

Leucoencefalopatía Multifocal. Una aproximación teórica.

Multifocal leukoencephalopathy. A theoretical approach.

Sophia Fernanda Delgado Velasco ^{1*} & Andrea Carolina Molina Peña ²

1.* Estudiantes de Medicina, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Email: sophia.delgado@cu.ucsg.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-5987>

2. Estudiantes de Medicina, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Email: andrea.molina04@cu.ucsg.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-3899>

Destinatario: sophia.delgado@cu.ucsg.edu.ec

Recibido: 23/diciembre/2022

Aceptado: 25/enero/2023

Publicado: 06/Febrero/2023

Como citar: Delgado Velasco, S. F., & Molina Peña, A. C. (2023). Leucoencefalopatía Multifocal. Una aproximación teórica. Revista E-IDEA 4.0 Revista Multidisciplinaria, 5 (14), 54-63 <https://doi.org/10.53734/mj.vol5.id261>

Resumen: La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección rara del encéfalo causada por el virus de John Cunningham o virus JC. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, de etiología viral. Se presenta en pacientes con enfermedades inmunosupresoras. El objetivo de esta investigación es indagar acerca de las generalidades de la leucoencefalopatía multifocal. El estudio se realizó bajo una metodología de tipo documental bibliográfica en la modalidad de revisión, ya que estudia los datos existentes en la literatura referentes a fisiopatología, síntomas, tipos, diagnóstico y tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se determina que las principales manifestaciones de la enfermedad incluyen alteraciones visuales, debilidad motora, estado mental alterado y déficit sensorial, para su diagnóstico la resonancia magnética es el método de imagen más sensible para la investigación; aunque el diagnóstico definitivo requiere de una biopsia cerebral. El tratamiento está basado en la inmunomodulación y la terapia antiviral.

Palabras claves: Leucoencefalopatía multifocal, fisiopatología, tipos, diagnóstico, tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal.

Abstract: Progressive multifocal leukoencephalopathy is a rare infection of the brain caused by the John Cunningham virus or JC virus. Progressive multifocal leukoencephalopathy is a demyelinating disease of the central nervous system, of viral etiology. It occurs in patients with immunosuppressive diseases. The objective of this research is to inquire about the generalities of multifocal leukoencephalopathy. The study was carried out under a bibliographic documentary-type methodology in the review modality, since it studies the existing data in the literature regarding pathophysiology, symptoms, types, diagnosis, and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. It is determined that the main manifestations of the disease include visual alterations, motor weakness, altered mental state and sensory deficit, for its diagnosis magnetic resonance is the most sensitive imaging method for research; although the definitive diagnosis requires a brain biopsy. Treatment is based on immunomodulation and antiviral therapy.

Keywords: Multifocal leukoencephalopathy, pathophysiology, types, diagnosis, treatment of multifocal leukoencephalopathy.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía es un término general que significa enfermedad, daño o malfuncionamiento cerebral. Puede presentar un amplio espectro de síntomas, que van desde leves, como la pérdida de memoria o sutiles cambios de personalidad, a graves, tales como demencia, convulsiones, estado de coma o la muerte. En general la encefalopatía se manifiesta por un estado mental acelerado que a veces se acompaña de manifestaciones físicas, por ejemplo, la mala coordinación de los movimientos de las extremidades (Fernández, 2018).

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es consecuencia de la infección por el virus JC. El virus JC se suele adquirir durante la infancia. La mayoría de los adultos que han sido infectado por el virus JC no desarrollan la enfermedad. El virus parece permanecer inactivo hasta que alguna circunstancia (como la debilidad del sistema inmunitario) permite que se reactive y comience a proliferar. Así, el trastorno afecta principalmente a personas cuyo sistema inmunológico se ha debilitado por una enfermedad (como la leucemia, un linfoma o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida) por fármacos que deprimen el sistema inmunológico o que lo modifican (inmunomoduladores). Este tipo de fármacos se utilizan para evitar el rechazo de órganos trasplantados o para tratar cáncer o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico (lupus) o la esclerosis múltiple (Greenlee, 2023)

En general, la leucoencefalopatía multifocal progresiva tiene una tasa de mortalidad del 30% al 50% en los primeros meses posteriores al diagnóstico, pero depende de la gravedad de la enfermedad subyacente y del tratamiento recibido. Aquellos que sobreviven a la leucoencefalopatía multifocal progresiva pueden quedar con discapacidades neurológicas graves. (NINDS, 2022).

Desde el año 1983, y en relación con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), aumentaron los pacientes con LMP constituyendo el 4% de los casos neurológicos asociados a VIH, sobre todo en pacientes severamente inmunosuprimidos, con conteo de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³.(5)

Sin embargo, en las últimas décadas se ha descrito una variante de LMP asociada a medicamentos inmunomoduladores y también en pacientes con neoplasias, enfermedades inflamatorias y autoinmunes como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, con una mortalidad del 75 %. (Herrera et al., 2021).

Sobre el contexto anterior, el objetivo de esta investigación es indagar acerca de las generalidades de la leucoencefalopatía multifocal. Esto es relevante ya que con esta enfermedad la supervivencia después del diagnóstico es de tres a nueve meses. El curso de la enfermedad es rápido, con mortalidad en promedio a los seis meses.

Para ello se hace la revisión del concepto de leucoencefalopatía multifocal, síntomas, fisiopatología, Epidemiología, clasificación. Posteriormente se indaga en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y finalmente se emiten conclusiones.

METODOLOGÍA

La investigación está enmarcada en una metodología de revisión bibliográfica de tipo documental, por cuanto se ocupó del tema de la Leucoencefalopatía Multifocal, sus síntomas, Fisiopatología, epidemiología, tipos, diagnóstico y tratamiento Este tipo de investigación representa modelos a seguir basados en técnicas específicas de indagación, búsqueda y revisión de literatura científico académica reciente. También, se usaron páginas del área de la salud con amplio reconocimiento científico académico a nivel internacional. Para ello se usaron descriptores en la búsqueda tales como: Leucoencefalopatía Multifocal, diagnóstico y tratamiento con el fin de identificar, seleccionar y referir las fuentes. La pesquisa del material bibliográfico seleccionado en el rango de publicación de los últimos 5 años.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Conceptualización

La leucoencefalopatía se refiere a los daños ocasionados en la sustancia blanca del cerebro. El término describe a cualquier trastorno que afecte esta zona, sin tener en cuenta la causa que lo ocasionó. La sustancia blanca forma parte del sistema nervioso central. Las células nerviosas de esta sustancia están cubiertas por mielina. La mielina está compuesta de capas de lipoproteínas, las cuales fomentan la transmisión de los impulsos nerviosos a través de las neuronas (Fernández, 2018)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una patología causada por la infección y destrucción de los oligodendrocitos por parte del poliomavirus JC, generalmente en circunstancias de inmunosupresión celular profunda –infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratamiento con fármacos biológicos. Sin embargo, en la bibliografía se han descrito casos asociados a ciertas patologías (trastornos hematológicos, enfermedades autoinmunes, en las que no existe clara inmunosupresión, e incluso constan casos en pacientes definidos como inmunocompetentes (Campos et al., 2019)

La enfermedad es poco común y se presenta en pacientes que se someten a terapia crónica con corticosteroides o inmunodepresores para trasplantes de órganos, o en personas con cáncer (como la enfermedad de Hodgkin o el linfoma). También corren riesgo las personas con

afecciones autoinmunitarias como esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, algunas de las cuales son tratadas con terapias biológicas que permiten la reactivación del virus JC.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva ocurre con más frecuencia en las personas con infección por VIH-1/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los estudios calculan que antes de la terapia antirretroviral eficaz, hasta el 5 por ciento de las personas infectadas con el VIH-1 terminaban desarrollando leucoencefalopatía multifocal progresiva, una enfermedad que define al SIDA. Sin embargo, con el tratamiento actual con medicamentos antirretrovirales para el VIH que restaura eficazmente la función del sistema inmunitario, hasta la mitad de los pacientes con infección por VIH y leucoencefalopatía multifocal progresiva sobreviven, aunque en ocasiones pueden tener una reacción inflamatoria en las regiones del cerebro afectadas por esta enfermedad. (NINDS, 2022).

Se produce en pacientes con inmunosupresión, siendo el sida la asociación más frecuente. También puede aparecer en contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica tras inicio de la terapia antirretroviral. Además, se describen casos asociados a natalizumab (Ibáñez, 2022).

Síntomas de la Leucoencefalopatía

Los síntomas de la leucoencefalopatía multifocal progresiva son diversos, ya que están relacionados con la ubicación y la cantidad de daño en el cerebro, y pueden evolucionar en el transcurso de varias semanas a meses. Los síntomas más prominentes son torpeza, debilidad progresiva y cambios en la vista, el habla y, a veces, en la personalidad. El avance de estos déficits conduce a discapacidades que con frecuencia terminan en la muerte (NINDS, 2022).

Los signos y síntomas más frecuentes según Barreto et al. (2019) son Déficit cognitivo, Estado mental alterado, Hemiparesia Monoparesia Ataxia de extremidades Marcha atáxica Hemianopsia, Diplopía, Afasia y alteraciones en el habla, Convulsiones

Fisiopatología

El agente causal es un poliomavirus de la familia papovaviridae, del cual hacen parte otros patógenos como el virus BK. (nefropatía y cistitis hemorrágica), el virus MC (carcinoma de células de Merkel), el virus KI y el WU (Ropper et al., 2017).

La infección primaria es respiratoria u oral durante la infancia (otras vías son transplacentaria o por trasplante) y afecta a las células estromales amigdalinas, linfocitos B y células hematopoyéticas CD34+; posteriormente, hay diseminación a médula ósea y células renales, donde el virus permanece latente para posteriormente, con la inmunosupresión como estimulante,

desarrollar cambios genotípicos que le permiten migrar al SNC atravesando barrera hematoencefálica (BHE) (Anand et al., 2019).

Epidemiología

La infección primaria por leucoencefalopatía multifocal progresiva, ocurre en la infancia, presentando una seroconversión entre los 10-15 años, la cual puede ser asintomática o puede estar asociada a leve sintomatología respiratoria de vías altas. En la etapa adulta el 80% de las personas ya han sido infectadas por el virus y permanecen asintomáticos hasta que ocurre una reactivación de la replicación celular debido a un estado de inmunosupresión. Su reactivación se asocia en un 80% a pacientes con SIDA, 13% con malignidad hematológica, 5% en trasplante de órgano sólido y médula ósea, y, un 2% en enfermedades inflamatorias crónicas (Barreto et al., 2019).

Grebenciucova y Berger (2018) señalan que se han descrito 5 pasos para el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva: 1) Infección por JC virus; 2) Compromiso del sistema inmune y reactivación del Virus; 3) Transformación del virus a su forma neurotrópica; 4) Entrada del virus al SNC e infección de los oligodendrocitos; 5) Falla de la respuesta inmune y replicación descontrolada del virus en el SNC.

Tipos de Leucoencefalopatía

De acuerdo a Morcillo et al. (2021) las variantes de la leucoencefalopatía con el estado de la respuesta inmune de los pacientes, se con un espectro de perfiles clínicos y paraclínicos, y se caracteriza según lo reflejado en la Tabla 1.

Tabla 1.

Características de las variantes de la leucoencefalopatía.

VARIANTE	CARACTERÍSTICAS
Clásica: dada por la ausencia de respuesta inmune contra el VJC	<p>Características Clínicas: Forma más común y severa. Asociada con neoplasias hematológicas malignas, en particular leucemia linfocítica crónica, y con el complejo VIH/SIDA no tratado con terapia antirretroviral</p> <p>Imágenes diagnósticas: Aumento asincrónico de las lesiones que coalescen y con aparición de nuevas lesiones, hiperintensas en T2/FLAIR en sustancia blanca subcortical y yuxtacortical. Lesiones iso o hipointensas en T1 de manera heterogénea</p> <p>Histopatología: Borde activo con oligodendrocitos edematizados que contienen partículas virales y presentan pérdida de algunas proteínas de la mielina con conservación de los axones. En el centro de la lesión hay pocas células con presencia de mayor pérdida de proteínas de la mielina y axones, además de muchos fagocitos, pocos linfocitos y plasmocitos. También hay aumento del espacio extra- celular y gliosis.</p>

Fuente: (Morcillo et al., 2021)

Tabla 1.
Continuación.

VARIANTE	CARACTERÍSTICAS
<p>Inflamatoria: refleja la reversibilidad de la inmunodeficiencia en síndrome inflamatorio reconstitución (SIRI).</p>	<p>Características Clínicas: Presente en pacientes con VIH tratados con terapia antirretroviral asociada con menor mortalidad. En relación con el aumento de CD4 + o disminución de ARN del VIH en asocio con empeoramiento clínico neurológico (SIRI paradójico) o de novo (SIRI enmascarado)</p> <p>Imágenes diagnósticas: Se reflejan los cambios inflamatorios con realce con el medio de contraste, hasta en el 87 %, edema, 30 %, y efecto de masa en 1/4 de los pacientes.</p> <p>Histopatología: Infiltrado prominente perivascular inflamatorio linfocítico con predominio de linfocitos T CD8 +, también linfocitos B CD20 + y CD138 +; sin embargo, hay evidencia de menos células infectadas.</p>
<p>Iatrogénica: De acuerdo con la inmunosupresión farmacológica, puede presentarse de una forma clásica o como una variante inflamatoria.</p>	<p>Características Clínicas: Los medicamentos más comúnmente asociados con natalizumab y rituximab, siendo 18 los que llevan la alerta de LMP por parte de las agencias reguladoras-El mayor riesgo se da con natalizumab 1 en 1000, aproximadamente.</p> <p>Imágenes diagnósticas: Hallazgo particular en casi 3/4 de los pacientes en T2 de hiperintensidades perilesionales que usualmente realzan con el contraste referido con apariencia de vía láctea. Realce con el medio de contraste en el 40 %, descrito como punteado, linear o en anillo.</p> <p>Histopatología: Respuesta inmune temprana en los espacios perivasculares secundarios a focos de replicación activa del VJC</p>

Fuente: (Morcillo et al., 2021)

Diagnóstico y tratamiento

La LMP es una patología grave cuyo tratamiento se basa en la recuperación del sistema inmune para controlar la infección, ya que en la actualidad no se dispone de ninguna terapia dirigida efectiva contra el virus. El diagnóstico diferencial es extenso, y es necesario valorar de forma combinada la historia natural, la neuroimagen y la demostración de la presencia del virus (mediante estudio del líquido cefalorraquídeo o incluso biopsia del sistema nervioso central) para alcanzar un diagnóstico preciso. En general, se asocia a déficits graves de la función inmunitaria, por lo que su diagnóstico en pacientes sin inmunosupresión evidente implica una gran dificultad (Campos et al., 2019).

Se puede hacer un diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva después de una biopsia cerebral o combinando observaciones de un curso progresivo de la enfermedad, lesiones constantes de la sustancia blanca visibles en una resonancia magnética y la detección del virus JC en el líquido cefalorraquídeo. (NINDS, 2022).

A pesar de que la leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad de evolución rápida y fatal y sin tratamiento específico, su diagnóstico es importante porque permite descartar otras entidades patológicas similares a ésta que cuentan con un tratamiento específico y eficaz. Una vez hecha el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, el objetivo es la reconstitución inmune aumentando el recuento de linfocitos CD4 y concomitantemente la disminución del virus JC en el líquido cefalorraquídeo.

El nivel de inmunocompromiso es un factor sumamente importante a valorar en la supervivencia de los pacientes: la mortalidad al año es mayor en pacientes con recuento de 3 CD4 menor a 200 cel/mm. Si bien se describe que su mortalidad ha disminuido, 80% de los pacientes con VIH y leucoencefalopatía multifocal progresiva fallece en los primeros 6 meses del diagnóstico. Se describen además casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes sin (Sancho et al., 2019) SIDA, en menor frecuencia pero con una tasa de mortalidad también elevada, como es el caso de pacientes que reciben terapia con inmunomoduladores como el natalizumab (Álvarez et al., 2019).

De manera similar, Vásconez et al., (2021) indican para la leucoencefalopatía multifocal progresiva, para su diagnóstico se usa la resonancia magnética que es el método de imagen más sensible para la investigación; también se puede identificar el virus JC o sus anticuerpos en el suero, aunque el diagnóstico definitivo requiere de una biopsia cerebral. El tratamiento está basado en la inmunomodulación y la terapia antiviral. (Shaban y Leira, 2019).

En cuanto al tratamiento, un estudio reciente realizado por científicos del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS, 2022) encontró que el pembrolizumab, un medicamento contra el cáncer, mostró promesa para desacelerar o detener el avance de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Actualmente, los investigadores están intentando descubrir marcadores para personas con alto riesgo de esta enfermedad y para la detección más temprana de la infección. Se necesitan estudios clínicos más amplios realizados en condiciones más controladas para comprender mejor el efecto del pembrolizumab o medicamentos similares sobre esta enfermedad.

En el caso de la utilización del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) redujo la mortalidad de los individuos con leucoencefalopatía multifocal progresiva, (LMP). Sin embargo, para los pacientes sin infección por el VIH, no hay un tratamiento aprobado contra la LMP, aunque en algunos casos el tratamiento con citarabina, mirtazapina o mefloquina obtuvo buenos resultados (Epperla et al., 2014).

Aparte del tratamiento para atacar las causas de la leucoencefalopatía, también se debe aplicar tratamiento de carácter sintomático con el fin de paliar el daño ya existente. Según Greenlee (2023) dentro de este tratamiento se incluye: Rehabilitación neuropsicológica, con el

fin de contrarrestar el deterioro cognitivo; Asistencia psicológica, la cual ayudará al paciente a asimilar emocionalmente el estado en que se encuentra; Entrenamiento físico, con el objetivo de mejorar el tono muscular.

CONCLUSIONES

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una inflamación viral en avance de la materia blanca del cerebro. Las personas inmunosuprimidas son más susceptibles a este trastorno que la población general. Una evidencia de la enfermedad puede ser la pérdida reciente de la coordinación y debilidad en una persona, seguida por pérdida del lenguaje, problemas visuales y dolores de cabeza (Campellone, 2022).

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una complicación infrecuente pero que puede ser grave en pacientes con compromiso inmunológico severo y para la cual no existen tratamientos específicos. No se conocen muchos datos de su fisiopatología, sin embargo, cada vez hay más evidencia de los procesos que conllevan el daño de la sustancia blanca y las manifestaciones clínicas secundarias. Es vital tener un alto grado de sospecha clínica, especialmente en pacientes con alteraciones del sistema inmune, dado que la variabilidad en la presentación y en la evolución clínica hace difícil su diagnóstico. La detección

temprana, idealmente en estadios asintomáticos mediante el reconocimiento de lesiones de la LMP en la RM cerebral, es fundamental para mejorar el pronóstico. La mejor opción de tratamiento es la reconstitución de la función inmunológica. El pronóstico es variable de acuerdo con la patología inmunosupresora subyacente y la posibilidad de reconstitución inmunológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NINDS. (2022). Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Obtenido de Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS): <https://espanol.ninds.nih.gov/es/trastornos/leucoencefalopatia-multifocal-progresiva>
- Álvarez, R., Rodas, K., Rojas, A., Escobar, J., & Aguayo, N. (2019). Leucoencefalopatía multifocal progresiva en mujer con SIDA. *Revista virtual Sociedad Paraguaya de Medicina*, 7(1), 12-117.
- Anand, P., Hotan, G., Vogel, A., Venna, N., & Mateen, F. (2019). Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *eurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 25(6).
- Barreto, J., Roa, D., & Riveros, N. (2019). LA RELACIÓN DEL TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB CON LA PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA POR VIRUS JC EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. Obtenido de Repositorio Universidad El Bosque, Facultad De Medicina. Bogota: https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/6466/Riveros.Neira_Nicolas_2020.pdf?sequence=7&isAllowed=y
- Campellone, J. (2022). Leucoencefalopatía. Obtenido de Medline Plus - Department of Neurology, Cooper Medical School at Rowan University, CamdenBiblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.): https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/18144.htm
- Campos, D., Olive, M., Ballve, A., Llaudará, A., Santamarina, E., Rovira, A., y otros. (2019). Leucoencefalopatía multifocal progresiva y disfunción inmune no especificada. (V. Editores, Ed.) *Revista Neurología*.
- Epperla, N., Medina, N., Mazza, J., & Yale, S. (2014). Tratamiento de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva con Mirtazapina y Mefloquina. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 242-245.
- Fernández, S. (2018). Encefalopatía. La guía Completa. *Encefalopatía.net*.
- Grebenciucova, E., & Berger, J. (2018). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurologic Clinics*, 36(4), 739-750.
- Greenlee, J. (2023). Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Obtenido de Manual MSD: <https://www.msdmanuals.com/es-ve/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/infeciones-cerebrales/leucoencefalopat%C3%ADa-multifocal-progresiva>

- Herrera, N., Duque , M., Bermúdez, T., Torres, A., Cárdenas, A., & Veitia , A. (2021). Importancia diagnóstica de leucoencefalopatía multifocal progresiva cerebelosa. *Revista Cubana de Medicina Tropic*a, 73(3).
- Ibáñez, E. (2022). Leucoencefalopatía multifocal progresiva, manifestación inicial en paciente con VIH. *Revista Virtual Sociedad Paraguaya de Medicina*, 136 - 139.
- Morcillo, A., Acosta, H., Ariza, M., & Ramos, M. (2021). Leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Acta Neurologica Colombiana*, 37(1), 47 - 54.
- Ropper, A., Samuels, M., & Klein, J. (2017). *Principles of neurology* (Decima edición ed.). McGraw Hill.
- Sancho, M., Garijo, C., & Villar, C. (2019). Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con diagnóstico tardío de SIDA. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 11(3), 176-178.
- Shaban, A., & Leira, E. (2019). Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Neurology of Systemic Diseases*, 19(12).
- Vásconez, E., López, M., Cuchiparte, D., Peláez, K., Galarza, C., Cano, L., y otros. (2021). Manifestaciones neurológicas del lupus eritematoso sistémico: Revisión de literatura. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 30(2), 76 - 82.