

Manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus inducido por medicamentos

José Higinio Pérez Gordillo,* José Hugo Solís Cundapi,** José G. Alfaro Guillén***

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente que acudió a consulta por manifestar síndrome febril, artralgias y anticuerpos antinucleares, con antecedente de alergia a la penicilina. Se sospechó la existencia de lupus inducido por medicamentos. La suspensión de medicamentos condujo a la resolución del cuadro clínico y paraclínico. Este estudio se realizó para determinar la relación entre las manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus inducido por medicamentos. La paciente recibió corticoesteroides (metilprednisolona en bolos) y ciclofosfamida. Se observó remisión con el tratamiento.

Palabras clave: alteraciones neuropsiquiátricas, lupus inducido por medicamentos.

ABSTRACT

We report the case of a female patient who suffered from fever syndrome and arthralgias, presented antinuclear antibodies titers and had a history of penicillin allergy. We suspected clinical diagnosis of drug-induced lupus. Drug withdrawal was associated with the remission of clinical manifestations. This study was performed to determine the correlation between psychiatric manifestations and drug-induced lupus. The patient received corticosteroids, (methylprednisolone bolus), as well as cyclophosphamide; remission with treatment was observed.

Key words: psychiatric disorders, drug-induced lupus.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria y crónica que puede afectar varias zonas del cuerpo, como: la piel, las articulaciones, los riñones, el sistema nervioso, el aparato cardiovascular, los pulmones o el aparato digestivo.

El nombre de la enfermedad se debe a que la mayoría de las personas que lo padecen manifiestan, en ocasiones, enrojecimiento de la piel de la cara. El nombre de lupus significa lobo. La expresión de lupus eritematoso se utilizó por primera vez en 1850.¹

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de causa desconocida y de tipo hereditario; sin embargo, hay influencias ambientales comunes que lo

desencadenan, como: infecciones por virus, radiaciones de luz ultravioleta y algunos medicamentos.²

Los modelos patológicos más comunes para explicar las alteraciones neuropsiquiátricas de esta enfermedad implican daño microvascular de vasos cerebrales y anticuerpos que participan en el daño neuronal. La vasculopatía, demostrada en estudios de autopsia, se considera responsable directa de las manifestaciones neuropsiquiátricas al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permitir el acceso de autoanticuerpos al líquido cerebroespinal. No obstante, la causa de los síndromes neuropsiquiátricos es multifactorial, y entre los factores se incluyen: microangiopatía, producción de autoanticuerpos y de citocinas proinflamatorias.^{1,3}

A continuación se describe un caso representativo, que planteó dificultades diagnósticas iniciales en el contexto de un síndrome febril prolongado.

Se trata de una paciente de 21 años de edad, casada y ama de casa, con los siguientes antecedentes de importancia: operación cesárea cinco años antes, sin complicación, alérgica a la penicilina, AGO::2, A:1,

* Residente del primer año de medicina interna.

** Médico cardiólogo.

*** Médico internista.

Comitán de Domínguez, Chiapas.

Recibido: marzo, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

C:1, IVSA: 15 años, MPF: hormonal inyectables. Etinilestradiol (mensual).

MOTIVO DE CONSULTA

El padecimiento de ocho días de evolución inició con fiebre no cuantificada, sin predominio de horario y disfonía. La valoró un médico particular, quien le indicó penicilina simple y procaínica de 800,000 UI. Posterior a la administración de la primera dosis, se agregó dermatosis del tipo de equimosis, motivo por el cual consultó a otro médico. Éste le prescribió quinolonas (ciprofloxacino) y se agregaron vómitos, disminución de la fuerza muscular y paresias, por lo que ingresó al servicio de urgencias.

A su ingreso se encontró con reacción anafiláctica a la penicilina y las quinolonas, con astenia, adinamia y poco cooperadora. Además, manifestó dificultad para la pronunciación de las palabras, refirió sensación de pesantez en la lengua; no hubo afectación del sistema cardiopulmonar, digestivo y renal. Las extremidades se observaron íntegras y funcionales, con reflejos osteotendinosos y disminución de la fuerza muscular en el miembro superior derecho, con dermatosis en las salientes óseas del tipo de manchas hipocrómicas de aproximadamente 1 cm (figura 1).



Figura 1. Eritema difuso en los pómulos y las mejillas, en "alas de mariposa".

Luego de 10 días se observó: rubor facial, vesículas, rotura de las mismas y formación de placas escamocostrosas, además de lesiones peribuceales escamocostrosas en la cavidad oral, aftas, lesiones eritematoescamosas en forma de alas de mariposa en la región del dorso de

la nariz y las mejillas, así como lesiones pruriginosas en las regiones expuestas de los antebrazos, piernas y la cara anterior del tórax. Se encontraron campos pulmonares con estertores basales bilaterales, frote pleural, ruidos cardíacos normales, abdomen sin megalías, extremidades inferiores con rigidez y artralgias (figura 2 y 3). Los cuadros 1 y 2 muestran los resultados de los estudios de laboratorio.



Figura 2. Manchas marrón-eritematosas en el tercio distal del muslo y las rodillas.



Figura 3. Eritema periungueal.

De acuerdo con la Asociación Americana de Reumatología (ARA), los criterios para lupus eritematoso sistémico son: erupción malar, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, afectación renal, hematológica, neurológica, alteraciones inmunológicas y anticuerpos antinucleares.

Durante su estancia en el servicio de medicina interna y después de suspenderse el medicamento la paciente mostró mejoría, sin alteraciones neurológicas o afectación de las funciones mentales superiores. Se

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

Estudio-fecha	26-08-04	28-08-04	29-08-04
HB	11.3	11.0	12.0
Hct	34.5	33	37
Plaquetas	330,000	377,000	412,000
Leucocitos	6.0	7.0	6.0
Linfocitos	21.8%	30%	20%
Monocitos	3.9%	2%	
Bandas	0.3%		
Neutrófilos	73.9%	68%	
Glucosa	120	113	110
Urea	27		
Creatinina	3.9		
Sodio		148	150
Potasio		3.4	3.5

Cuadro 2. Estudios de laboratorio

Estudio	14-10-04	16-10-04	19-10-04
Hb	11.3	10.9	
Hct	29.3	32.6	
Leucocitos	5,900	5,100	
Neutrófilos	74.2%	51.9%	
Linfocitos	16.5%	37.7%	
Monocitos	9.0%	7.4%	
Eosinófilos	0.0	0.1	
Plaquetas	178,000	251,000	
EGO:			
AAN	Positivo		Positivo
Anti-DNA			Positivo
Antiestreptolisinas	500		
PCR	Negativa		
Activ. reumática	Positivo		
Coombs directo	Negativo		

dio de alta del servicio con tratamiento esteroide (prednisona 50 mg VO c/24 horas).

La valoró el servicio de reumatología, mismo que confirmó el diagnóstico. Posteriormente reingresó por sufrir crisis lúpica. A la exploración física se encontró con agitación psicomotriz, tendencia a la agresividad, lenguaje incoherente, no cooperadora al interrogatorio, dermatosis en la cara con eritema, dermatosis en fase descamativa y diseminada a las extremidades, con placas costrosas en las articulaciones de los codos y las rodillas, cuello cilíndrico sin adenomegalias, sin alteración cardiorrespiratoria, sin alteraciones gastrointestinales, peristalsis, extremidades íntegras y funcionales, con buen tono muscular y adecuado lle-

nado capilar, sin edema y reflejos osteotendinosos aumentados. Se le inició manejo con esteroides e inmunosupresor: a) metilprednisolona 1 g IV cada 24 horas durante tres días; b) ciclofosfamida 900 mg IV cada mes diluido en 250 mL de solución glucosada; c) sales de potasio 1 tab VO cada 12 horas; d) plaquenil 1 tab VO cada 24 horas; e) ranitidina 150 mg VO cada 12 horas.

DISCUSIÓN

La paciente tuvo un cuadro compatible con lupus inducido por medicamentos, los cuales se encontraron en 10 criterios de la ARA para LES. Al inicio tuvo dificultades diagnósticas debido a las manifestaciones secundarias a la reacción anafiláctica por la penicilina. Al suspender el tratamiento se encontró una gama de manifestaciones en distintas regiones. Las manifestaciones neuropsiquiátricas son de gran importancia, ya que por su gravedad se exacerbaban en una crisis lúpica y ameritan el uso de esteroides e inmunosupresores.

Es importante saber que los factores ambientales, en este caso los medicamentos, inducen respuesta inmunológica en pacientes susceptibles genéticamente a padecer lupus eritematoso sistémico.⁴

Desde 1945, el síndrome clínico y paraclínico de autoinmunidad que define el lupus inducido por medicamentos es de gran interés, cuando Hoffman describió el primer caso de una enfermedad parecida al LES después del tratamiento con sulfadiacina. En 1952, Morrow y colaboradores informaron hallazgos similares con el uso de hidralacina, un año después de su introducción al tratamiento de la hipertensión maligna. Se relacionó con lupus inducido por medicamentos, incluso en 20% de los casos después de tres años.^{5,7}

En años recientes otros medicamentos, como la procainamida, isoniacida, α -metil-dopa y d-penicilamina se asociaron con dicho síndrome. Se observaron prevalencias entre 1 y 5%, y variaciones en la manifestación clínica, de curso generalmente benigno y rara ocurrencia de afectación en el cerebro o los riñones. En la actualidad, alrededor de 35 medicamentos se relacionan con lupus inducido por medicamentos (cuadro 3).

Cuadro 3. Medicamentos relacionados con la inducción de lupus

Claramente relacionados	Posiblemente relacionados	Ocasionalmente relacionados
Hidralazina	Fenitoína	Anticonceptivos
Procainamida	Isoniazida	Estreptomicina
Minociclina	Clorpromazina	Penicilina
	Betabloqueadores	Sales de oro
	Captopril	Fenilbutazona
	Carbamazepina	
	Nitrofurantoína	
	Alfametildopa	
	Sulfonamidas	

La patogénesis del lupus inducido por medicamentos es de gran interés entre los investigadores que proponen factores ambientales como inductores de LES. Los posibles mecanismos patogénicos considerados son: 1) mimetismo molecular con ácidos nucleicos; 2) medicamentos que pueden alterar el DNA y hacerlo inmunogénico a través de mecanismos apoptóticos y exposición de moléculas de ácido nucleico al sistema inmunológico; 3) alteraciones de la inmunorregulación inducida por medicamentos; 4) medicamentos o sus metabolitos que pueden interferir con la vía del complemento (cuadro 4).

Cuadro 4. Características diagnósticas del lupus inducido por medicamentos

Característica	Frecuencia
Edad promedio	50 años
Relación hombre: mujer	01:01
Síntomas generales	50%
Artralgias	93%
Rash	34%
Afectación renal	5%
ANAs	90%
Antihistona(H2A-H2B)	95%
Anti DNAsd	Raro
Complemento	Normal
ENAS (anti-Ro, anti-La, anti-Sm , anti-RNP)	Negativos

Se reportan alteraciones del sistema nervioso en 50 y 90% de los pacientes con LES, lo que refleja este amplio rango, variabilidad de los criterios diagnósticos y diferencias en la selección de pacientes. No obstante, entre los criterios de diagnóstico LES del Colegio Americano de Reumatología, las convulsiones y las psicosis se consideran manifestaciones de dicha enfermedad en el SNC. Son pocos los pacientes (3%) que inician con afección al SNC.⁸

En 1999, el Colegio Americano de Reumatología conformó un comité para determinar la nomenclatura y definiciones de los síndromes neuropsiquiátricos. Dicha nomenclatura proporcionó la estructura para identificar y evaluar 19 síndromes en lupus eritemato-sistémico. Debido a que es relativamente nueva, pocos estudios la validan.

En términos generales podrían diferenciarse dos grandes tipos de manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES:

1. Manifestaciones difusas, como: psicosis, depresión profunda, síndrome orgánico cerebral, convulsiones, meningitis, etc., con posible participación de los autoanticuerpos específicos (antineuronales, antiproteína P ribosómica) e inmunocomplejos.

2. Accidentes isquémicos cerebrales causados por trombosis secundaria a anticoagulante lúpico por vasculitis o combinación de factores.

El tratamiento se basa en la suspensión del agente causal y en el uso de antiinflamatorios no esteroides para el control de los síntomas. En caso de resistencia los corticoesteroides a dosis bajas pueden ser útiles.⁹

CONCLUSIÓN

Se demostró que en una persona genéticamente susceptible a lupus eritematoso sistémico, los medicamentos del tipo de los anovulatorios y la penicilina pueden ser factores de riesgo para desencadenar una respuesta inmunológica e iniciar una crisis lúpica. Puede observarse gran diversidad de manifestaciones en el paciente. Los síntomas neuropsiquiátricos fueron los de mayor gravedad para continuar el manejo junto con el servicio de reumatología.

Se requieren más estudios para identificar los factores que interactúan en los estadios iniciales de la patogénesis del LES.¹²

El médico debe considerar la posibilidad de lupus inducido por medicamentos en pacientes con síndrome febril, ANAs positivos, artralgias o artritis, así como la gravedad de las manifestaciones neuropsiquiátricas.

Su diagnóstico y tratamiento aún son complicados, pues los datos serológicos guardan poca relación con la afección del SNC, y no existen estudios controlados que informen la posible eficacia de los tratamientos utilizados. Al parecer, el análisis de estudios de labo-

ratorio y las concentraciones de autoanticuerpos séricos no reflejan la actividad de la enfermedad geropsiquiátrica. Se detectan anomalías en 30% de los casos y el EEG es inespecífico. No hay relación clara entre la TAC y los síntomas neuropsiquiátricos, tampoco hay alguna lesión que sea específica. La resonancia magnética suele mostrar áreas pequeñas de aumento de la señal en la sustancia blanca periventricular o subcortical en pacientes con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas. La técnica de SPECT (tomografía computada por emisión simple de fotones) no se correlaciona adecuadamente con los síntomas y ha demostrado áreas de hipoperfusión cerebral.^{9,13}

El tratamiento del lupus neuropsiquiátrico difiere según el tipo de manifestación, la gravedad y la naturaleza del proceso de base; por ende, se requieren pruebas pertinentes para establecer el diagnóstico preciso. Los corticoesteroides en bolos son el tratamiento de elección para las principales manifestaciones neurológicas graves; sin embargo, las decisiones acerca de su uso se toman sin hallazgos procedentes de ensayos clínicos controlados. En algunas series de casos graves se utilizan bolos de ciclofosfamida (cerebritis, mielitis transversa, coma), también en casos que no responden a los esteroides o experimentan recaídas cuando se reduce la dosis.⁹⁻¹¹

REFERENCIAS

1. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997;p:797.
2. Sánchez L, Galarza D. Manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico. En: Ramiro M. *Medicina Interna de México* 1996;12:218-27.
2. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:605-18.
3. Conti F, Alessandri C, Bompiani D, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R366-72.
4. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(4):411-5.
5. Caggiani M, Gazzara G. Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Urug* 2003;74(4):237-44.
6. Polo PC, Rodríguez VJ, Buchaca FE. Lupus eritematoso sistémico. Embarazo y corea. *Rev Cubana Med* 1995;34(1):123-8.
7. Rodríguez A, Zea A. Etiopatogenia y manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. En: John H, Klippen, MD. *Principios de enfermedades reumáticas*. México. 285-306.
8. Montes J, Valencia F. Alteraciones cognoscitivas en pacientes con lupus eritematoso generalizado. *Rev Mex Neuroci* 2004;5(2):141-5.
9. Ramírez G, Gamarra G. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Lupus eritematoso sistémico. PROYECTO ISS - Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME):1-50.
10. Zonana A, Rodríguez L. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. *Salud Pública Mex* 2002;44:213-8.
11. Jonson A, Nived O. Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology* 2002;41:1308-12.
12. Stoll L, Gavlchin J. Systemic lupus erythematosus messages from experimental models. *Rheumatology* 2000;39:18-27.
13. Sabbadini M, Buzzolo E. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999;8(1):9-11.