

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

Hospital Escuela “DR. Roberto Calderón Gutiérrez”

Facultad de Ciencias Médicas



Informe final de Tesis monográfica para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Alteraciones cognitivas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado atendidos en el Hospital “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” Managua Noviembre-

Autor: *Doctor Marcos Enrique Traña Sánchez*

Tutor y asesor metodológico:

1. Doctora Sayonara Sandino López
Internista-Reumatóloga- MSC

Asesor

Doctor Adrián Coulson Romero
Internista- Neurólogo

Managua, Nicaragua, 23 de Enero de 2019

CD335^T772^2019

Dedicatoria

A Dios, a mis abuelos, mi madre y a mi esposa.

A mis maestros y pacientes

Agradecimientos:

A Dios por iluminar mi camino.

A mis maestros en especial al Dr. Ulises López Funes por su invaluable e incondicional apoyo para poder realizar esta investigación.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	9
PROBLEMA	10
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
MARCO TEÓRICO.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	32
CONCLUSIONES	36
RECOMENDACIONES	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS.....	42

RESUMEN

Las alteraciones cognitivas en el Lupus Eritematoso Generalizado son un conjunto de alteraciones estrechamente relacionadas con la actividad de la enfermedad. El presente estudio tiene como objetivo conocer si existen alteraciones cognitivas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado, los factores asociados y evidenciar la relación con la actividad de la enfermedad. Se estudió una total de 47 pacientes. Se aplicó a la muestra instrumentos de evaluación cognitiva como Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) y Evaluación Mínima del estado mental (Mini mental), además se evaluó el índice de actividad de Lupus Eritematoso Generalizado con la escala SLEDAI-2k. Se demostró que la población estudiada en su mayoría es de sexo femenino y con predominio en la segunda década de la vida. Se encontró deterioro cognitivo en 61.7 % de pacientes, siendo la memoria, la atención y el cálculo los elementos afectados. Los trastornos cognitivos se presentaron en pacientes con mayor actividad lúpica y se evidenció que los pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad presentan más deterioro cognitivo.

Palabras Claves: lupus eritematoso sistémico, deterioro cognitivo, Lupus neuropsiquiátrico, SLIDAI, SLICC.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la producción de anticuerpos y la formación de complejos inmunes, es el prototipo de enfermedad autoinmune con marcada heterogeneidad (Kashif Jafri, Sarah Patterson & Cristina Lanata, 2017). Existen factores genéticos, hormonales, medio ambientales e infecciosos que inician e incrementan su actividad. En los factores genéticos, algunos de los loci de riesgo asociados más fuertes identificados a través de estudios de asociación de genoma son ITGAM, FcγR, PRDM1-ATG5 y TNFAIP3, los genes estudiados son: IRF5, STAT4, PHRF1/IRF7, TLR7/TLR8, PRKCB, TNFAIP3 y TNIP1, IRAK1 y MECP2. El gen TLR7 y su gen activo TLR8, se encuentran en el cromosoma X que codifica proteínas que reconocen Ácido Ribonucleico (ARN) endógeno que contiene autoantígenos e inducen la producción de interferón alfa (IFN-α), así mismo este gen se encuentra sobreexpresado en individuos afrodescendientes, siendo esta la justificación de las estadísticas internacionales, que indica que la mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad se da en el sexo femenino con una relación 9:1 con respecto al sexo masculino y con mayor incidencia en la raza afrodescendiente con respecto a la raza caucásica (Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L & Cooper GS, 2010) . Sin embargo los cambios en el genoma no explican totalmente la fisiopatología de la enfermedad por lo que se ha incluido los cambios epigenéticos asociados a los factores ambientales y hormonales. La epigenética se refiere a la herencia de variación sin cambios en la secuencia del ADN. Hasta ahora estudios sobre la epigenética del LEG se han centrado en la metilación del ADN, la modificación de histonas y regulación de micro ácido ribo nucleico (microRNA) (Larissa Lisnevskaja,

Grainne Murphy & David Isenberg, 2017; Nan Seen 2013). Estos cambios en la genética celular y la deficiente depuración de los productos de la apoptosis (por sobreexpresión del gen BCL-2 o defectos en el gen Fas) inducen la formación de inmunocomplejos y el incremento de autoanticuerpos activando así la inmunidad humoral y celular, incremento de células T y células B, con la activación del sistema de Histocompatibilidad (HLA-1), incremento en la producción de interleucinas 6, 10, 17 y 18, Interferones tipo I y el factor de necrosis tumoral α . Todo esto crea un estado inflamatorio persistente, lo que ocasiona daño a los diferentes tejidos, se crea un círculo vicioso incrementando los inmunocomplejos, perpetuando la respuesta inflamatoria y el daño en todo el organismo. Estos inmunocomplejos son de diferentes tamaños, formas y características físicas, estas características están estrechamente relacionadas con la eliminación de los mismos, tomando en cuenta que los de tamaño más pequeño, formas de mejor tránsito y disposiciones físicas favorables para su transporte son los que serán eliminados, de otra forma los inmunocomplejos permanecerán en el torrente sanguíneo reactivando la cascada inflamatoria (Arbuckle MR, McClain MT & Rubertone, 2003).

Los trastornos hormonales, son asociados al LEG, sobretodo el incremento de los estrógenos, esta teoría se apoya en la mayor prevalencia en mujeres y los individuos con síndrome de Klinefelter, en la menor frecuencia en la aparición de la enfermedad antes de la menarquia y después de la menopausia además que se ha demostrado el incremento de las crisis en la pubertad y tras la administración de los anticonceptivos orales (Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ & Karlson EW, 2007); En modelos murinos se ha demostrado que la administración exógena de estrógenos modifica la

enfermedad y desencadena nefritis. Los estrógenos tienen diferentes efectos en el sistema inmune, activando la autoinmunidad, células B, incrementando la expresión de genes como CD22, Shp-1, BCL- 2. Se ha demostrado que además puede romper la tolerancia del ADN reactivo de las células B. Por otro lado incrementa la maduración de patógenos inoos autorreactivos, todos estos elementos desencadenan la cascada inflamatoria y la lesión tisular (Michelle Petri, 2008).

Los otros elementos que influyen en el desarrollo y la actividad de LEG son: la exposición a la luz ultravioleta, altera la estructura de ADN y aumenta su antigenicidad induciendo apoptosis de los queratinocitos liberando gran cantidad de antígenos y provocando la cascada inflamatoria antes mencionada (Mario Galindo, 2017). Los elementos infecciosos, son los virus como retrovirus, que influyen en el inicio de la cascada inflamatoria, considerando que un tercio de los pacientes con LEG tienen anticuerpos contra proteínas retrovirales (Mario Galindo, 2017). Por último, se ha descrito la inducción de LEG por determinados fármacos que inhiben la metilación del DNA induciendo la formación de anticuerpos como Hidralazina, Procainamida, Isoniacida, Metildopa, Clorpromacina, Minociclina, se ha asociado la Hidralazina y D- penicilamina con el desarrollo de lupus LIke, estos últimos tienen tendencia a desarrollar formas más leves de LEG y en menor frecuencia afectación renal y Sistema Nervioso Central (Yung R & Richardson B, 2002). Se han descrito otros factores como las vacunas, el déficit de vitamina D, el tabaquismo, la exposición a algunos pesticidas (Williams EL, 2008).

La mortalidad por Lupus Eritematoso Generalizado, está relacionada con la gravedad de la actividad y los órganos afectados, además de los elementos asociados como las

infecciones, siendo las formas más graves LEG con manifestaciones renales y LEG neuropsiquiátricos, reportándose alta mortalidad en ambos casos. Las causas de muerte se mencionan: 1. Enfermedad cardiovascular 2. Afección renal 3. Infecciones (S. Bernatsky, J.-F. Boivin & L. Joseph, 2006)

La afectación a sistema nervioso central se evidencia en 19 síndromes clínicos. El deterioro cognitivo es uno de los síndromes neuropsiquiátricos asociados a LEG, definido como déficit de una de las funciones cognitivas, como atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y procesamiento visoespacial (Huerta PT, Gibson E.L, Rey C & Huerta T.C, 2015). Las manifestaciones neurológicas en LEG se presentan desde un 40% a 60% de los pacientes, suele presentarse en los primeros años de la enfermedad o como primer síntoma. Los mecanismos asociados a los trastornos neuropsiquiátricos en LEG son múltiples, inmunomediados directamente en encéfalo o secundario a las alteraciones vasculares ocasionadas por el proceso inflamatorio de la enfermedad, estos elementos más importantes en los mecanismos inmunológicos son los autoanticuerpos, inmunocomplejos y las citoquinas. Se han identificado aproximadamente 180 autoanticuerpos implicados en la patogenia, los más importantes son aquellos que se unen a las neuronas, como reactivo cerebral (BRAA), N-metil-D-aspartato (NMDA), gangliósido asociado a microtúbulos proteína 2 (MAP-2), anticuerpo neurofilamento, aunque también se ha asociado a anticuerpos antifosfolípidos. Todos estos elementos inician la cascada inflamatoria que ocasionan lesión tisular en SNC o periférico (J G Hanly, 2011; Kashif Jafri, Sarah Patterson & Cristina Lanata, 2017; M. Galindo, 2017)

Los elementos asociados con la vasculatura cerebral, es la enfermedad de microvaso la cual ocasionará riego sanguíneo deficiente a corteza ocasionando disfunción de la misma (Jessika Nystedt, 2018).

Las citoquinas asociadas, al daño cerebral por LEG son: factor de necrosis tumoral α , Interleuquinas- 2, Interleuquinas- 6, Interleuquina-10 e interferón alfa (Hiroshi Okamoto, 2010).

Todos estos elementos fisiopatológicos ocasionan lesión directa de la corteza prefrontal, demostrado por resonancia magnética y estudios de metabolismo cerebral (Pilar Toledano, 2013; E. KOZORA, 2016). Estas alteraciones se expresan en las manifestaciones clínicas, algunas son muy graves inicialmente que requieren tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos y otros que ameritan tratamiento especializado y ocasionan deficiencias en la vida diaria del paciente incurriendo en gastos para los sistemas de salud y los pacientes, así como inhabilitando al mismo para el adecuado desarrollo de su vida cotidiana y laboral (Kashif Jafri, Sarah Patterson & Cristina Lanata, 2017). De todas las manifestaciones neuropsiquiátricas las alteraciones de memoria son las más frecuentes y normalmente no son identificadas por lo que no se da una adecuada rehabilitación ni tratamiento oportuno, siendo esto un factor negativo para la evolución de estos pacientes (TRACY Y. ZHU, 2009). La importancia del diagnóstico de estas afecciones radica en la repercusión social y funcional de estos pacientes.

ANTECEDENTES

En un estudio realizado por Dr. D'Amico y el grupo de estudio de LEG de la sociedad argentina de Reumatología (GESAR LES) se evaluó a pacientes con LEG entre 15 y 55 años, estos diagnosticados según los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1997, se estudiaron 86 pacientes con LEG a los que se aplicó prueba minimal, el Inventario de Síntomas Cognitivos (CSI). El 90% de origen caucásico, 8 % mestizos y 1% amerindio. En nivel educacional, el 82 % alcanzó el nivel secundario. La Frecuencia de deterioro cognitivo fue del 65% de la muestra, los dominios afectados son: memoria 45%, funciones ejecutivas 30%, atención 29%, lenguaje 4,6% (M.A. D'Amico, J.D Romero, G. Rodriguez & F.Zazatti, 2015).

En un estudio realizado por Fulvia Ceccarelli, en la Universidad Médica de Roma, publicado en mayo de 2018, en el cual se estudiaron 43 pacientes a los que se les aplicó escalas para evaluar la disfunción fronto-subcortical, los hallazgos se correlacionaron con los estudios de laboratorio, se encontró una prevalencia de 33% de deterioro cognitivo, siendo las más significativas alteraciones de la memoria, funciones ejecutivas y razonamiento abstracto, la disfunción fronto-temporal se asoció a dislipidemias (Fulvia Ceccarelli, Carlo Perricone, Carmelo Pirone, 2016).

En un estudio realizado en Pakistán por el Dr. Bilal Azzem Butt, el cual tenía el objetivo de determinar la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con LEG, con un total de 43 pacientes, desde 2012 hasta junio 2016, a los que se le aplicó el cuestionario MOCA

(Evaluación Cognitiva de Montreal). La incidencia de deterioro cognitivo identificado por el cuestionario fue de 65% (Bilal Azeem Butt, 2017).

En un estudio realizado por Dr. Guido Dorman, publicado en 2017 por la revista Medicina-Buenos Aires, el objetivo fue analizar la asociación sobre la disfunción cognitiva y la actividad y daño de la enfermedad sistémica. Se evaluó la actividad con el índice de SLEDAI y el índice de daño acumulado con el índice de SLICC (Clínicas de colaboración internacional de Lupus sistémico). Mediante pruebas neuropsicológicas se evaluó la presencia de síntomas cognitivos, función global, memoria verbal y visual, viso-construcción. En este estudio se demostró que la actividad y el daño acumulado de la enfermedad sistémica se asoció con una mayor disfunción en diferentes dominios cognitivos, lo que sugiere que la presencia de múltiples factores y mecanismos fisiopatológicos aun no bien explicados, están implicados en las alteraciones neurocognitivas en pacientes con LEG (Guido Dormam,2017).

En estudio realizado en la universidad de Toronto, realizado por Dra. Stephanie G. Nantes y colaboradores, con el objetivo de determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con LEG, se estudió un total de 98 pacientes a los que se les aplicó el cuestionario MoCA y el Minimental test, en el estudio se demostró que el MoCA tiene una sensibilidad de 73% y especificidad de 63%, a diferencia de Minimental Test el cual demostró una sensibilidad de 27% y una especificidad de 94% (Stephanie G. Nantes, J. S. 2017).

En un estudio en el Hospital Federal de Rio De Janeiro por la Dra. Nicolle Zimmermann y colaboradores en 2015, se investigó los volúmenes cerebrales de 40 pacientes con deficiencias cognitivas evaluados con cuestionario Moca, Minimental y resonancia magnética. Se demostró que los pacientes con deterioro cognitivo tenían reducción de la estructura de lóbulo temporal (Nicolle Zimmermann, Diogo Goulart Corrêa, 2015).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La importancia de realizar este estudio es identificar las alteraciones cognitivas en pacientes con LEG, evidenciar la relación entre la actividad de Lupus Eritematoso Generalizado y la aparición de los trastornos cognitivos, así como identificar los factores asociados que incrementan el riesgo para estos. Esto representará para los clínicos una referencia para guiar el abordaje de estos pacientes y la temprana detención de los trastornos cognitivos.

PROBLEMA

¿Cuáles son las alteraciones cognitivas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado atendidos en el Hospital “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” en el periodo Noviembre- Diciembre 2018?

HIPÓTESIS

La actividad lúpica está estrechamente relacionada con la presencia del deterioro de las funciones cognitivas.

OBJETIVO GENERAL

Conocer si existen alteraciones cognitivas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir características de la población estudiada.
2. Identificar alteraciones cognitivas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.
3. Describir la frecuencia del deterioro cognitivo en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.
4. Determinar si existe asociación entre la actividad de Lupus Eritematoso Generalizado con la presencia de deterioro cognitivo.

MARCO TEÓRICO

Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad inmune, multisistémica que afecta de formas variadas el Sistema Nervioso, como resultado del proceso inflamatorio del neuroeje (meningoencefalitis, cerebritis, mielitis), por vasculitis o vasculopatía (enfermedad vascular, trombosis venosa y disección) o enfermedad estructural mixta (cefalea, alteraciones de movimiento, estado confusional agudo, ansiedad, depresión, disfunción cognitiva y psicosis). Además puede afectar el sistema nervioso periférico (neuritis, miopatía inflamatoria) (Elliot L. Dimberg, 2017). El Colegio Americano de Reumatología (ACR) establece 19 síndromes desde 1999, 12 del sistema nervioso central y 7 del sistema nervioso periférico (Huerta PT, Gibson E.L, Rey C & Huerta T.C, 2015; Kashif Jafri, 2017).

El diagnóstico de LEG se realiza según criterios de ACR (Colegio Americano de Reumatología) 2012, y SLICC (Colaboradores Clínicos Internacionales de Lupus Sistémico) clasificación 2012, en ambos se incluye criterios clínicos, exámenes de laboratorio y estudios inmunológicos. Según el ACR, se necesita 3 criterios para realizar el diagnóstico de LEG (Larissa Lisnevskaja, Grainne Murphy & David Isenberg, 2014). En los criterios SLICC son 17, y su aplicación resulta en menos errores de clasificación de la enfermedad, han demostrado mayor sensibilidad que los criterios ACR aunque con especificidad equivalente que los antes mencionados (Huerta PT, Gibson E.L, Rey C & Huerta T.C, 2015).

La naturaleza de la enfermedad se caracteriza por brotes y remisiones que deben ser tratados oportunamente para evitar el daño progresivo y la muerte. Es de fundamental

importancia establecer la severidad de la crisis conocida como “índice de actividad”, esto guiará las pautas de tratamiento (Martha Miniño, 2008). Para definir la actividad de la enfermedad esta validado la escala de SLEDAI-2K, en 1988 un grupo de investigadores británicos publicó el British Lupus Isles Assessment Group Index, 1989 se realizó el Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), el cual determina con un mes previo el grado de afectación (Liang MH, Socher & Larson MG, 1989). En 1992 se desarrolla el Índice de actividad Lúpica (LAI) en la Universidad Johns Hopkins de San Francisco, California (Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T & Isenberg DA, 2003). En ese mismo año Bombardier presenta el índice de actividad lúpica (SLEDAI) que a diferencia del resto permitía realizar una valoración rápida de síntomas y signos al menos 10 días antes (Chang E, Abrahamowicz M, Ferland D & Fortin PR, 2002).

Este índice de actividad lúpica (SLEDAI) experimentó modificaciones: MEX-SLEDAI y SELENA SLEDAI, el primero creado por mexicanos y diseñado para países en vías de desarrollo con variaciones en los valores de referencia y el segundo diseñado para mujeres y cohorte con terapia estrogénica. En el año 2000 Gladman y colaboradores realizaron una modificación al SLEDAI el cual se denominó SLEDAI- 2K (anexo 1), siendo calificado como acertado para evaluar la actividad lúpica aunque tiene como desventaja que no se realiza diferencias de puntuación en los valores hematológicos. Este instrumento es una serie de variables que incluye diversos sistemas (sistema nervioso central, periférico, sistema cardiovascular, renal, esquelético, hematológico), aplicable a cualquier edad y estableciendo actividad leve con una puntuación baja (2 a 4 puntos), moderada (4 a 8 puntos) y actividad grave o severa igual o mayor a 8 puntos (Uribe AG, Vila LM, McGwin G & Sanchez ML, 2004).

Algunos estudios han demostrado que la incidencia de LEG es aproximadamente 10 por cada 100, 000 individuos, con tendencia al incremento. A su vez las manifestaciones neuropsiquiátricas se han visto en el 60% de la población afectada (Hahn BH, 2018). Esta estadística se eleva hasta 80% cuando la enfermedad tiene más de 10 años de evolución (Fulvia Ceccarelli, Carlo Perricone, Carmelo Pirone, 2016).

El índice de daño acumulado es la relación que se ha establecido con por la actividad de la enfermedad durante un tiempo determinado, se ha unificado una escala (SLICC/ACR) para definir el daño ocasionado por LEG, el mismo fue desarrollado en 1996 con el objetivo de determinar y evidenciar numéricamente los daños ocasionados por la enfermedad en los diferentes órganos, la escala incluye lesión ocular, alteraciones neuropsiquiátricas, renal, pulmonar, cardiovascular, sistema vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, en piel, sistema endocrino, sistema gonadal y enfermedad maligna asociada. Hay estudios que ha demostrado que el 25% de los pacientes que tienen más de 10 años de enfermedad obtienen puntuación más alta de índice de daño, y más del 60 % en los que tenían 20 años o más, evidenciando así la estrecha relación en el daño multiorgánico y la actividad de la enfermedad. (Wan Syamimee Wan Ghazali, Saidatul Manera Mohd Daud Nurashikin Mohammad, & Kah Keng Wong, 2018).

En la fisiopatología de LEG neuropsiquiátrico se han demostrado múltiples mecanismos, en estudios post mortem de estos pacientes se han encontrado los siguientes hallazgos: microangiopatía no inflamatoria en asociación a microinfartos en encéfalo, hiperplasia glial y pérdida difusa neuronal y axonal. El sistema inmunológico innato y adaptativo se ha implicado en la aparición de LEG neuropsiquiátrico, lo que lleva a la vía final de la

microangiopatía y la pérdida neuronal y axonal (Sibbitt WL Jr, Brooks WM & Kornfeld M, 2010).

En las alteraciones más estudiadas, está la producción de autoanticuerpos y la disfunción de la barrera hematoencefálica. Se conoce que existe un total de 180 anticuerpos en el LEG, en torrente sanguíneo, 10 de estos son estudiados de forma rutinaria en la práctica clínica, se cree que el cerebro está protegido de estos por la barrera hematoencefálica, sin embargo existe la disfunción de la misma y permitir el daño directo por los anticuerpos a la masa encefálica. Este proceso incluye tres pasos: 1. Producción de anticuerpos antineurales por la periferia, 2. Alteración de la barrera hematoencefálica (relacionada o no con la enfermedad) y 3. Daño neuronal mediado por anticuerpos (Stock AD, Wen J & Putterman C, 2013). Existen factores que pueden alterar la capacidad de protección de la barrera hematoencefálica, estos son: sepsis, infecciones bacterianas, estrés, traumas, isquemia cerebral y algunos químicos agonistas específicos de los receptores endoteliales como cafeína, nicotina y cocaína (Brimberg L, Mader S, Fujieda Y, et al, 2015). En estudios con roedores han demostrado que tras la estimulación de la del sistema inmune por un polisacárido bacteriano se han encontrado grandes cantidades de Inmunoglobulina G (IgG) en hipotálamo, lo que puede pasar con anticuerpos antineuronales los más importantes son anti-ADN y anticuerpos anti-N-metil D del receptor de aspartato, anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos p antiribosómicos (Kowal C, Degiorgio LA & Lee JY, 2006).

Algunos estudios han estudiado los mecanismos implicados en la disfunción cognitiva de pacientes con LEG, se ha postulado la actividad de autoanticuerpos y la isquemia cerebral (Martha Miniño, 2008). Además hay factores asociados como, características clínicas de la enfermedad como duración de la misma, actividad, uso de medicamentos y la actividad inmune (citoquinas pro inflamatorias) (Hanly JG, Omisade A & Fisk JD, 2013). En la actividad inmune se hace referencia a el conjunto de los anticuerpos anti-DNA que reacciona de forma cruzada con secuencias específicas presentes en dominio de unión ligando de los receptores NR2 específicamente NR2a y NR2b, los receptores NR2 tienen un subtipo N-methyl-D-aspartato (NMDA) al que se une el glutamato y tiene efectos excitatorio (Prabu VNN, Rajasekhar L, Shanmukhi, Suvarna A, Agrawal S & Narsimulu G, 2010; Hanly JG, Omisade A & Fisk JD, 2013). Estos receptores están en alta concentración en hipocampo con una consiguiente afección en aprendizaje y memoria (Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S & Ceccarelli F, 2012). Otros anticuerpos de importancia en la patogénesis de la disfunción cognitiva en paciente con LEG son anticuerpos anticardiolipina (ACL), anticuerpos antineuronas, anticuerpos anti células endoteliales (AECAs) y anti Nedd5 C (El-Shafey AM, Abd-El-Geleel SM, Soliman ES, 2012; Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko & HNishimura K, 2011). Se ha demostrado que en paciente con LEG y síndromes neuropsiquiátricos hay mayores niveles de metaloproteinasa- 9 (MMP-5) en suero y en líquido cerebro espinal (Appenzeller S, 2011). El anticuerpo anti DNA de doble cadena es el más específico en LEG y se ha demostrado que este se une a otro anticuerpo anti N metil D aspartato (NMDA) y forma un complejo (anti-ADN / NMDA) este se une de forma selectiva al receptor del NMDA esto permite la entrada desmedida de calcio a la célula con sobre

estimulación y muerte celular de la neurona, estableciendo así la vía para la pérdida neuronal y sus manifestaciones clínicas. (Arinuma Y, Yanagida T & Hirohata S, 2008).

Los anticuerpos anti-ribosomal-P se han asociado en las manifestaciones del LEG neuropsiquiátrico, como la depresión y la pérdida de memoria, inicialmente se identificaron como vinculantes a manifestaciones del SNC del LEG a las regiones C-terminales de 3 proteínas P ribosómicas, sin embargo, estos anticuerpos también reaccionan de forma cruzada con una proteína de membrana plasmática de función desconocida llamada antígeno P de superficie neuronal, que se expresa exclusivamente en neurona (Katzav A, Solodееv I & Brodsky O, 2007). La transferencia pasiva de anticuerpos anti-P humanos indujo un comportamiento similar a la depresión y deterioro de la memoria en ratones. Los estudios in vitro e in vivo han revelado que los anticuerpos anti-P inducen la muerte neuronal a través de una vía glutámicamente excitadora mediada por Antígeno P de superficie neuronal, involucrando el receptor NMDA (. Matus S, Burgos PV, Bravo & Zehnder M, 2007)

Los anticuerpos antifosfolípidos se ha asociado a lesiones focales como apoplejía, convulsiones y mielitis transversa, Se piensa que contribuyen a la patogénesis debido a sus propiedades pro tromboticas, lo que resulta en vasculopatía y microangiopatía y conduce a isquemia y muerte de células neuronales (J. G. Hanly, M. B. Urowitz, & F. Siannis, 2015)

Una de las características de Lupus eritematoso generalizado es el polimorfismo genético, específicamente el gen del canal 6 canónico (TRPC6) del receptor transitorio, en un estudio realizado por Giuseppe A. Ramirez y colaboradores, funcionalmente

caracterizaron los efectos de TRPC6 en células mononucleares de sangre periférica de 18 pacientes con LEG y 8 controles sanos con un genotipo conocido. TRPC6 influyó en las corrientes de calcio, las tasas de apoptosis y la secreción de citoquinas en una enfermedad y genotipo dependiente manera. Es probable que el polimorfismo influya en la función celular, lo que posiblemente explica parte de la heterogeneidad de los pacientes con LES en términos de afectación tisular (específicamente para el desarrollo preferencial de manifestaciones neuropsiquiátricas) y posiblemente de otras características, incluida la respuesta al tratamiento (Giuseppe A. Ramirez, Lavinia A. Coletto, Enrica P. Bozzolo, Lorena Citterio, 2018).

Los eventos antes mencionados, tiene como efecto común la pérdida de la cantidad neuronal así como disminución del volumen cerebral y la disfunción de áreas específicas como la fronto temporal, siendo la volumetría por resonancia magnética el estudio ideal para evaluar las alteraciones anatómicas en estos pacientes. Al existir disminución del volumen y alteraciones del metabolismo cerebral se manifiesta las alteraciones cognitivas, mientras más actividad, mayor tiempo de evolución, mayor alteraciones estructurales a nivel de SNC y mayor expresión de los síntomas neuropsiquiátricos (Shuang Liu, Yuqi Cheng, Yueyin Zhao & Hongjun Yu, 2018). Se ha demostrado que los pacientes con LEG, a los que se le ha realizado Resonancia Magnética funcional de encéfalo, incluso sin síntomas neuropsiquiátricos clínicamente manifiestos, tienen actividades cerebrales secuenciales anormales que involucraban los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala, lo que indicaba un compromiso cortico-basal circuito ganglio-talámico-cortical e hipocampo, estos resultados se traducen en un potencial compromiso

en la inhibición de la respuesta y el aprendizaje activo (Tao Ren, Roger Chun-Man Ho, & Anselm Mak 2012).

El uso de esteroides es un factor importante en la aparición de lupus neuropsiquiátrico, se ha demostrado que está en relación con la depresión y la psicosis (Jeltsch-David H & Muller S, 2014). Esto representa un reto para el clínico, diferenciar si los síntomas son por actividad lúpica o por el uso de esteroides. El mecanismo por el cual aparecen síntomas neuropsiquiátricos posterior al uso de esteroides aún no es bien conocido, se ha planteado que asociación entre niveles elevados de corticosteroides y la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, por regulación por la disminución de receptores glucocorticoides conduce a la elevación de las citoquinas inflamatorias y alteran los niveles de ciertos neurotransmisores, producción insuficiente de otras hormonas esteroideas, efectos metabólicos locales, y daño celular irreversible (Yuka Shimizu, Shinsuke Yasuda & Yuki Kako, 2016)

Tipos de alteración cognitiva:

1. **Déficit de atención:** la atención es un proceso intensivo en el cual la información a procesar es seleccionada, implica una participación sostenida, dividida y selectiva. La prevalencia de inatención en pacientes con LEG afecta alrededor del 20%, como factores de riesgo para incrementar el riesgo de inatención son: la participación cerebral y un alto nivel de ansiedad. La inatención se asocia con disminución del área prefrontal (Puri B & Hall A, 2014).

2. **Funcionamiento ejecutivo:** La función ejecutiva implica toma de decisiones, flexibilidad cognitiva, pensamiento abstracto, juicio y secuenciación (Leslie B & Crowe S, 2018).
3. **Memoria:** la memoria comprende codificación, registro, almacenamiento y recuperación de información. Los pacientes con LEG presentan déficit de memoria inmediata y tardía (Monastero R, Bettini P & Del Zotto E, 2001; Shucard JL, Lee WH & Safford AS, 2011).
4. **Procesamiento visuoespacial:** incluye Cinco dominios del funcionamiento neuropsicológico: memoria de memoria visuoespacial, memoria de reconocimiento visuoespacial, Sesgo de respuesta, velocidad de procesamiento y capacidad constructiva visuoespacial los pacientes con LEG y síndrome neuropsiquiátricos demostraron un rendimiento de la memoria visuoespacial a corto plazo más pobre que los pacientes con LES sin implicación del SNC (Glanz BI, Slonim D & Urowitz MB, 1997).

El diagnóstico de los trastornos neuropsiquiátricos en el LEG, debe hacerse igual que en el paciente que no tienen esta condición, se debe hacer una adecuada historia clínica y un exhaustivo examen físico. Además es importante el uso de los instrumentos de evolución cognitiva, posterior a esto la realización de exámenes generales para descartar otras alteraciones concomitantes. Se debe realizar anticuerpos en sangre, en líquido cefalorraquídeo y estudios de resonancia magnética con volumetría y metabolismo cerebral en caso de los pacientes que lo ameriten. El abordaje diagnóstico se debe hacer de acuerdo a los síntomas y signos que el paciente presente (Kashif Jafri, 2017).

Los síntomas y los signos de la disfunción cognitiva, habitualmente, son subestimados. Acorde con recomendaciones internacionales, la evaluación breve del estado mental se considera el primer paso en el proceso de detección temprana de deterioro cognitivo, con instrumentos como el test minimental –Mini Mental State Examination (MMSE Anexo 2) y el test de evaluación cognitiva de Montreal –Montreal Cognitive Assessment (MoCA Anexo 3) (C. Loureiro, C. García, L. Adana & T. Yacelga, 2018).

El examen mini mental evalúa la orientación temporal (máximo 5 puntos), orientación espacial (máximo 5 puntos), fijación del recuerdo inmediato (máximo 3 puntos), atención y cálculo (5 puntos), recuerdo diferido (3 puntos) y lenguaje (9 puntos). Con una puntuación máxima de 30 puntos y un punto de corte de 25, por debajo de este número se considera alterado (C M Kipps & J R Hodges, 2005).

El MoCA evalúa esfera visuoespacial o ejecutiva (puntuación máxima de 5 puntos), identificación (3 puntos), Atención (5 puntos), lenguaje (3 puntos), abstracción (2 puntos), recuerdo diferido (5 puntos), orientación. Como puntuación máxima es de 30 puntos, y un rango de normalidad los que están entre 26-30 y alterado los que están por debajo de este (Folstein MF & Folstein SE, 1975).

Se ha demostrado que la sensibilidad del Mini-mental es desde 18 % hasta un 90% y la especificidad es de 100%, sin embargo la sensibilidad y especificidad de MoCA es de 78% y 87% respectivamente. Por lo anterior, la aplicación de ambos instrumentos incrementa la probabilidad de diagnosticar las alteraciones cognitivas (Xu G, Meyer JS & Thornby, 2002).

En los trastornos neuropsiquiátricos, también están descritos la depresión y la ansiedad, los pacientes con LEG tienen mayor incidencia de depresión que la población general, la incidencia de pacientes con LEG va desde 17-75% (L Palagini, 2013). Este síndrome puede ser independiente de la enfermedad, no obstante, se ha demostrado que pacientes con depresión y ansiedad presentan alteración en microvasos y se ha asociado a periodos de mayor actividad lúpica. A su vez se ha demostrado que los trastornos depresivos pueden ocasionar puntuaciones bajas en los instrumentos de evaluación cognitiva, de ahí la importancia de realizar examen de depresión y ansiedad como el test de Hamilton para los pacientes que presentan alteraciones cognitivas, esto podrá nos ayudara a diferenciar si los trastornos cognitivos no están asociados a depresión y si hay una puntuación elevada en el examen, iniciar tratamiento oportuno (Zimmerman, 2005; Hania Shakeri, Farid Arman, Monir Hossieni, Hamid Reza Omrani, 2015). Se ha demostrado que reduciendo los niveles de depresión hay mejoría de la puntuación en los exámenes de evaluación cognitiva (Evan Exel, 2013).

La importancia del diagnóstico temprano de las alteraciones cognitivas en pacientes con LEG deriva de la necesidad de intervención terapéutica de estos pacientes, Por lo que se ha establecido un sistema conocido como clasificación de funcionamiento, discapacidad y salud, con el que se evalúa de forma integral y temprana, con este sistema se evalúa cada uno de los órganos y se establece la estrategia a seguir, ya sea intervención farmacológica o rehabilitación de las esferas afectadas (Yong Jae Ko, MD, Yang Gyun Lee & Ji Woong Park, 2016).

El tratamiento dependerá del grado de afectación cognitiva y el dominio afectado. A su vez las estrategias de tratamiento estarán indicadas de acuerdo al grado de actividad de

la enfermedad, siendo el elemento fundamental del tratamiento el control del LEG, esto incluirá tratamiento inmunosupresor y rehabilitación cognitiva según el paciente necesite (Shaye Kivity, Nancy Agmon-Levin¹, Gisele Zandman-Goddard, Joab Chapman, 2015).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio **analítico, observacional, longitudinal de tipo cohorte retrospectiva**, en el periodo que va de 15 de noviembre de 2018 al 15 de diciembre de 2018.

El universo fueron todos los pacientes que acudieron a la consulta de Reumatología del Hospital Docente Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, se les explicó las características del estudio y se les solicitó participar en el mismo. La encuesta fue llenada en un consultorio de consulta externa, así como los exámenes neurológicos. Se obtuvo un universo de 268 pacientes, de estos 22 pacientes no quisieron formar parte del estudio, de los 246 restantes, se excluyó 199 pacientes por presentar al criterio de exclusión; 18 habían presentado algún tipo de neuroinfección en el último año, 16 presentaban algún síndrome neuropsiquiátrico (psicosis, mielitis transversa y cefalea secundaria), 4 habían presentado enfermedad vascular cerebral isquémica, 7 episodios convulsivos, 58 infecciones activas (Infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias y de tejidos blandos), 4 usaban psicofármacos, 3 analfabetismo y 89 dosis altas de esteroides por diferentes causas (nefritis lúpica, actividad articular, actividad hematológica y actividad pulmonar).

La muestra fue constituida por el grupo de pacientes que cumplían criterio de inclusión, que correspondía a 47 pacientes.

1. **Criterios de inclusión:** 1. Pacientes con diagnóstico de LEG (según el colegio americano de Reumatología o los criterios SLICC).

2. **Criterios de exclusión:** 1. Dosis de prednisona mayor a 0.5 mg/kg o su equivalente, 2. Antecedentes de psicosis lúpica, 3. Antecedentes de neuroinfección en el último año, 4. Diagnóstico de retraso psicomotor, 5. Diagnóstico de demencia, 6. Antecedentes de enfermedad vascular cerebral, 7. Uso de psicofármacos, 8. Estados depresivos ansiosos, 9. Analfabetismo 10. Proceso infeccioso activo 11. No aceptar participar en el estudio.

Se aplicó encuesta (anexo 1) a todos los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado según los criterios de ACR (Colegio Americano de Reumatología) 2012, y SLICC (colaboradores clínicos internacionales de Lupus Sistémico) clasificación 2012. Posteriormente se efectuó un muestreo no probabilístico aplicando los criterios de inclusión y exclusión a todos los pacientes. Posteriormente se les aplicó el examen Minimental (Anexo 2) y MoCA (Anexo 3). Tomando en cuenta que los valores de referencia para cada uno de los instrumentos son: Minimental es normal con una puntuación de 25 a 30 y el MoCA se considera normal de 26 a 30 puntos. Además se aplicó la escala de Hamilton para depresión, el mismo define el estado de depresión según la puntuación establecida: Igual o inferior a 6 puntos: ausencia de trastorno, entre 7 y 17 puntos: depresión leve, de 18 a 24 puntos: depresión moderada, mayor de 25 puntos: depresión grave (Anexo 4), la escala de depresión se aplica el alto grado de asociación de deterioro cognitivo con depresión y así evitar sesgos.

A todos los pacientes se les aplicó el índice de actividad Lúpica, SLEDAI-2K, estableciendo valores de referencia de la siguiente manera: Actividad leve: menor de 4, actividad Moderada: de 4 a 8 puntos y actividad grave mayor de 8. En nuestro estudio

se excluye todos los pacientes con actividad grave, siendo estos los que otorgan mayor puntuación.

Variables estudiadas: Sexo, edad, escolaridad, estado civil, ocupación, procedencia, hábitos tóxicos, tiempo de evolución de la enfermedad, edad de inicio, edad al diagnóstico, síntomas, tratamiento corticoide, terapia Inmunosupresora, adherencia al tratamiento. La adherencia terapéutica se terapéutica fue evaluada con la escala de Morisky, la misma establece que una puntuación de 0-2 puntos representa buena adherencia, 2-4 adherencia moderada y mayor de 4 no adherente (Anexo 5).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Esta información fue se consolidó mediante una base de datos realizada en Excel 2013 y se realizó análisis estadístico con programa SPSS versión 20. Se tomó como valor de $P < 0.05$ estadísticamente significativo.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas en medidas de tendencia central.

Al evaluar los pacientes que presentaban deterioro cognitivo y grados de actividad lúpica, se estableció mediante prueba de X^2 aquellas variables que mostraban diferencias significativas y posteriormente se estableció el riesgo de las mismas (RR con intervalo de confianza de 95%). Los resultados se expresan en tablas y gráficos.

RESULTADOS

Las características demográficas de la población estudiada se demuestra en la tabla 1, con un total de 47 pacientes, tiene predominio el sexo femenino con 45 pacientes para un 95.7% y 2 de sexo masculino que corresponde a 4.3 %. La edad se presentó desde 17 años hasta 59. Con 31 pacientes casados y 16 solteros, para un 66 % y 34 % respectivamente. La raza de predominio blanco, 41 que representa 87.2% y raza negra 6, que representa 12.8%. Con procedencia predominio Managua y León con 10 pacientes para cada lugar representando un 21.3%, Rivas 7, para un 14.9%, Chontales, Estelí, Chinandega, Masaya y Matagalpa con 3 pacientes para un 6.4% y Nueva Segovia, RAAN, Rio San Juan 1 paciente para 2.1%. La escolaridad es de predominio secundaria 23 pacientes con 48.9%, seguida de nivel Universitario con 18 pacientes para 38.3% y nivel primario 6 para 12.8%. La profesión predominante es de ama de casa con 22 para un 46.8%, comerciante 8 para 17%, Estudiante 6 para un 12.8%, desempleados 5 para 10.6%, maestra 3 para 6.4%, oficinistas 2 representa un 4.3 % y 1 agricultor que representa un 2.1%.

En la tabla 2 se representa los factores asociados, consumidores de tabaco 11 para 23.4%, consumidores de licor 2 para un 4.3%, con edad de inicio de predominio de 20-24 años 28 pacientes para 59.6% (Gráfico 1) , 15-19 años 12 pacientes para un 25.5%, 25-29 años 6 pacientes para 12.7%, más de 30 años 1 paciente para 2.1 %. Con tiempo de evolución 11-15 años 11 pacientes para un 23.5%.

En la tabla 3 se observa las características clínicas, con mayor frecuencia se observó artritis 33 pacientes para 70%, anemia 25 pacientes para un 56.2%, efusión serosa, úlceras orales 22 pacientes para 46.8%, leucopenia se presentó en 20 pacientes que representa 42.6%, eritema, rash malar, nefropatía y trombocitopenia 12 pacientes para un 26%. Las pruebas inmunológicas se les realizó solamente a 6 pacientes, los 6 tenían positivo el anti DNA que corresponde 12.8% de la población total en estudio, antismith 5 que representa 19.6%, y Antifosfolípidos 1 paciente para 2.1 %. Se estimó la actividad según SLEDAI-2k en el cual 31 tenían actividad leve y 16 actividad moderada.

En la tabla Número 4 se representa el tratamiento que tenían los pacientes en estudio y la adherencia al mismo. Prednisona 33 pacientes que corresponde un 68%, calcio 42 pacientes 87.5%, ácido fólico 39 pacientes que representa 81.3%, deflazacort 3 pacientes 6.3%. Se observó 33 pacientes eran adherentes a tratamiento para un 70.2% y 14 pacientes no adherentes para un 29.8%.

Se encontró que el examen de MoCA está alterado en 16 pacientes, 3 (18.8%) de estos con actividad lúpica Leve y 13 (81.3%) con actividad lúpica moderada, con un riesgo de 40.4 con un intervalo de confianza de 95%. En el MoCA los dominios afectados fueron Memoria 15 que corresponde 48.4% con actividad leve y 15 con actividad moderada con riesgo de 8.5 con intervalo de confianza de 95%. La atención se vio afectada en 16 pacientes, 4 (12.9%) con actividad leve y 12 (75%) actividad moderada, con riesgo de 20.2 con intervalo de confianza de 95%.

Se observó que el examen de Minimental está alterado en 14 pacientes, 3 (9.7%) con actividad leve y 11 (68.8%) con actividad moderada con riesgo 20.5 con intervalo de confianza de 95%. Los dominios afectados son Fijación del recuerdo con 11 pacientes,

2 (9.5%) con actividad leve y 9 (43.8%) con actividad moderada, con riesgo de 18.6 con intervalo de confianza de 95%. Recuerdo diferido se vio afectado en 11 pacientes, 2 (6.5%) con actividad lúpica leve y 9 (56.3%) con actividad lúpica moderada, con riesgo de 18.6 con intervalo de confianza de 95%. Cálculo, se afectó en 27 pacientes, 16 (51.6%) con actividad leve y 11 pacientes 68.8% con actividad moderada, con riesgo 2,06 con intervalo de confianza de 95%.

En la tabla 7 se observa que de 16 pacientes que tenían MoCA afectado, 13 (81.3%) tenían más de 10 años de evolución, 3 (18.3%) tenían menos de 10 años con riesgo de 7.87 con intervalo de confianza de 95%. De 16 pacientes con minimal afectado, 13 pacientes (78.6%) tenían más de 10 años y 1 (6.3 %) tenían menos de 10 años con riesgo de 5.6 con intervalo de confianza de 95%.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La población estudiada fue en su mayoría de sexo femenino, raza blanca y los rangos de edades entre 20 y 30 años, este dato se corresponde con literatura internacional, esto tomando en cuenta que el inicio de los síntomas está asociado al incremento de algunas hormonas femeninas como estrógenos (M.A. D'Amico, J.D Romero, G. Rodriguez & F.Zazatti, 2015; Bilal Azeem Butt, Sumaira Farman & Saira Elaine Anwer Khan, 2017).

En la procedencia, observamos que el 21.3% corresponde a los departamentos de Managua y León, aunque el Hospital donde se realizó el estudio es de referencia nacional, consideramos que la mayor parte de los pacientes son de estas regiones por la cercanía, aunque hay estudios que demuestran que las personas de áreas urbanas, están más propensas a desarrollar alteraciones cognitivas, estando estrechamente relacionada con el estrés psíquico y la depresión mantenida (Ziad S. Nasreddine, 2005).

La escolaridad, fue predominantemente de secundaria, la mayoría de ocupación ama de casa. Aunque no se establecieron diferencias en cuanto a deterioro cognitivo. Independientemente del grado de actividad lúpica, algunos autores como Cicconetti et al, plantean que los pacientes de menor escolaridad y con falta de entrenamiento intelectual, son más propensos a sufrir alteraciones cognitivas en el dominio de memoria (Cicconetti P, Riolo N, Priami C, Tafaro L & Ettore E, 2004).

En los factores asociados la cantidad de pacientes que consumían alcohol y tabaco fue mínima, aunque de manera general autores como Muhammad Amin Shaik , establece

como factor de riesgo para trastornos cognitivos el tabaquismo y alcoholismo (Muhammad Amin Shaik BP, 2015) , nosotros no lo asociamos con relación causal con nuestros resultados por la baja frecuencia.

La edad de inicio de los síntomas y la edad de diagnóstico osciló entre los 21 y 26 años, lo que coincide con las estadísticas internacionales de LEG (Daniel J. Wallace,2012) sin embargo, se observó que la mayoría de la población en promedio tenían más de 10 años de evolución. En nuestro estudio se logra establecer una asociación de deterioro cognitivo cuando se tiene más tiempo de evolución de LEG independiente del grado de actividad.

De forma general los pacientes presentaban una o más manifestaciones clínicas, en su mayoría presentaron artritis, efusión serosa y Ulceras orales. Teresa Aberle, encontró artritis, seguido de leucopenia y rash (Teresa Aberle, Rebecka L Bourn, Hua Chen &Virginia C Roberts, 2017) . Comprender las diferencias de estos hallazgos escapa a la naturaleza de nuestro estudio.

Solamente un cuarto de nuestros pacientes tenían pruebas inmunológicas diagnósticas, considerando las dificultades para poder efectuarse estos exámenes en nuestro medio, siendo la clínica la herramienta principal del diagnóstico, considerando las directrices del ACR Y SLICC.

En la escala de actividad de la enfermedad, el 31 % tenían actividad leve, esto considerando que la puntuación mayor de esta escala es otorgada por afectaciones mayores a nivel de sistema nervioso central (Uribe AG, Vila LM, McGwin G & Sanchez

ML, 2004), las mismas que fueron excluidas del estudio para evitar sesgos, considerando que estas pueden ser causa de deterioro cognitivo (Elliot L. Dimberg, 2017).

En cuanto al tratamiento la mayoría de pacientes tenían esteroides, sin embargo con dosis menores a 0,5 mg/kg de peso, esto para reducir el riesgo de encefalopatía por esteroides que se ha visto asociada a altas dosis de este fármaco (Jingru Tian, Yien Luo, Haijing Wu, Hai Long, Ming Zhao & Qianjin Lu, 2018) . La adherencia al tratamiento fue muy buena en la mayoría de los casos, por lo que concluimos que el deterioro cognitivo no está relacionado con a la administración de fármacos modificadores de la enfermedad.

El deterioro cognitivo tiene espectro amplio que va desde dificultades en la comprensión y memoria, no todos los instrumentos pueden detectar todas las esferas del mismo. En el estudio se emplearon 2 instrumentos para trata de abarcar los aspectos más relevante de forma global se encontró deterioro en 61.7 %, siendo la memoria, la atención y el cálculo los elementos afectados, estos datos coinciden con estudios realizados por M.A. D'Amico, encontrando afectado memoria, funciones ejecutivas seguido de atención (M.A. D'Amico, J.D Romero, G. Rodriguez & F.Zazatti, 2015). Los resultados obtenidos son contrarios a los publicados por Aliyeh en un estudio realizado en Tehran, con 54 pacientes quienes presentaron mayor alteración en los dominios orientación y lenguaje (Mahdavi Adeli A, Haghghi A & Malakouti SK, 2016).

Los pacientes con mayor actividad lúpica presentaron mayor deterioro cognitivo, lo que nos permite establecer una relación proporcional actividad lúpica y alteraciones cognitivas, estos datos coinciden con otros estudios donde demostraron que los pacientes con mayor actividad de LEG presentaban mayores alteraciones cognitivas en

general (M.A. D'Amico, J.D. Romero, G. Rodriguez & F. Zazatti, 2015; GUIDO DORMAN, 2017).

En el estudio se puede observar que la mayoría de pacientes que tienen los instrumentos de evaluación neurológica positivos, son los que tienen más de 10 años de evolución, se corresponde con datos presentados por Fulvia Ceccarelli, en un artículo publicado en el 2018, donde se demostró que los pacientes con más de 10 años de evolución presentaban mayor disfunción del área fronto-subcortical (Fulvia Ceccarelli, Carlo Perricone, Carmelo Pirone, 2016). Y en un estudio publicado por GUIDO DORMAN se demostró que la actividad y el daño acumulado de la enfermedad sistémica se asociaron con una mayor disfunción en diferentes dominios cognitivos (GUIDO DORMAN, 2017).

En conclusión, se demuestra con este estudio que las alteraciones cognitivas en pacientes con lupus están directamente relacionadas con la actividad de la enfermedad y los años de evolución del mismo.

CONCLUSIONES

1. La población estudiada, es predominantemente de sexo femenino, casados, con los rangos de edad de 20 a 30 años en su mayoría.
2. Se encontró que de los pacientes en los que el examen neurológico estaba afectado, todos tenían algún grado de alteración en los dominios de memoria y atención.
3. Se encontró que a mayor actividad lúpica existía mayor incidencia de alteraciones cognitivas.
4. Se encontró como factor asociado, el tiempo de evolución, siendo más afectados los pacientes con mayor de 10 años de evolución.

RECOMENDACIONES

1. Aplicar los instrumentos de evaluación cognitiva en todos los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.
2. Buscar de manera intencionada factores asociados a mayor deterioro cognitivo. con el objetivo de Identificarlos tempranamente.
3. Realizar monitoreo de alteraciones cognitivas en cada consulta.
4. Indicar estudios de imagen (Resonancia Magnética) en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado y alteraciones cognitivas para descartar atrás alteraciones estructurales.

BIBLIOGRAFÍA

- Arbuckle MR, M. M. (2003). Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *The New England of Journal Medicine* , 1526–1533.
- Bilal Azeem Butt, S. F. (2017). Cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. . *Medical Science* , 59-64.
- Brimberg L, M. S. (2015). Antibodies as mediators of brain pathology. *Inmunology*, 709–724.
- C M Kipps, J. R. (2005). COGNITIVE ASSESSMENT FOR CLINICIANS. *Journal of Neurology and Neurosurg Psychiatry*, 22-30.
- C. Loureiro, C. G.-L. (2018). Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) en América Latina: revisión sistemática. *Neurology*, 397-408.
- Chang E, A. M. (2002). Comparison of the responsiveness of lupus disease activity measures to changes in systemic lupus erythematosus activity relevant to patients and physicians. *journal of clinical epidemiology*, 488-497.
- Cicconetti P, R. N. (2004). Risk factors for cognitive impairment. *Recenti Prog Med*, 535-545.
- Conti F, A. C. (2012). Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *PLoS One*, 1-7.
- Daniel J. Wallace, M. F. (2012). DUBOIS' LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RELATED SYNDROMES,. En D. J. Wallace, *DUBOIS' LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RELATED SYNDROMES 8va edtions* (págs. 8-23). Philadelphia: Mc graw Hill.
- Denis, N. Z. (2015). Global Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Structural MRI Study. *Clinic Neuroradiology*, 445-465.
- Dimberg, E. L. (2017). Reumatología y Neurología. *Continuum (Minneap Minn)*, 691-721.
- E van Exel1, 2. J.-A. (2013). Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus*, 1462–1469.
- El-Shafey AM, A.-E.-G. S. (2012). Cognitive impairment in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatology Journal* , 67-73.
- Folstein MF, F. S. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Reserh*, 189-198.
- Fulvia Ceccarelli, C. P. (2016). Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS ONE* , 13-15.
- Fulvia Ceccarelli, C. P. (2018). Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS ONE*, 13-18.
- Giuseppe A. Ramirez, c. L. (2018). The TRPC6 intronic polymorphism, associated with the risk of neurological disorders in systemic lupus erythematosus, influences immune cell function. *Journal of Neuroimmunology*, 43–53.

- Glanz BI, S. D. (1997). Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurology*, 232-238.
- Gono T, K. Y. (2011). Anti-NR2A antibody as a predictor for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 1578-1585.
- Gordon C, S. N. (2003). Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology*, 1372-1379.
- GUIDO DORMAN, M. M. (2017). DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU ASOCIACIÓN CON ACTIVIDAD Y DAÑO. *MEDICINE*, 257-260.
- Hahn BH. Disorders of the immune system, c. t. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed.* USA: Mc Graw Hill.
- Hania Shakeri, 1. F. (2015). Depression, Anxiety and Disease-Related Variables and Quality of Life Among. *Medical Journal of Iran* , 1-17.
- Hanly JG, O. A. (2013). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 8th Edition.* Philadelphia: Elsevier.
- Hiroshi Okamoto, A. K. (2010). Cytokines and Chemokines in Neuropsychiatric Syndromes of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 1-8.
- Huerta PT, G. E. (2015). Integrative neuroscience approach to neuropsychiatric. *Immunology Reserch* , 11-17.
- Huerta PT, G. E. (2015). Integrative Neuroscience approach to neuropsychiatric. *Lupus Immunology reserch* , 11-17.
- Williams EL, G. S. (2009). Anti-TNF-induced lupus. *oxford*, 716-720.
- J G Hanly, M. M.-C. (2011). Autoantibodies as Biomarkers for the Prediction of Neuropsychiatric Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Rheumatoid Disease*, 1726–1732.
- J. G. Hanly, M. M. (2008). Autoantibodies and Neuropsychiatric events at diagnosis of. *Arthritis Rheumatoid*, 843-853.
- Jeltsch-David H, M. S. (2014). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Natural Review Neurology*, 579- 596.
- Jessika Nystedt, M. N. (2018). Altered white matter microstructure in lupus patients: a diffusion tensor imaging test. *Arthritis Research & Therapy*, 1-11.
- Jingru Tian, Y. L. (2018). Risk of adverse events from different drugs for SLE: a systematic review and network meta-analysis. . *Lupus Science & Medicine*, 5-20.
- Kashif Jafri, M. S. (2017). Central Nervous System. *Rheumatologist disease clinic of north America* , 1-15.
- Katzav A, S. I. (2007). Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheumatoid* , 938-948.

- Kowal C, D. L. (2006). Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Immunology*, 1985-1989.
- L Palagini1, M. M. (2013). Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*, 409-416.
- Larissa Lisnevskaja, G. M. (2014). Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1878-1888.
- Liang MH, S. S. (1989). Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1107-1118.
- M. Galindo, R. M. (2017). Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine*, 1429-1439.
- M.A. D'Amico, J. R. (2015). Estudio multicéntrico de deterioro cognitivo en lupus eritematoso sistémico. *Revista Argentina de Reumatología*, 28-32.
- Mahdavi Adeli A, H. A. (2016). Prevalence of Cognitive Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythromatosus; a Crossectional Study in Rasoul-e-Akram Hospital, Tehran, Iran. *Archivos médicos de IRAN*, 257-261.
- Miniño, M. (2008). Índice de actividad lúpica. *Revista Mexicana de Dermatología*, 1-18.
- Monastero R, B. P. (2001). Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Journal of Neuroly Sciences*, 33-39.
- Muhammad Amin Shaik BP, Q. L.-H. (2015). Risk Factors of Cognitive Impairment and Brief Cognitive Tests to Predict Cognitive Performance Determined by a Formal Neuropsychological Evaluation of Primary Health Care Patients. *JAMDA*, 1-5.
- Nan Shen, D. L. (2013). Epigénética de Lupus. En M. F. Daniel J. Wallace, *Dubois, Lupus Eritematoso y síndromes asociados* (págs. 36-46). Atlanta: Elsevier.
- Petri, M. (2008). Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 412-415.
- Pilar Toledano a, N. S. (2013). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Magnetic resonance. *Autoimmunity Reviews*, 1-18.
- Pons-Estel GJ, A. G. (2010). Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus. *Seminar of Arthritis Rheumatoid*, 257-68.
- Prabu VNN, R. L. (2010). Severity of cognitive impairment in SLE is related to disease activity: single center case control study. *Indian Journal of Rheumatology*, 4-10.
- Puri B, H. A. (2014). *Revision notes in psychiatry*. 3rd. Florida: CRC Press,.
- S, A. (2011). NR2 antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 1540-1541.
- S, L. B. (2018). Cognitive functioning in systemic upus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus*, 100-126.

- S. Bernatsky, J. J.-F. (2006). Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 2550–2557.
- Shucard JL, L. W. (2011). The relationship between processing speed and working memory demand in systemic lupus erythematosus: evidence from a visual n-back task. *Neuropsychology*.
- Sibbitt WL Jr, B. W. (2010). Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Seminars of Rheumatoid Arthritis*, 32–52.
- Stephanie G. Nantes, J. S. (2017). Performance of Screening Tests for Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 11.
- Tao Ren, R. C.-M. (2012). Dysfunctional Cortico–Basal Ganglia–Thalamic Circuit and Altered Hippocampal–Amygdala Activity on Cognitive Set-Shifting in Non-Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 4048–4059.
- Teresa Aberle, R. L. (2017). Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Science & Medicine*, 4-15.
- TRACY Y. ZHU, L.-S.-Y.-C. (2009). The Impact of Flare on Disease Costs of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 1159-1167.
- Uribe AG, V. L. (2004). The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 1934-1940.
- Xu G, M. J. (2002). Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 1027-1033.
- Yong Jae Ko, M. Y. (2016). A Comprehensive Rehabilitation Approach in a Patient With Serious Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 745-750.
- Yung R, R. B. (2002). Drug-induced rheumatic syndromes. *Rheumatoid disease*, 1-18.
- Ziad S. Nasreddine, M. N. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *The American Geriatrics Society*, 4-16.
- Zimmerman, M. M., & Chelminski. (2005). Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high. *Journal of mental disease*, 170-175.

ANEXOS

Anexo 1. Índice de actividad de Lupus Eritematoso Generalizado. SLEdai-2k

Tabla 1. Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI).

Puntaje	Manifestación	Definición
8	Convulsión	De inicio reciente. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Psicosis	Alteración en las capacidades para desempeñar actividades normales debido a trastornos severos en la percepción de la realidad. Incluyen: alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido del pensamiento pobre, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desordenado y catatónico. Exclusión de uremia y drogas como causas.
8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con orientación, memoria u otra función intelectual inapropiadas, con hallazgos clínicos de rápido inicio y fluctuantes. Incapacidad para sostener la atención al medio ambiente, más al menos dos de los siguientes: alteraciones de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Trastornos visuales	Cambios sugestivos de LES en retina: cuerpos citoides, hemorragias, exudados serosos o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Exclusión de HTA, infección o drogas como causas.
8	Alteración de nervios craneales	Neuropatía o sensitiva o motora de inicio reciente que compromete a nervios craneales.
8	Cefalea por LES	Cefalea severa, persistente; puede ser migrañosa, pero no responde a analgesia con narcóticos.
8	Accidente cerebro-vascular	Accidente cerebro-vascular de inicio reciente. Exclusión de arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o vasculitis demostrada por biopsia o angiograma.
4	Artritis	≥ 2 articulaciones dolorosas e inflamadas (ej. sensibilidad, edema o derrame).
4	Miositis	Dolor y debilidad de músculos proximales, asociado con CPK, aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia que demuestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros eritrocitarios o hemo-granulares.
4	Hematuria	>5 eritrocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección, cálculos u otra causa.
4	Proteinuria	> 0,5 gramos/24 horas
4	Piuria	> 5 leucocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección.
2	Erupción	Erupción de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Pérdida anormal difusa o en parche del cabello.
2	Úlceras en mucosas	Úlceras orales o nasales.
2	Pleurería	Dolor pleurítico con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, o hallazgos electrocardiográficos o confirmación por ecocardiograma.
2	Complemento bajo	Bajos niveles de CH50, C3 y C4.
2	Aumento de anti-DNA de cadena doble	Aumento por método de FARR por encima del valor normal*
1	Fiebre	> 38°C. Exclusión de infección como causa.
1	Thombocitopenia	< 100.000 plaquetas / x10 ⁹ /L, exclusión de drogas como causas.
1	Leucopenia	< 3.000 leucocitos / x10 ⁹ /L, exclusión de drogas como causas.

Fuente: Dubois 2012.

Anexo 2. Examen de mínimo estado mental

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón Mujer
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ Núm. Historia: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)	
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO Inmediato (máx. 3)	
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)	
DENOMINACIÓN. Muestrele un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.		LENGUAJE (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia		PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)	

a.e.g.(1999)

Anexo 4. Escala de Hamilton para depresión.

Ítems	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

Anexo 4. Escala de Hamilton para depresión (continuación)

11. Ansiedad somática	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como: <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
13. Síntomas somáticos generales	0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante Síntomas como <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes) 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo

Fuente: Instrumentos para la evaluación de trastornos del Humor, 2009

Anexo 5 Ficha de recolección de datos



Hospital Escuela "Dr. Roberto Calderón Gutiérrez"

Servicio de Medicina Interna- Reumatología

El servicio de Reumatología está realizando un estudio con los pacientes diagnosticados con lupus, con el objetivo de identificar el deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad. |

Nombre:		Expediente:	
Sexo: femenino: _____ Masculino: _____		Edad:	
Dirección:			
Teléfono:			
Estado civil: Soltero: _____ Casado: _____ Unión estable: _____			
Escolaridad: Primaria: _____ secundaria: _____ Universitario: _____			
Profesión u oficio:			
Hábitos tóxicos:			
Alcoholismo: si _____ no: _____ Cantidad: _____ Frecuencia: _____			
Tabaquismo: si _____ no _____ Cantidad: _____ Frecuencia: _____			
Diagnóstico:			
Edad de inicio de síntomas:	Edad de Diagnóstico:	Tiempo de evolución:	
Tratamiento:			
1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?		SI	No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?		SI	No
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?		SI	No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?		SI	No
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?		A: Ninguna B: 1-2 C: 3-5 D: 6-10 E: Más de 10	
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?		N.º días:	

Operacionalización de las Variables

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización
Sexo	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Se define como características biológicas: masculino o femenino.
Edad	Cuantitativa, discreta.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo
Escolaridad	Cualitativa, nominal, Politómica.	Periodo de asistencia a la escuela: primaria, secundaria, universidad.
Ocupación	Cualitativa, nominal, Politómica.	actividad a la que se dedica el individuo
Hábitos tóxicos	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Consumo de sustancias tóxicas: tabaquismo, alcoholismo, drogas ilícitas.
Tiempo de evolución de la enfermedad	Cuantitativa, continua.	Tiempo en que ha transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha: 1 año, 1-5 años, más de 5 años.
Edad de inicio	Cuantitativa, continua.	Edad biológica a la que iniciaron los síntomas.
Edad al diagnóstico	Cuantitativa, continua.	Edad biológica a la cual se realizó el diagnóstico
Síntomas	Cualitativa, nominal, Politómica.	Manifestaciones clínicas al diagnóstico de la enfermedad.
Tratamiento Corticoide	Cualitativa, nominal, Politómica.	uso de corticoide prednisona o cualquier equivalente
Terapia Inmunosupresora	Cualitativa, nominal, Politómica.	Tratamiento con hidroxiclороquina, azatioprina, mofetil-micofenolato, metrotexato, lefunomida, rituximab, ciclosporina, belimumab.
Adherencia al tratamiento	Cualitativa, nominal, Politómica.	Grado de cumplimiento al tratamiento clasificándolo en alto 0 puntos, moderado 1- 3, bajo 4-6, según la escala de Morisky

Tabla 1.
Características generales de la muestra estudiada.

n = 47		
	N°	%
Sexo		
Masculino	2	4.3
Femenino	45	95.7
Estado civil		
Soltero	16	34
Casado	31	66
Raza		
Blanco	41	87.2
Negro	6	12.8
Procedencia		
Boaco	2	4.3
Chinandega	3	6.4
Chontales	3	6.4
Estelí	3	6.4
León	10	21.3
Managua	10	21.3
Masaya	3	6.4
Matagalpa	3	6.4
Nueva Segovia	1	2.1
RAAN	1	2.1
Rio San Juan	1	2.1
Rivas	7	14.9
Escolaridad		
Primaria	6	12.8
Secundaria	23	48.9
Universitario	18	38.3
Profesión		
Agricultor	1	2.1
Ama de casa	22	46.8
Comerciante	8	17
Oficinista	2	4.3
Estudiante	6	12.8
Maestra	3	6.4
Desempleado	5	10.6
	$\bar{X} \pm DE$	(Min - Max)
Edad en años	32.98 \pm 10.7	(17 - 59)

Fuente: Encuesta

N: número de pacientes.

%: porcentaje

X \pm DE : desviación estándar

Tabla 2.
Factores asociados

n = 47		
	N°	%
Tabaquismo	11	23.4
Consumo de licor	2	4.3
Edad de Inicio de los síntomas		
15 a 19 años	12	25.5
20 a 24 años	28	59.6
25 a 29 años	6	12.7
30 o más años	1	2.1
Edad al momento del diagnóstico		
15 a 19 años	9	19.1
20 a 24 años	28	59.5
25 a 29 años	9	19.1
30 o más años	1	2.1
Tiempo de evolución		
Menos de 1 año	7	14.8
2 a 5 años	8	17.1
6 a 10 años	8	17.1
11 a 15 años	11	23.5
16 a 20 años	4	8.6
21 a 25 años	3	6.3
26 a 30 años	4	8.6
31 o más años	2	4.2
	$\bar{X} \pm DE$	(Min - Max)
Edad al inicio de los síntomas	21.23 \pm 3.9	(15 - 38)
Edad al momento del diagnóstico	22.36 \pm 4.8	(15 - 47)
Tiempo de evolución	12.09 \pm 9.8	(1 - 41)

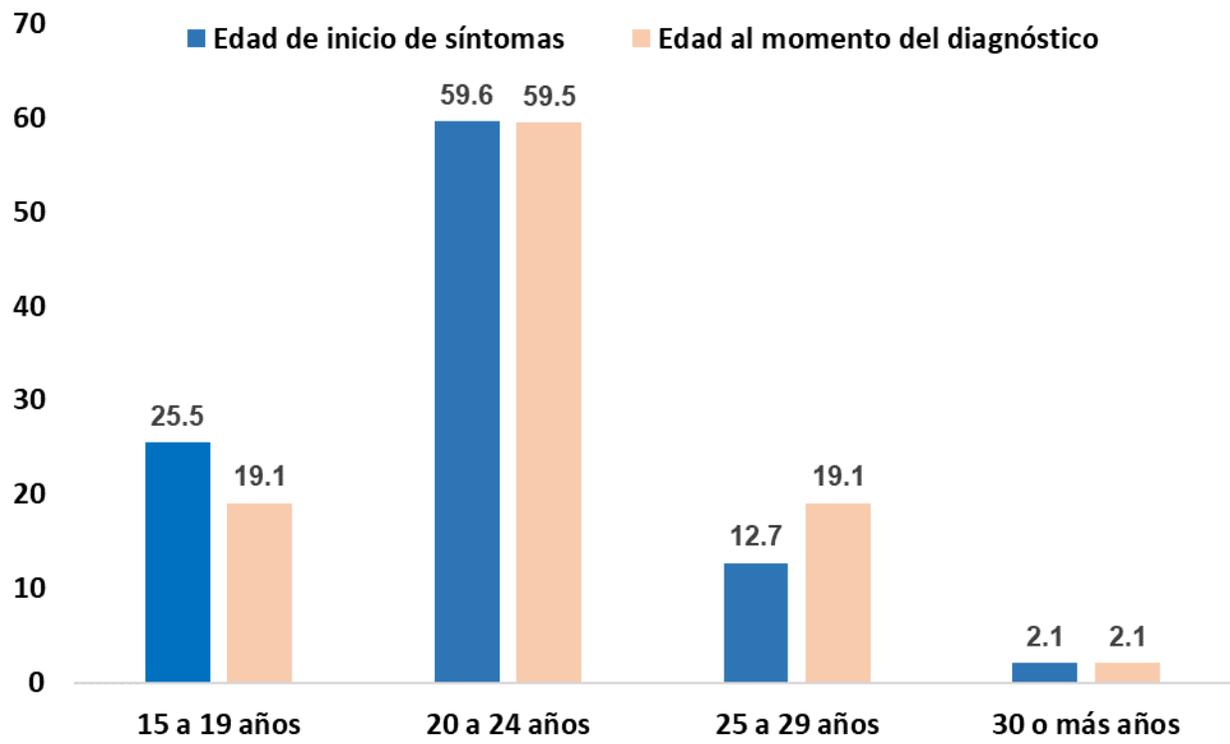
Fuente: Encuesta

N: número de pacientes.

%: porcentaje

X \pm DE: desviación estándar

Gráfico 1 Inicio de edad de síntomas y diagnóstico.



Fuente: Tabla 2

Tabla 3
Características clínicas de la población estudiada.

n= 47		
	No	%
Manifestaciones clínicas		
Eritema	12	26
Artritis	33	70
Efusión serosa	22	46.8
Rash Malar	12	25.7
Fiebre	18	38.3
Úlceras orales	22	46.8
Nefropatía	12	25.5
Alopecia	16	34
Anemia	25	56.2
Trombocitopenia	12	25.5
Leucopenia	20	42.6
Pruebas Inmunológicas		
ANTI-DNA	6	12.8
ANTISMITH	5	10.6
Antifosfolípidos	1	2.1
SLEDAI-2K		
Leve	31	61.7
Moderado	16	38.3
	I ± DE	(Min - Max)
SLEDAI-2K	10.7 ± 4.2	(2 - 19)

Fuente: Expediente clínico

N: número de pacientes.

=: porcentaje

Tabla 4.
Tratamiento y Adherencia terapéutica.

n = 47		
	N°	%
Tratamiento		
Prednisona	33	68.8
Deflazacort	3	6.3
Calcio	42	87.5
Acido fólico	39	81.3
Hidroxiclороquina	27	56.3
Mofetil	1	2.1
Adherencia		
Adherente	33	70.2
No adherente	14	29.8

Fuente: Encuesta

N: número de pacientes.

#: porcentaje

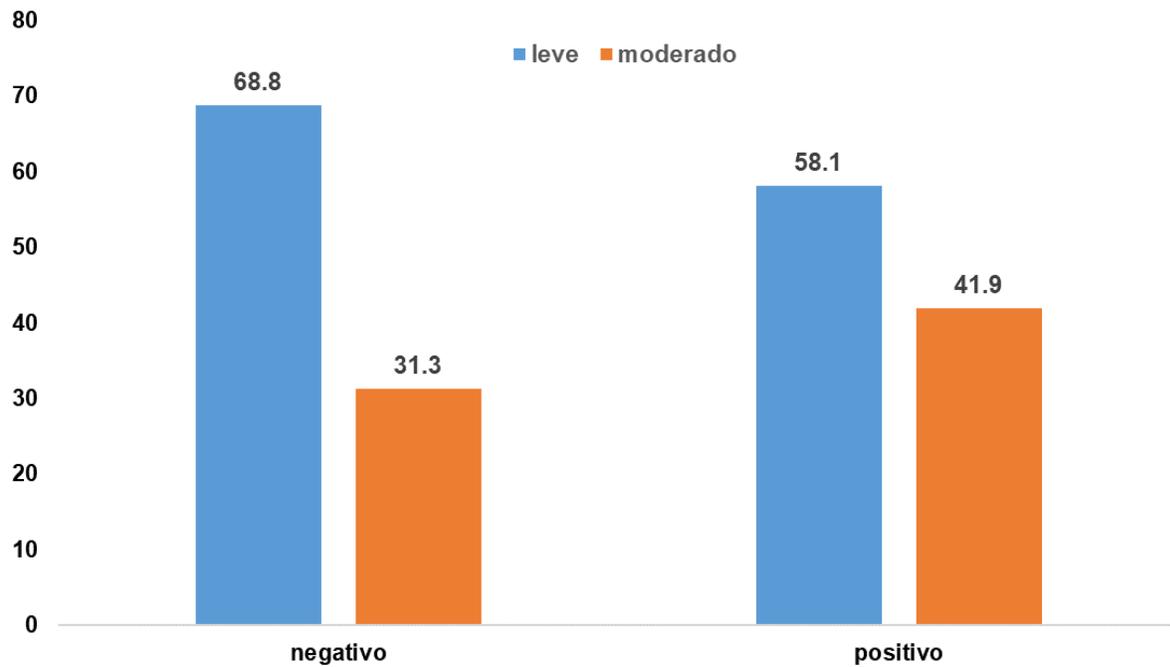
Tabla 5.
Actividad lúpica según SLEDAI-2k y resultados del examen de MOCA

	SLEDAI-2k Leve n = 31		SLEDAI-2K Moderado n = 16		P	Riesgo RR (IC 95%)
	N°	%	N°	%		
MOCA						
Afectado	3	18.8	13	81.3	0.02	40.4 (7.16-228.18)
No afectado	28	90.3	3	9.7		
Memoria						
Afectado	15	48.4	15	93.8	0.015	8.5 (1.22- 58.8)
No afectado	16	51.6	1	6.3		
Atención						
Afectado	4	12.9	12	75%	0.053	20.2 (4.3-94.8)
No afectado	27	87.1	4	25%		

Fuente: Aplicación de MOCA

N: número de pacientes, % porcentajes, P: estadísticamente significativa, RR: Riesgo relativo, IC: intervalo de confianza

Gráfico 2.
Resultados de aplicación del MOCA y su relación con la actividad de Lupus Eritematoso Generalizado.



RR (IC95%) = 1.58 (0.44 – 5.68)

Tabla 6.
Actividad lúpica según SLEDAI-2K y resultados de minimal.

	SLEDAI-2k leve n = 31		SLEDAI-2K Moderado n = 16		p	Riesgo RR (IC 95%)
	Nº	%	Nº	%		
Minimal						
Afectado	3	9.7	11	68.8	0.02	20.5 (4.17-100.9)
No afectado	28	90.3	5	31.3		
Fijación del recuerdo						
Afectado	2	9.5	9	43.8	0.01	18.6 (3.27-106.2)
No afectado	29	6.5	7	56.3		
Recuerdo Diferido						
Afectado	2	6.5	9	56.3	0,01	18.6 (3.27-106.2)
No afectado	29	93.5	7	43,8		
Cálculo						
Afectado	16	51.6	11	68.8	0.03	2.06 (0.57-7.34)
No afectado	15	48.4	5	31.3		

Fuente: Aplicación de examen minimal

N: número de pacientes, % porcentajes, P: estadísticamente significativa, RR: Riesgo relativo, IC: intervalo de confianza

Tabla 7.

Años de evolución de Lupus Eritematoso Generalizado y resultados de MOCA y Minimental.

	Menor de 10 años n= 23		Mayor de 10 años n= 24		p	Riesgo RR (IC 95%)
	N°	%	N°	%		
Mocca						
Afectado	3	18.3	13	81.3	0.001	7.87 (1.8-33.7)
No afectado	20	64.5	11	35.5		
Minimental						
Afectado	1	6.3	13	78.6	0.001	5.6 (1.3-24.1)
No afectado	22	64.6	11	39.4		

Fuente: Expediente clínico

N: número de pacientes, % porcentajes, P: estadísticamente significativa, RR: Riesgo relativo, IC: intervalo de confianza