

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVI Suplemento 1, 2014 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ESTUDIO DE CASOS

Estudio neuroinmunológico en un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico

Neuroimmunological study in a patient with neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus

Martínez Larrarte José Pedro*, Padilla-Docal Bárbara*, Dorta-Contreras Alberto Juan, Fernández Zamora Omar***

*MSc, Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

**Dr. C. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

***MSc. Centro de Reumatología. Facultad de Ciencias Médicas 1° de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

RESUMEN

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico en su debut pueden resultar de difícil diagnóstico en ausencia de otros elementos de su cuadro clínico. El reibergrama, o gráfica de las razones de Reiber, son diagramas en los que básicamente se analiza de forma integrada la funcionalidad de la barrera sangre- líquido cefalorraquídeo y la síntesis intratecal de una proteína determinada. Se presenta un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas que en el curso de la enfermedad se identifica como un lupus eritematoso sistémico con afectación del sistema nervioso central y respuesta favorable al uso de esteroides endovenosos. Se reflejan exámenes complementarios que orientaron a este diagnóstico y se establece el patrón de síntesis intratecal de inmunoglobulinas mayores, a través del reibergrama. Constituye este estudio el primer reporte sobre la respuesta neuroinmunológica en un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, manifestaciones neuropsiquiátricas, respuesta neuroinmunológica, reibergrama, síntesis intratecal, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Manifestations neuropsychiatric in Systemic lupus erythematosus debut can result of difficult diagnostic in absence of other elements of its clinical manifestations. Reibergram or Reiber's quotient diagram are used in order to analyse the blood-cerebrospinal fluid barrier function and the proteins intrathecal synthesis. It presents a patient with manifestations neuropsychiatric that in the course of the illness is identified like a Systemic lupus erythematosus with affection of the central nervous system. The patient showed a favourable response to use of steroids intravenous. It reflects complementary tests that oriented to this diagnostic and is established the intrathecal synthesis pattern of the major immunoglobulins using the reibergrama. This study constitutes the first report of the neuroimmunological response in a patient with neuropsychiatric manifestations in Systemic lupus erythematosus.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, manifestations neuropsychiatric, neuroimmunological response, reibergram, intrathecal synthesis, central nervous system

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico (LES) en ocasiones son de difícil diagnóstico cuando no se encuentran presentes otros elementos clínicos de esta entidad, y se pueden interpretar como enfermedades psiquiátricas, desmielinizantes, mielopáticas, entre otras, pasando por alto el LES como causa principal de ellas, lo que hace necesario realizar diferentes pruebas diagnósticas si la causa del deterioro clínico del paciente no se encuentra bien determinada.^{1,2}

En 1967, se encontró que los pacientes con LES contenían autoanticuerpos de doble cadena de ADN, los cuales actúan contra constituyentes normales de las células y tejidos de los enfermos. La importancia de estos autoanticuerpos en la patogénesis del LES ha sido bien confirmada como causa del daño de diferentes tejidos, entre ellos el cerebral; encontrándose aproximadamente en el 70 % de los pacientes con LES, y en menos del 0,5 % en personas saludables, o con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea.^{3,4}

Diferentes estudios han demostrado que los autoanticuerpos que se desarrollan en el LES, presentan reacciones cruzadas con otras estructuras del organismo, entre los que se encuentran varios elementos del cerebro, responsabilizándolos con mediar el daño de cada órgano a través de disímiles mecanismos efectores.⁵⁻⁷

La presencia de anticuerpos contra los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR), un aminoácido liberado por las neuronas, resultan muy significativos en LES con compromiso del sistema nervioso central (SNC), que junto a otros anticuerpos

anti-ADN pueden activar la cascada inflamatoria en el cerebro, formando parte de la evidencia de inducir inflamación en este órgano.^{6,7}

Otros estudios que reportan manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES, enfatizan en la importancia la integridad de la barrera sangre/líquido cefalorraquídeo (LCR), para su función reguladora en el intercambio de anticuerpos entre el tejido cerebral y los presentes en la sangre periférica provenientes de otros órganos.⁸⁻¹⁰

El reibergrama, o gráfica de las razones de Reiber, son diagramas en los que básicamente se analiza de forma integrada la funcionalidad de la barrera sangre/LCR y la síntesis intratecal de las inmunoglobulinas mayores IgM, IgG e IgA u otras proteínas.^{11,12}

El reibergrama se ha utilizado además para el estudio de la síntesis de la inmunoglobulina E (IgE),¹³ el componente C3c y C4 de la cascada del complemento,^{14,15}. De analizarse estas proteínas en el suero y el LCR de forma inconexa, no pudieran tener el impacto en el diagnóstico de algunas enfermedades asociadas a determinados patrones, lo cual se logra con el uso del reibergrama.¹⁶

Los analitos que deben cuantificarse para confeccionar un reibergrama como el que se presenta en este caso son; la albúmina, IgA, IgM, IgG; tanto en el LCR como en el suero, con menos de seis horas de diferencia entre la extracción de ambos líquidos biológicos.¹⁷

El resultado del reibergrama está dado por el cociente obtenido de la división entre la concentración del analito en el LCR y en el suero; es decir, la razón (Q) LCR/suero, cuyos patrones que

expresan los rangos de lo normal o alterado, ha sido validada por el estudio previo de cientos de pacientes.^{18,19}

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta neuroinmunológica, a través del reibergrama, en un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas en el curso de un LES.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta un paciente masculino, de raza negra y 29 años de edad, que ingresa en la unidad de cuidados intensivos, con artralgias y artritis no erosiva de manos y rodillas, acompañada de un síndrome febril de 38 °C, astenia, debilidad muscular y fenómeno de Raynaud.

Presenta además un cuadro neurológico caracterizado por, cefalea constante y pertinaz resistente a la dipirona y paracetamol, periodos alternos de obnubilación y lucidez, alteraciones cognitivas, disturbios en la conducta y un cuadro de convulsiones tónico-clónicas generalizado.

Se le realizó punción lumbar y estudio de LCR, con los siguientes resultados:

Citoquímico y bacteriológico: negativo

Otros complementarios:

Hemograma: Hemoglobina: 9 gramos/litro

Leucograma: leucocitos: 4 200 leucocitos por campo

Diferencial:

- Linfocitos: 41 %
- Neutrófilos: 49 %
- Basófilos: 6 %
- Eosinófilos: 4 %

Conteo de plaquetas: 198 000 X 10⁹l

Anticuerpos antinucleares (ANA): positivo

Velocidad de sedimentación globular (VSG): 90 mm/h

Proteína C Reactiva (PCR): positiva

Conteo de Addis: positivo

Proteinuria: proteínas dosificable (más de 0,5 gramos/24 h)

Test de serología para la sífilis (VDRL), Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y antígeno viral para la hepatitis B y C (Ag HVB, Ag HVC): negativos

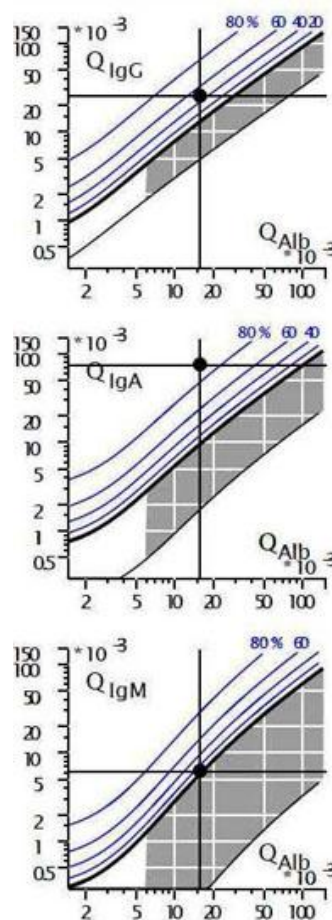
Factor reumatoideo (FR): negativo

Radiografía de tórax con imágenes inflamatorias que sugerían neumonitis y derrame pleural de pequeña cuantía derecho.

Se cuantificó IgG, IgA, IgM y albúmina en suero y LCR, por inmunodifusión radial simple.

Los resultados fueron llevados a un reibergrama, como parte del estudio neuroinmunológico. Se mostró síntesis intratecal de las tres clases de inmunoglobulinas mayores (IgA, IgG, IgM), como patrón de síntesis y disfunción de la barrera sangre/LCR. El mayor porcentaje de fracción intratecal fue el de la IgA con más del 80 %. (Figura 1)

Figura 1. Reibergrama para la síntesis intratecal de las tres clases de inmunoglobulinas mayores (IgA, IgG, IgM)



Se sospechó el diagnóstico de manifestaciones neuropsiquiátricas como debut del LES; en este caso ante la presencia de más de cuatro criterios para sospecha de LES planteados por el Colegio Americano de Reumatología:²⁰ estos fueron: las manifestaciones reumáticas, hematológicas, renales, inmunológicas y neuropsiquiátricas; comenzando tratamiento con bolos de metilprednisolona 1 gramo endovenoso en días alternos, con una respuesta favorable posterior a la tercera infusión.

Una vez controlados los signos y síntomas neuropsiquiátricos, se continuó tratamiento con cloroquina 250 mg diario y azatioprina 50 mg diario, logrando un control de la enfermedad hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES consisten en una amplia gama de trastornos focales y difusos del SNC y periférico que pueden afectar hasta un 75 % de estos pacientes.²¹ Causan un elevado índice de morbilidad y mortalidad en esta entidad y puede ocurrir en cualquier momento de su curso, incluso durante los períodos en los que no se detecta ninguna actividad de la misma. Se han estudiado diferentes factores responsables de ellos, entre los que resultan más significativos la producción de autoanticuerpos contra diferentes estructuras del cerebro, elevada producción de citocinas pro-inflamatorias, y vasculitis u oclusión de vasos cerebrales.²²⁻²⁴

Estas manifestaciones clínicas pueden ser difusas o focales, y presentarse en cualquier momento del LES; incluso, ser los elementos de debut de la enfermedad. Aproximadamente el 50 % de los pacientes presentan cefalea pertinaz, depresión, problemas de concentración y memoria, o psicosis que incluyen alucinaciones como manifestaciones psiquiátricas, y entre un 5 al 20 % convulsiones focales o generalizadas, corea, neuropatía central o periférica como manifestaciones neurológicas francas.^{25,26}

No existe una prueba única para definir estos elementos, por lo tanto, la presentación clínica, pruebas serológicas y técnicas de neuroimágenes han de combinarse para apoyar el diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas en el curso del LES.

Los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos anti DNA de doble cadena son de elevada utilidad presentándose en un 65 % de estos casos; más específicos resultan los anticuerpos antineuronales linfocitotóxicos observados en más del 80 % de los pacientes con LES y manifestaciones neuropsiquiátricas.²⁷ Los anticuerpos anticardiolipina se asocian con afectación focal del SNC, responsables de eventos tromboembólicos.²⁸

Tanto la tomografía axial computarizada, como resonancia magnética nuclear, son de un elevado valor diagnóstico, aportando imágenes focales o difusas que orientan a zonas de múltiples signos inflamatorios, o de necrosis y pérdida de tejidos secundarias a trombosis de vasos cerebrales.^{29,31}

El tratamiento de estos pacientes suele ser difícil debido a la variedad de manifestaciones del SNC que puede ocurrir a nivel estructural o psíquico. Las manifestaciones agudas se tratan con altas dosis de glucocorticoides con o sin ciclofosfamida endovenosa. La administración intratecal de medicamentos

inmunosupresores se encuentra entre los nuevos enfoques que se han utilizado con éxito para tratar a pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas graves, de forma similar ha sucedido con el uso de las terapias biológicas en esta entidad.³²⁻³⁴

En relación al patrón de síntesis mostrado en el reibergrama en el caso que se presenta, a pesar de que no existen estudios similares, podemos plantear que se ha reportado que las inmunoglobulinas pueden unirse a un número de antígenos de tipo no ADN, incluyendo Ro (un complejo ribonucleoproteico), La (una proteína que se une al RNA), el C1q (una subunidad del componente C1 del sistema de complemento), y Sm (partículas nucleares consistentes en algunos polipéptidos diferentes). La presencia de antígenos en el LCR observados en el transcurso de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, son los responsables de la producción local de inmunoglobulinas como parte de la respuesta inmune humoral del paciente.³⁵

El caso que se presenta muestra valores elevados de síntesis intratecal de las tres clases de inmunoglobulinas, es decir, una fracción intratecal mayor del 60 %. (Figura 1)

Por otro lado, se evidencia en el reibergrama la disfunción de la barrera sangre/LCR; elemento muy significativo en el contexto de este paciente, teniendo en cuenta la función de la barrera, que no solo limita el acceso de macromoléculas periféricas al cerebro, función que además extiende a diferentes antígenos periféricos.³⁵

Como se ha venido plantando, en esta entidad algunos anticuerpos anti-DNA que tienen reacción cruzada con los NMDAR, pueden alterar la función de la barrera sangre/LCR y provocar su disfuncionalidad de manera transitoria o permanente, y provocar que los anticuerpos accedan al tejido cerebral³⁵; explicando de manera parcial las manifestaciones clínicas y los resultados encontrados en el reibergrama en relación a la barrera sangre/LCR de este caso.

CONCLUSIONES

Constituye este estudio, el primer reporte sobre la respuesta neuroinmunológica a través del reibergrama, de un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen de manera expresa la ayuda aportada por los editores, y especialmente por los árbitros de la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, a los que fue remitido este artículo en una primera instancia para su revisión, por las sugerencias y recomendaciones propuestas,

las que ayudaron a que su contenido fuera mejor estructurado y comprendido.

BIBLIOGRAFÍA

- Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *CNS drugs [revista en Internet]*. September 2012 [citado 20 julio 2014];25(9):721-36. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.2165/11591670-000000000-00000>
- Violante-Villanueva A, Canché-Arenas A, Espinosa-Díaz S, Herrera-Mercadillo R. Lupus neuropsiquiátrico. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev. Facultad de Med de la UNAM. [revista en Internet]*. Julio-Agosto 2012 [citado 20 julio 2014];55(4):41-4. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2012/un124f.pdf>
- Gao HX, Sanders E, Tieng AT, Putterman C. Sex and autoantibody titers determine the development of neuropsychiatric manifestations in lupus-prone mice. *Journal of neuroimmunology*. 2010;229(1):112-22.
- de Carvalho JF, Trindade Viana VS, Bonfá E. Descifrando la asociación de los anticuerpos antiproteína P ribosomal y el cuadro neuropsiquiátrico del lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica [revista en Internet]*. 2010 [citado 20 julio 2014];6(2):73-75. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/13147227/S300/>
- Díaz JP, Vahos CHM, Chavarría, TPL, Duque GMV, Reyes BLO. (2014). Análisis proteómico del líquido cefalorraquídeo de pacientes con lupus neuropsiquiátrico, un abordaje inicial para la búsqueda de biomarcadores. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2914;21(3):115-24.
- Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *In Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(1):1-11.
- Pedroza Díaz NJ, Ortiz Reyes BL, Vázquez Duque GM. Biomarcadores proteicos en lupus neuropsiquiátrico; Protein Biomarkers in Neuropsychiatric Lupus. *Rev. colomb. Reumatol [revista en Internet]*. 2012 [citado 20 de julio 2014];9(3):158-71. Disponible en: <http://panlar.org/files/pdf/2012/n4/Biomarcadores.pdf>
- Rahman A, Isenberg DA. Mechanisms of Disease Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39.
- Montiel-Jarolin D, Paredes N, Oviedo R. Manifestaciones Neurológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev. Nac.(Itauguá) [revista en Internet]*. Diciembre 2010 [citado 25 julio 2014];2(2):45-50. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v2n2/v2n2a09.pdf>
- Javierre, B. M., Fernandez, A. F., Richter, J., Al-Shahrour, F., Martin-Subero, J. I., Rodriguez-Ubreva J, Ballestar, E. (2010). *Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in LES. Genome research*, 20(2):170-9.
- Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF): a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 1994;122(2):189-203.
- Reiber H. The hyperbolic function: a mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier function. *J Neurol Sci*. 1994;126(2):243-5.
- Dorta-Contreras AJ. Reibergrama para la síntesis intratecal de IgE. *Rev Neurol*. 2004;39:794-5.
- Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Padilla-Docal B, Rodríguez-Rey A, Bu-Coifú Fanego R, Magraner-Tarrau ME, et al. Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de C3c. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(3A):585-8.
- Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifú-Fanego R, Rodríguez Rey A. CSF/serum quotient graphs for the evaluation of intrathecal C4 synthesis. *Cerebrospinal Fluid Research. [revista en Internet]*. 2009 [citado 25 julio 2014];6:8. doi:10.1186/1743-8454-6-8. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1743-8454-6-8.pdf>
- Martínez-Larrarte JP, Padilla-Docal B, Dorta-Contrera A. Utilidad del Reibergrama para el estudio neuroinmunológico del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana de Reumatol [revista en Internet]*. 2013 [citado 7 julio 2014];14(21). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/articloe/view/28>
- Dorta Contreras A, Reiber H, Noris García E, Padilla Docal B, Bu Coifú Fanego R, Pedroso Camejo FL, Rodríguez Rey A. *Barrera Sangre-líquido cefalorraquídeo*. La Habana: Ed. Academia; 2006. p. 69-83.
- Dorta Contreras A, Reiber H, Noris E, Padilla Docal B, Bu Coifú Fanego R, Robinson MA, et al. *Neuroinmunología básica*. La Habana: Ed. Academia; 2007. p. 18-23.
- Dorta Contreras A, Bu Coifú Fanego R, Magraner Tarrau ME, Montoro Cardoso E, Núñez Fernández FA, Fundora Hernández H, Noris García E, et al. *Neuroinmunológica clínica*. La Habana: Ed. Academia; 2009. p. 105-13.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane, D J, Fries JF, Cooper NS, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
- Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, Farewell V. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(3):529-35. doi:10.1136/ard.2008.106351
- Diamond B, Volpe BT. A model for lupus brain disease. *Immunological Reviews*. 2012;248(1):56-67

23. Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(7):993-1001. doi: 10.4088/JCP.11m07043
24. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals of the rheumatic diseases*. [revista en Internet] 2010 [citado 20 julio 2014];130476. doi:10.1136/ard.2010.130476. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/early/2010/08/17/ard.2010.130476.full.pdf>
25. Haghighi AB, Haza SG. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Iranian experience. *Annals of Indian Academy of Neurology* [revista en Internet]. 2010 [citado 20 julio 2014];13(2):108-11. doi: 10.4103/0972-2327.64633. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924507/>
26. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, Carmona L. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Annals of the rheumatic diseases* [revista en Internet]. 2010 [citado 20 de julio 2014];69(7):1269-74. doi:10.1136/ard.2009.117200. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/69/7/1269.full.pdf+html>
27. Hernández-Muñiz Y, Brizuelas-Arias L, Hernández-Torres C. Lupus de inicio tardío. Presentación de caso. *Rev Cubana de Reumatol* [revista en Internet]. 2013 [citado 7 julio 2014];14(19):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/19>
28. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, Winer JB. ACR AD HOC Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheum*. 1999;42:599-610
29. Luyendijk J, Steens SCA, Ouwendijk WJN, Steup-Beekman GM, Bollen EL, van der Grond J, van Buchem MA. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism* [revista en Internet]. 2011 [citado 20 julio 2014];63(3):722-32. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30157/pdf>
30. Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Kanno T, Hara M. Diagnostic reliability of magnetic resonance imaging for central nervous system syndromes in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *BMC musculoskeletal disorders*. [revista en Internet]. 2010 [citado 20 julio 2014];11(1):13. doi:10.1186/1471-2474-11-13. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/13/>
31. Sibbitt Jr WL, Brooks WM, Kornfeld M, Hart BL, Bankhurst AD, Roldan CA. Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2010;40(1):32-52.
32. Otón T, Fernández Castro M, Silva Fernández L, Andreu JL. Terapia biológica en el lupus eritematoso sistémico ¿Hay vida más allá del linfocito B? Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2011;12(2):50-2.
33. Cairolí E, Espinosa G, Cervera, R. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Revista médica de Chile*. 2010;138(7):881-7.
34. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Rúa-Figueroa Í. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatología clínica* [revista en Internet] 2013 [citado 20 de julio 2014];9(5):281-96. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/Consens_o_TB.pdf
35. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: bases fisiopatogénicas y terapéuticas. *Reumatología Clínica* [revista en Internet]. 2013 [citado 20 julio 2014];9(6):331-3. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/90250955/S300/>

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 27 de julio de 2014

Aprobado: 18 de agosto de 2014

Publicado: 1ro de noviembre de 2014

Contacto para la correspondencia: Dr. José Pedro Martínez Larrarte E-mail: jpmtzl@infomed.sld.cu

Laboratorio central de líquido cefalorraquídeo (LABCEL). Ramón Pinto No 202. 10 de Octubre. La Habana, Cuba.