátrica puede alcanzar hasta un 18%; no obstante la tasa de supervivencia posterior al tratamiento es de 85% a los 10 años (18,22).

Conclusiones

Durante años el Neurolupus pasaba desapercibido o se lo trataba como episodios agudos trombóticos de la vasculatura cerebral, subestimando su impacto sobre la mortalidad y calidad de vida, sin plantear un tratamiento a largo plazo.⁷

El lupus eritematoso neuropsiquiátrico implica expresiones diversas de signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos, lo que complica el diagnóstico, el tratamiento y pronóstico.

Tiene una base molecular incompletamente dilucidada. Puede haber pacientes con alteraciones neurológicas francas y con una resonancia magnética normal y ello no descarta la patología.

El impacto en la calidad de vida de niños y adolescentes está bien documentado, con una morbimortalidad 10 veces mayor que en la población adulta con LES. A esto se suma la falta de oportunidad a la atención médica en el sistema de salud pública que en muchos casos no cuenta con hospitales de especialidades ni laboratorios de alto nivel.

Bajo la premisa de atención con calidad y calidez el paciente pediátrico con LES debe tener oportunidad en el acceso a los servicios de salud y para ello es necesario que el personal de salud sea entrenado a través de Guías para la práctica clínica con intervención multidisciplinaria y programas de seguimiento.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. García I. Lupus Eritematoso Generalizado. En: Martínez R. Martínez R. *Pediatría Martínez. Salud y Enfermedad del Niño y del Adolescente*. 7ma. Edición. México: El Manual moderno; 2013:1276-1280.
2. Klein M. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Medscape*. 2019: 1-5. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1008066-overview>
3. Cervantes M. Lupus Eritematoso Sistémico. *Ciencia UNEMI*. 2008: 1-5. Disponible en: <http://repositorio.unemi.edu.ec/bitstream/123456789/2932/1/LUPUS%20ERITEMATOSO%20SIST%C3%89MICO.pdf>
4. Olmos F, Suárez L, Velázquez C, Sotelo N, Manjarrez N. Lupus Eritematoso Sistémico en la Edad Pediátrica. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2014; 31(2): 101-106. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfon/bis-2014/bis142g.pdf>

5. Hawro T, Krupinska M, Rabe J, Sysa A, Robak E, Bogaczewicz J, Wozniacka A. Psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association of anxiety disorder with shorter disease duration. *Rheumatol Int.* 2011; 31(10):1387–1391. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21136258/>
6. Onengiyi H, Shima Y, Hermine B. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr.* 2018; 196: 22-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703361/>
7. Levy D, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59(2): 345 – 364. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560574/>
8. Cortés D, González N, Díaz M, Gutiérrez J, Fernández D. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* 2015; 22(1):16–30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-compromiso-del-sistema-nervioso-central-S0121812315000067>
9. Saucedo M, Contreras M, Saldaña J, Casillas F, Rincón A, Lujano A, et al. Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Residente.* 2015; 10(1): 4-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr151b.pdf>
10. Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr.* 2005; 63(4): 321-329. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-pdf-13079833>
11. Romero-Cabello R, Romero-Feregrino R, Romero-Feregrino R. Systemic lupus erythematosus secondary to infection with Epstein-Barr virus. *Rev Latinoam Clin Med Lab.* 2015; 62(4): 253-255. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt154h.pdf>
12. Huang J, Yao T, See L. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in Chinese population: a nationwide prospective population based study in Taiwan. *Clin exp reumatol.* 2004; 22(6): 776-780. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638056/>
13. Pineles D, Valente A, Waren B, Peterson M, Lehman T, Moorthy L. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011; 20(11): 1187-1192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768176/>
14. Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33(3): 471-498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936174/>
15. Ríos J, Escudero C, López C. Manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Reumatol.* 2018; 20(1): 1-29. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6309807>
16. Aguilera G, Abud C. Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: bases fisiopatogénicas y terapéuticas. *Reumatol Clin* 2013; 9(6): 331-333. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X13000843>
17. Soneira S. Manifestaciones neuropsiquiátricas del Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Argentina Clin Neuropsiquiátrica.* 2005; 12(2): 1-3 Disponible en: https://www.alcmeon.com.ar/12/46/03_Soneiro.htm
18. Yonn S, Hun D, Young T. Psychiatric Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *Journal of Rheumatic Diseases.* 2019; 26(2): 93-103. Available from: <https://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDF/Data/1010JRD/jrd-26-93.pdf>
19. Zuñiga Y, Vasquez R. Trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico en un hospital de referencia. *Rev Colomb Psiquiat.* 2014; 43(2): 73-79. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v43n2/v43n2a03.pdf>
20. Mactzil S, Rubio N, Yáñez I, De la O M. Lupus neuropsiquiátrico en edad pediátrica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Medicina Universitaria.* 2010; 12(47): 125-130. Disponible

en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579610537437>

21. De Amorium J, Kuhl A, Bazuco R, Tamires A, Dertkigil S, Reis F, et al. Mimickers of Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(5): 623-639. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203921/>

22. Duarte N, Vásquez G, Ortiz B. Blood-brain Barrier Disruption and Neuroinflammation as Pathophysiological Mechanisms of the Diffuse Manifestations of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4): 426-432. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763633/>.