

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ

FRECUENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
REUMATOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA EL
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Dirigida por:

Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez

Dr. Roberto Carreño Manjarrez

Asesores:

Dra. Hilda Patricia Cervera Silva.- Psiquiatra Infantil

Dra. Alison Portugal Rivera.- Especialista en Informática Médica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

112418

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ

**FRECUENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**



TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
REUMATOLOGIA PEDIATRICA

2002

PRESENTA EL
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Dirigida por:

Dra. María del Rocio Maldonado Velázquez *Maldonado Velázquez*
Jefe de Servicio del Depto. de
Reumatología pediátrica

Dr. Roberto Carreño Manjarez *Carreño Manjarez*
Jefe de Servicio del Depto. de
Reumatología pediátrica

[Signature]

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Marco teorico	1
Definición del problema	1
Antecedentes	1
Terminología	1
Definición	2
Asociaciones	2
Incidencia	3
Prevalencia	3
Etiología	3
Manifestaciones clínicas	4
Criterios diagnósticos	4
Evaluación	5
Justificación	6
Hipótesis	6
Objetivo General	7
Material y Métodos	7
Objetivo específico	7
Diseño	7
Tipo de Estudio	8
Análisis Estadístico	8
Procedimiento	8
Resultados	9
Discusión	10
Conclusiones	11
Anexos	
Hoja de recolección de datos	
Gráficas	
Bibliografía	

FRECUENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

MARCO TEORICO

a) **DEFINICION DEL PROBLEMA:** Establecer mediante pruebas neuropsiquiátricas la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

b) ANTECEDENTES

En 1875 Hebra y Kaposi reportaron el primer caso de estupor y coma en lupus eritematoso sistémico. (1)

En 1979 Kassan y Lockshin, definieron por primera vez el Lupus Eritematoso Sistémico Neuro Psiquiátrico. "Disturbio neuropsiquiátrico, con un cambio inequívoco y significativo de la función basal neurológica o psiquiátrica, identificada por historia clínica o examen físico".
Proponen una clasificación en base a tiempo con y sin relación a manifestaciones de actividad (2)

Singer en 1990 publica un conceso, enlistando los descriptores o elementos diagnósticos importantes para el lupus eritematoso neuropsiquiátrico. (3)

La revisión de criterios de la ACR (American College of Rheumatology) en 1982 incluyó dos manifestaciones neuropsiquiátricas: convulsiones y psicosis. (4)

El comité de investigación del ACR en conjunto con un comité multidisciplinario en 1999 presentó la revisión de criterios de la ACR establece Redacto un documento con 19 definiciones de manifestaciones de síndromes neuropsiquiátricos, con sus respectivos criterios diagnósticos y estudios complementarios. (ACR Neuropsychiatric Lupus Nomenclature Committee) (5)

TERMINOLOGIA:

En la literatura inglesa las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas recibieron el término de vasculitis del sistema nervioso central, lupus del CNS, neurolupus, lupus neuropsiquiátrico. (6,7,8)

Su relevancia radica en que el término "neuro" no incluye las manifestaciones psiquiátricas, y los términos "cerebritis" y "vasculitis" implican un proceso inflamatorio, el cual no siempre esta presente.

Actualmente no se recomienda el uso del término "Síndrome Orgánico Cerebral", desde que existe una nueva y mejor terminología.

Disfunción Cognitiva debe emplearse cuando un déficit cognitivo sea única manifestación del SNC (Sistema Nervioso Central), ya que los estados confusionales generalmente van acompañados de déficits cognitivos.

SINDROMES NEUROPSIQUIATRICOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Sistema Nervioso Central

- Meningitis Aséptica
- Enfermedad Cerebrovascular
- Síndrome Desmielinizante
- Cefalea (incluye migraña e hipertensión intracraneal benigna)
- Trastornos del movimiento (corea)
- Mielopatía
- Crisis Convulsivas
- Estado Confusional Agudo
- Trastorno de Ansiedad
- Disfunción Cognitiva
- Trastorno de Animo
- Psicosis

Sistema Nervioso Periférico

Poliradiculoneuropatía Inflamatoria Desmielinizante Aguda (Sx Guillain-Barre)
Desórdenes Autonómicos
Mononeuropatía, simple/múltiple
Miastenia gravis
Neuropatía cranial
Plexopatía
Polineuropatía

DEFINICION:

El colegio americano de Reumatología (ACR) en 1982 definió al déficit cognitivo como: 2 ó más SD (desviación estándar) por debajo del valor normal considerado para cualquiera de los 8 dominios cognitivos (atención simple, atención compleja, memoria, procesamiento viso-espacial, lenguaje, razonamiento para resolución de problemas, velocidad psicomotora, funciones ejecutoras) (4) En un principio, de acuerdo al número de dominios afectados se clasificó en:

Leve:	déficit en menos de 3 dimensiones
Moderado:	déficits en 3 ó 4 dimensiones
Severo:	déficits en 5 o más dimensiones

Recientemente en 1999 el ACR designó un comité internacional y multidisciplinario; representado por Reumatología, Neurología, Psiquiatría y Hematología, para desarrollar un sistema de nomenclatura estandarizado para los síndromes neuropsiquiátricos del lupus eritematoso sistémico.(5) Desarrollaron definiciones, y pruebas diagnósticas. Estableciendo la definición de déficit cognitivo como:

Déficit significativo en cualquiera o todas de las siguientes funciones cognitivas:

Atención simple o compleja
Razonamiento
Memoria
Lenguaje
Procesamiento viso-espacial
Habilidad de ejecución (planear, organizar, secuenciar)
Velocidad Psicomotriz

La Disfunción Cognitiva implica una disminución de un nivel superior de funcionamiento, con rango de disfunción media a demencia severa. Puede o no impedir funcionamiento social, educacional u ocupacional, dependiendo de las funciones afectadas y su severidad. Las demandas subjetivas de disfunción cognitiva son frecuentes y no son objetivamente verificables. La evaluación Neuropsicológica debe realizarse ante la sospecha de disfunción cognitiva y ser interpretada por un neuropsicólogo.

ASOCIACIONES:

Abuso de Sustancias
Medicación (esteroides, sedantes)
Historia de trastornos de aprendizaje
Historia de lesión en cráneo
Otros desórdenes neurológicos y psiquiátricos primarios
Alteraciones del metabolismo, particularmente uremia y diabetes
Síndrome antifosfolípidos
Coexistencia de stress emocional, fatiga o dolor.

INCIDENCIA: (9,10.)

Según lo reportado en varias revisiones específicas acerca de deterioro cognitivo, una incidencia precisa se desconoce, ya que es difícil determinar: ¿Qué constituye involucro neurológico? Las anomalías neurológicas pueden ser subclínicas, evanescentes o no repercutir en la calidad de vida. Por lo anterior, la dificultad de establecer el diagnóstico de deterioro cognitivo, cuando existen problemas neurológicos aislados o como manifestación predominante.

PREVALENCIA:

Recientes estudios que valoraron objetivamente el deterioro cognitivo muestran un rango de prevalencia del 21% al 59%. Sin embargo otros estudios lo ubican entre 14 - 75% (11-13)

ETIOLOGIA:

Se menciona que el origen del deterioro es un enigma y tiene un carácter multifactorial. Se han postulado diversos orígenes en su fisiopatología. Algunos factores estudiados que pueden incidir en el deterioro cognitivo incluyen la duración de la enfermedad, la actividad de la enfermedad y el tratamiento esteroideo.(14-16) Los resultados que reportan varios autores indican asociaciones entre deterioro cognitivo y anticuerpos antineuronales o anticuerpos antifosfolípidos. Otros han encontrado relación entre anticuerpos IgG antineuronales. Sin embargo hay quien contradice dichos estudios y se propone que existe más de un mecanismo fisiopatológico. (17-19)

Numerosos estudios han demostrado asociación entre anomalías cognitivas y otras manifestaciones neuropsiquiátricas, pero no han sido relacionadas con LES activo, esteroides o stress psicológico. (8)

Partiendo del origen multifactorial en la fisiopatología del deterioro cognitivo se postula una combinación de los efectos primarios relacionados a: (20)

- Actividad de autoanticuerpos,
- Oclusión vascular derivada de vasculitis
- Vasculopatías no inflamatorias
- Efectos secundarios de afección sistémica.

Sugiriendo que los síntomas focales provienen de los eventos vasculares y los síntomas difusos de los eventos neurales relacionados a autoanticuerpos y citocinas

A continuación se mencionan las diversas etiologías postuladas para deterioro cognitivo:

a) ETIOLOGIA VIRAL:

Retrovirus: relacionado a un mecanismo de autoinmunidad.
HTLV (virus humano de células T linfoma/leucemia) --- relacionado mielopatía/tropical paresia espástica

Retrovirus: relacionado a un mecanismo de autoinmunidad. El retrovirus endógeno, se ha demostrado en un modelo-ratón; en un intron de la apoptosis fas de gen del MRL, altera la transcripción fas, resultando defectos de maduración y finalmente dar un Sx lupus-like

b) ETIOLOGIA INMUNOLOGICA:

Establece los siguientes postulados:

- 1) Niveles elevados de IgG aCL se asocian a reducción de la velocidad psicomotora
- 2) Positividad persistente de IgA aCL se asocian con reducción de razonamiento conceptual y habilidades ejecutoras
- 3) aPL se ha implicado con la patogénesis de eventos trombóticos que caracterizan al Sx antifosfolípidos
- 4) aPL se asocia con deficiencias en memoria verbal, flexibilidad cognitiva, velocidad psicomotora.
- 5) aCL positiva persistentemente se asocia deterioro cognitivo, aún en ausencia de manifestaciones clínicas de Sx antifosfolípidos (21)
(IgG= inmunoglobulina G, aCL= anticardiolipinas, IgA inmunoglobulina A. aPL=anticuerpos antifosfolípidos, aPL= antifosfolípidos)

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las manifestaciones clínicas son independientes y distintas de otras manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus. De acuerdo al dominio cognitivo afectado y el grado de afección puede manifestarse en una escala muy diversa. Algunas son subclínicas y pueden no comprometer en forma significativa las actividades y calidad de vida del paciente. Sin embargo otras pueden llegar a la demencia e incapacidad total. Los déficits cognitivos pueden causar diferente grado de deficiencia social, educacional, ocupacional; dependiendo de la función deteriorada y el grado de afección.

Según lo postulado en abril de 1999 por el Colegio Americano de Reumatología en conjunto con el Comité sobre Nomenclatura de Lupus Neuropsiquiátrico se establecen los siguientes criterios:

CRITERIOS DIAGNOSTICOS:

Documentar deterioro en una o más de las funciones cognitivas:

- 1) Atención simple
- 2) Atención compleja
- 3) Memoria (aprender y recordar)
- 4) Procesamiento viso-espacial
- 5) Lenguaje
- 6) Razonamiento/resolución de problemas
- 7) Velocidad psicomotriz
- 8) Funciones de ejecución (planear, organizar y secuenciar)

Definición de las funciones cognitivas:

- 1) ATENCION SIMPLE: Habilidad de registrar mantener información.
- 2) ATENCION COMPLEJA/FUNCIONES DE EJECUCION: Habilidad de manipular información y cambiar de estado mental.
- 3) MEMORIA: Habilidad de registrar, recodar y reconocer información.
- 4) PROCESAMIENTO VISO-ESPACIAL: Habilidad de analizar, sintetizar y manipular la información visoespacial.
- 5) LENGUAJE: Habilidad de comprender, repetir y producir material oral o escrito.
- 6) RAZONAMIENTO/RESOLUCION DE PROBLEMAS: Habilidad de razonar y abstracción.
- 7) VELOCIDAD PSICOMOTRIZ: Prueba de habilidad de procesar y producir en forma rápida información oral y escrita.
- 8) FUNCION MOTORA: Velocidad manual, destreza y fortaleza.

EVALUACION:

Los dominios cognitivos son evaluados a través de personal calificado como Psicólogos, Neurologos, Psiquiatras, Fisiólogos con diversos instrumentos clínicos y paraclínicos. Emplean pruebas, procedimientos y material específico; validado para establecer la afección en un área cognitiva específica. Determinan el impacto de la disfunción social, educacional y/o ocupacional.

Durante el proceso de evaluación se debe registrar:

- 1) Tipo de disfunción cognitiva. Describir áreas de déficit
- 2) Severidad: Leve, Moderada ó Severa
- 3) Duración.
- 4) Datos objetivos vs subjetivos.

De tal forma que para realizar una evaluación integral del paciente, debe establecerse en primera instancia, la situación clínica del paciente con lupus eritematoso sistémico. Las pruebas iniciales de laboratorio para evaluar la actividad del paciente con lupus eritematoso sistémico y excluir otras causas de afección neurológica son:

BH VSG PCR	Electrolitos	Perfil de lípidos
Cr	C3, C4, o CH50	Glucosa
Depuración de cr	Anti dsDNA	LCR
Pruebas de función hepática	Anticuerpos antifosfolípidos	TAC, MRI, SPECT, PET
		EEG

Al término de la evaluación inicial deben realizarse pruebas específicas para el paciente lúpico con probable afección en el sistema nervioso central y tener un componente neuropsiquiátrico. Las pruebas propuestas para evaluación neuropsicológica en lupus eritematoso sistémico son:

PRUEBAS COGNITIVAS:

Prueba de lectura del adulto norteamericana
Prueba de sustitución de símbolos digitales
Prueba de juicio
Prueba de color y palabra
Prueba de aprendizaje verbal California
Prueba del complejo Rey-Osterrieth
Secuencia de tetra-número WAIS III
Prueba de asociación controlada de palabras orales (FAS)
Nombrar animales
Golpeteo digital

En casos particulares, de acuerdo a las características clínicas del paciente y los resultados de las pruebas de evaluación inicial y de la esfera cognitiva se pueden realizar pruebas adicionales. Estas pruebas proporcionarán información específica sobre dominio para un diagnóstico acertado. Para evaluar ciertos dominios se establecen los siguientes apartados:

- 1) Escala de estudio del centro epidemiológico de estudios de depresión. Utilizada en Síndromes depresivos.
- 2) Escalas análogas visuales del dolor, escala de severidad de fatiga. Utilizada en fatiga y dolor
- 3) Automanifestación, pruebas de referencia sobre calidad de vida y funcionalidad del paciente:
 - Cuestionario de evaluación múltiple (MAQ)
 - Valoración de autofuncionamiento del paciente (PAOFI)
 - Impacto sobre la vida diaria. (4)

Ninguna prueba por sí misma es específica o sensible para el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico, pero una combinación de ellas, empleando serología, LCR, y estudios radiológicos; dan una mejor aproximación diagnóstica con un sensibilidad del 95-100% y especificidad de 80%

c) JUSTIFICACION:

En el universo de manifestaciones del lupus eritematoso sistémico, existe el neurolupus, y dentro de él, una de las 19 situaciones que lo determinan es el deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo per se, al ser una manifestación a menudo subclínica pasa desapercibido. En ocasiones no afecta la condición clínica del paciente, y pasa desapercibida. Por el contrario, la afección de las funciones cognitivas de memoria, atención, razonamiento, lenguaje, etc., puede representar un riesgo importante para la vida del paciente al alterar su capacidad de decisión, interacción con otras personas y medio ambiente. Lo puede convertir en forma paulatina o súbita en una persona con disfunción moderada o un grado máximo de demencia. De acuerdo al número y severidad de las funciones cognitivas involucradas puede impedir en menor o mayor grado el desempeño social, ocupacional y/o educacional de la persona. Los síntomas y manifestaciones clínicas tienen en ocasiones un carácter subjetivo y en la mayoría de las veces, no son objetivamente verificables. Por lo anterior el determinar la existencia y grado de severidad del deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con neurolupus, representa un reto para el Reumatólogo Pediatra. Debe tenerse conciencia de la existencia de esta patología, y debe sospecharse ante la más sutil de las manifestaciones clínicas y/o sintomatología expresadas por el paciente o personas de su entorno. De lo anterior se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuántos pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con neurolupus tienen deterioro cognitivo y en qué grado?

d) HIPOTESIS

1° El deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico estudiados en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CED) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se presentará en el 70% de los casos.

2° El deterioro cognitivo en pacientes con criterio diagnóstico de neurolupus se presentará en el 100% de los casos.

e) OBJETIVO GENERAL:

Realizar pruebas neuropsicológicas para determinar de manera objetiva la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, estudiados en el periodo de 1996 a 2001 en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

MATERIAL Y METODOS

a) OBJETIVO ESPECIFICO

Establecer la frecuencia, del deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, estudiados en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) en el periodo de enero de 1996 a diciembre de 2001 en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

b) DISEÑO

-Definición del universo: Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, estudiados en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de enero de 1996 a junio del 2002.

-Tamaño de la muestra: Número de casos obtenidos durante la revisión de los registros del Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, en el periodo comprendido de enero de 1996 a junio del 2002.

-Definición de unidades de observación:

- a) Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico estudiados en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.
- b) SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
- c) Pruebas neuropsiquiátricas STROOP (prueba de colores y palabras) y FIGURA DE REY,
- d) Presencia y grado de deterioro cognitivo en los pacientes estudiados (22)

-Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico estudiados de enero de 1996 a junio del 2002 en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
- b) Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en base a los criterios de 1997 del American College of Rheumatology (ACR)

-Criterios de no inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico estudiados antes de enero de 1996 y después de junio del 2002.
- b) Pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo o síndrome de sobreposición que incluya lupus eritematoso sistémico.
- c) Pacientes con diagnóstico de lupus incompleto, abandono de tratamiento, abandono de seguimiento, alta por edad, o muerte durante el estudio.
- d) Enfermedades o situaciones que provoquen un deterioro cognitivo transitorio, progresivo o permanente. (intoxicaciones, alteraciones metabólicas, stress, fatiga, dolor, desordenes neurológicos ó psiquiátricos primarios, trauma, etc.)

-Definición de variables y unidades de medida:

VARIABLES:

Variable independiente: lupus eritematoso sistémico.

Variable dependiente: deterioro cognitivo.

VARIABLES UNIVERSALES:

Edad al momento del diagnóstico y edad al momento del estudio

Sexo

Patologías asociadas

UNIDADES DE MEDIDA:

Tiempo: en años de edad al momento del diagnóstico, y al momento del estudio
En años de seguimiento.

Género: masculino o femenino

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

STROOP prueba de palabras y colores: puntuación de nombrar colores, color palabras; detección de problemas neurológicos y cerebrales y medida de la interferencia. (validad para población española en general)

REY prueba de figura compleja: En unidades Osterrieth, evalúa proceso cognitivo del sujeto, dos modalidades: copia y memoria inmediata. (validada para población mexicana)

WISCONSIN prueba que evalúa capacidad de abstracción, aprendizaje, memoria operativa.

TIPO DE ESTUDIO: Transversal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis descriptivo con medidas de tendencia central (promedio, mediana, moda), y de dispersión (desviación estándar, desviación intercuantica, límites inferior y superior) según la escala de medición y distribución.

PROCEDIMIENTO:

Revisión de expedientes clínicos: El autor recabará los datos a estudiar de los expedientes clínicos revisados que cumplan con los criterios de inclusión y los registrará en la hoja de recolección de datos. Se documentará la evolución de los pacientes y se categorizarán según los criterios diagnósticos.

Evaluación neuropsicológica: aplicación e interpretación de pruebas neuropsicológicas (**STROOP** y **FIGURA DE REY, WISCONSIN**) validadas para población mexicana, para determinar memoria, y área cognitiva.

Interpretación de resultados: serán realizadas e interpretadas en forma individual por la misma psicóloga y de acuerdo a los datos obtenidos, se establecerá en forma individual la presencia y grado de déficit cognitivo de cada paciente. En conjunto de resultados comprobarán o refutarán la hipótesis señalada.

Con el resultado obtenido de la evaluación psicológica de cada paciente se determinará sólo la presencia de afección cognitiva en cualquiera de sus esferas, no el grado, ni repercusión. Posteriormente con el número total de pacientes que proporcione el estudio se establecerá la incidencia de deterioro cognitivo en el grupo de pacientes en quienes ya han padecido de un episodio de neurolupus por cualquier otra circunstancia y de igual forma se establecerá su frecuencia en aquellos en los que no se han presentado neurolupus. Se hará una correlación entre presencia de deterioro cognitivo con el Índice de actividad de enfermedad lúpica (SLEDAI), tipo de glomerulopatía y apego a tratamiento. De tal forma que se postularán las posibles relaciones que pueden existir entre sí.

RESULTADOS:

De un total de 102 expedientes revisados de acuerdo al periodo de estudio se obtuvo una muestra de 61 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión, de los cuales fueron descartados 2 por mala aplicación de pruebas psicológicas y 2 por tener el diagnóstico de lupus incompleto. Del número total de expedientes revisados se eliminaron los pacientes fallecidos, los que abandonaron el seguimiento médico, los dados de alta por mayoría de edad (>18años) y aquellos que se rehusaron a participar en el estudio y los que no se presentaron a su cita para la evaluación psicológica. Por lo anterior la muestra real para el estudio fue de 57 pacientes.

Se encontraron los siguientes resultados:

La muestra de 57 pacientes estudiados, el 81% (46) fueron femeninos y el 19% (11) masculinos; con un rango de edad entre 7 a 17 años, con promedio de edad de 13.18años, y moda de 14 años. El tiempo de seguimiento de este grupo tuvo un rango de 3 meses como mínimo a 4 años; con media de 4 años 6 meses, y moda de 4 años. En sólo 4 pacientes se documento pobre adherencia al tratamiento, representando el 7% de la población.

En el periodo de estudio el 33% (19) de los pacientes registraron por lo menos un episodio de neurolupus definido por el comité de la ACR. En el 54% (31) de los pacientes, se documentó alteración renal al momento del diagnóstico y se estableció como criterio. De ellos, el 53% (30) fueron clasificados por biopsia, de acuerdo a la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): 32% (18) nefropatía lúpica IV, 10% (6) IIb, 7% (4) IIa, 2% (1) III, 2% (1) V.

En la evaluación psicológica, considerando el total de las pruebas y utilizando el valor T en STROOP y WISCONSIN, y el valor de por debajo, dentro ó por arriba del promedio en la prueba de FIGURA DE REY; se obtuvieron los siguientes resultados:

En FIGURA DE REY MEMORIA el 12% (7) de los pacientes se localizaron por debajo del promedio, el 81% (46) dentro del promedio y 4% (3) por arriba del promedio. En FIGURA DE REY COPIA el 72% (41) están por debajo de promedio, 26% (15) dentro del promedio y solamente el 2% (1) por arriba del promedio. Lo que traduce afección en la vía extrapiramidal subcortical, en el área parietal derecha, frontal, occipital izquierda y derecha, y temporal derecha. Traduciéndose en alteraciones en el control motor, falta de atención, vía espacial, control inhibitorio conductual, análisis, síntesis y memoria visual respectivamente

En la prueba de WISCONSIN en el nivel conceptual que valora la abstracción 81% (46) están por debajo del promedio, 14% (8) dentro del promedio y 5% (3) por arriba del promedio.

En el aspecto de memoria operativa 17% (10) están por debajo del promedio, 82% (47) dentro del promedio y ninguno por arriba del promedio. En aprendizaje 86% (49) se encuentran por debajo del promedio, 14% (8) dentro del promedio y ninguno por arriba.

En la prueba STROOP al evaluar memoria visual y control de la Interpretación a través de colores, se demostró que en el apartado de PALABRA el 68% (39) están por debajo del promedio, 24% (14) dentro del promedio y 7% (4) por arriba del promedio. En el aspecto de COLOR 79% (45) se localizan por debajo del promedio, 12% (7) dentro del promedio y 9% (5) por arriba del promedio. En PALABRA-COLOR 51% (29) debajo del promedio, 37% (21) dentro del promedio y 12% (7) por arriba del promedio. En el punto de INTERFERENCIA 12% (7) de los individuos se localizan por debajo del promedio, 53% (30) se encuentran dentro del promedio y 35% (20) por arriba del promedio.

Por lo anterior los dominios cognitivos de memoria, razonamiento, procesamiento viso-espacial, velocidad psicomotriz, habilidad de ejecución, lenguaje, atención simple o compleja y es decir las ocho funciones cognitivas, están afectadas en la mayoría de los pacientes en mayor o menor grado.

El análisis estadístico utilizando SPSS-10 al relacionar SLEDAI con las pruebas psicológicas (STROOP, FIGURA DE REY y WISCONSIN) para establecer una correlación entre grado de actividad y afectación psicológica se encontraron los siguientes resultados:

Empleando la prueba "t" de Student en relación a SLEDAI-FIGURA DE REY COPIA se obtuvo una significancia de 0.049. En SLEDAI-FIGURA DE REY MEMORIA-COPIA la significancia estadística fue de 0.061. Con pruebas no paramétricas utilizando prueba de rangos con signo de Wilcoxon se obtuvo una significancia asintótica de 0.01 en SLEDAI-FIGURA DE REY COPIA. Manifestando una afectación en la memoria, síntesis y análisis visual.

En SLEDAI-STROOP con pruebas no paramétrica, con prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, en el apartado de PALABRA-SLEDAI el resultado de significancia asintótica fue de 0.021. En COLOR-SLEDAI la significancia estadística fue de 0.01. Mostrando una alteración en el reconocimiento visual y control de la interpretación.

Con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon encontramos una significancia asintótica en NUMERO DE CATEGORÍAS COMPLETAS-SLEDAI de 0.017, en PRUEBAS PARA COMPLETAR PRIMER CATEGORÍA-SLEDAI de 0.032. Lo que traduce alteración en la memoria operativa.

Al relacionar SLEDAI con presencia de neurolupus, glomerulopatía, tiempo de seguimiento y apego a tratamiento encontramos al aplicar la "t" de Student lo siguiente: SLEDAI CON TIEMPO DE SEGUIMIENTO significancia de 0.019, SLEDAI-TIEMPO DE SEGUIMIENTO de 0.019. SLEDAI-NEUROLUPUS de 0.017, SLEDAI-APEGO A TRATAMIENTO de 0.001 y SLEDAI-NEFROPATIA de 0.603, siendo esta última no significativa.

DISCUSIÓN

El deterioro cognitivo es un elemento diagnóstico para determinar la presencia de criterio de neurolupus establecido por ACR a través del comité de nomenclatura de lupus neuropsiquiátrico(5), el cual puede estar relacionado con la actividad de la enfermedad y tratamiento esteroideo. Se ha asociado a la actividad de anticuerpos, oclusión vascular o a efectos secundarios de afectación sistémica. Aunque es multifactorial en su etiología, se ha relacionado a retrovirus y HTLV. En los postulados de la posible relación entre tipo de anticuerpos y sus niveles se han relacionado a niveles altos de IgG aCL con reducción de velocidad psicomotora. IgA aCL asociada a reducción de razonamiento conceptual y habilidades ejecutoras. aCL persistentemente positivo se asocia a deterioro cognitivo. Los déficits pueden ser de diverso grado de intensidad y dar deficiencia en el ámbito social, educacional, y ocupacional. Ellos pueden ser subclínicos o comprometer significativamente la calidad de vida del paciente.

Actualmente sabemos que el deterioro cognitivo puede ser subjetivo y subclínico, sus manifestaciones son muy sutiles, y habitualmente son referidas por el mismo paciente o familiares cercanos. La sospecha clínica es la piedra angular para llegar a establecer su presencia. Ante el más mínimo indicio debe ser investigado. En relación a ello diversos investigadores iniciaron esquemas de valoración como es el minimalista descrito por Folstein en 1975. (5) Posteriormente se emplearon otros esquemas bajo diferentes aproximaciones, de tal forma que Kernan en 1987 (5) establece un examen del estado neuroconductual. Sin embargo, en 1991 la Universidad de Oxford edita el compendio de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de este y otros padecimientos, normando el tipo de pruebas para obtener el diagnóstico.

Las pruebas validadas para establecer deterioro cognitivo están contenidas en el apéndice A del documento emitido por la ACR y el comité de nomenclatura de lupus neuropsiquiátrico publicado en abril de 1999. Son una serie de estudios que evalúan al individuo adulto y validadas para población norteamericana.

El presente estudio pretendió establecer la frecuencia de deterioro cognitivo tanto en pacientes con antecedente de neurolupus y en aquellos sin evidencia de él. Concluimos en base a los resultados obtenidos que la presencia de deterioro cognitivo es independiente al índice de actividad lúpica (SLEDAI), tiempo de seguimiento, apego a tratamiento, nefropatía, y antecedente de episodio previo de neurolupus.

El deterioro cognitivo se documentó en mayor o menor grado en diversas áreas que se traducen en los dominios cognitivos. En nuestro estudio las áreas de aprendizaje (86%), y el nivel conceptual de abstracción (81%) fueron los más afectados. Sin menospreciar la afección en otras áreas como memoria, vía espacial, capacidad de síntesis y análisis. Es decir que en el 100% de los pacientes de acuerdo a los resultados obtenidos con o sin antecedente de neurolupus su función cognitiva está alterada en uno o varios dominios en menor o mayor grado, independientemente de grado de intensidad.

Comparando nuestra población con otros estudios similares existen similitudes en la frecuencia de afección glomerular con respecto a neurolupus. Inicialmente se corroboró que existe una mayor proporción de casos de glomerulonefritis comparado con el número de casos de neurolupus. Pero al evaluar detalladamente el aspecto neuropsicológico de los pacientes se encontró que las manifestaciones neuropsiquiátricas en relación al deterioro cognitivo en lupus es más frecuente que lo anteriormente registrado, y supera en número a las alteraciones renales. (23)

Específicamente en deterioro cognitivo se refiere una frecuencia de 55%, en diversas revisiones que describen un rango de frecuencia de 43% a 50% tanto para población pediátrica y de adultos (5,24). La frecuencia de nuestro estudio es más alta con un rango de 12% a 81% de acuerdo al dominio afectado. Haciendo notar la relevancia de ser practicado exclusivamente en población pediátrica mexicana.

Al comparar la relación de índice de actividad de enfermedad lúpica (SLEDAI) con la presencia de neurolupus, la mayoría de los estudios al igual que el nuestro coinciden en que no existe relación. Pero por el contrario recientes reportes sí muestran una relación entre actividad lúpica y deterioro cognitivo, con la particularidad de presentarse en pacientes muy graves. (14,23,24)

Lo anteriormente expuesto revela la concordancia del menos precio hacia un aspecto poco estudiado y de gran relevancia. Las funciones cognitivas deben evaluarse en forma sistemática al igual que el resto de los apartados que conforman el criterio de neurolupus. Por su peculiaridad de ser subclínico y desapercibido, debe tenerse la acuosidad clínica para sospecharlo. De tal forma se hará un diagnóstico en forma temprana o establecerá su relación con otras manifestaciones de la enfermedad y se obtendrá en conjunto un cierto índice de actividad. Deben realizarse más estudios acerca de deterioro cognitivo en población pediátrica mexicana con el fin de establecer un procedimiento de evaluación normado y validado, para llegar a conocer su incidencia, prevalencia y relación con otras manifestaciones clínicas del lupus. Así como determinar si existe relación con el índice de actividad de enfermedad lúpica (SLEDAI)

CONCLUSIONES:

En población mexicana infantil no existe registro de valoración neuropsiquiátrica para determinar la presencia de deterioro cognitivo. No se han estandarizado los procesos de evaluación, ni se ha propuesto algún método. No se ha determinado su incidencia, prevalencia o relación con otras manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico.

El deterioro cognitivo puede cursar en forma subclínica y ser imperceptible para el médico, ó por el contrario repercutir en el estado sociocultural del paciente, y afectar su relación con el medio e inclusive incapacitarlo. Debido a que requiere de los procesos de atención, abstracción, memoria, y habilidad de respuesta motora para realizar sus actividades cotidianas y sobrevivir en su medio. Sin embargo, también las requiere para el desempeño de sus actividades académicas o profesionales, que de igual forma le permitirán subsistir en el aspecto laboral. Dichos elementos confluyen para proporcionar al individuo la capacidad de relacionarse y satisfacer sus necesidad biopsicosociales, proporcionándole una adecuada calidad de vida.

Por lo anterior se propone realizar una evaluación psicológica y neuropsicométrica a todos los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico al momento del diagnóstico y un monitoreo consecutivo al menos cada 6 meses. Procedimiento que debe de llevarse a cabo, independientemente de la presencia de síntomas o signos evidentes de afección neurológica. Lo anterior proporcionará al paciente una evaluación integral, un diagnóstico temprano, un tratamiento específico y una mejor calidad de vida.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Caso _____

Sexo _____

Edad _____

Dx _____

Fecha de Dx _____

Criterios Dx _____

Tx actual _____

Apego a Tx SI _____

NO _____

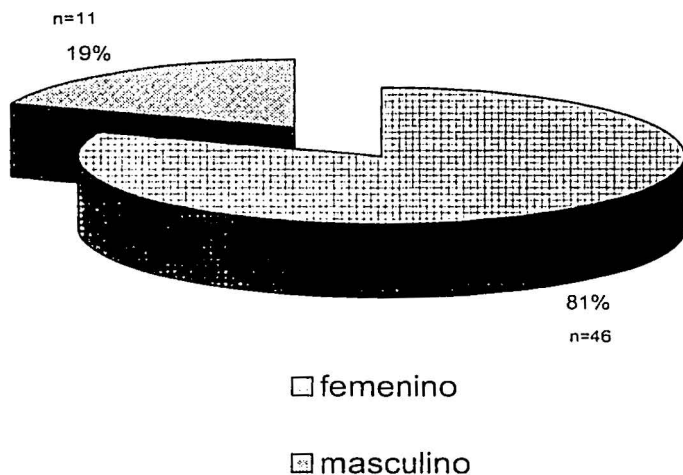
Tiempo de Seguimiento _____

Enfermedades Asociadas _____

Deterioro Cognitivo _____

SLEDAI _____

GRAFICA 1
DISTRIBUCION DEL SEXO

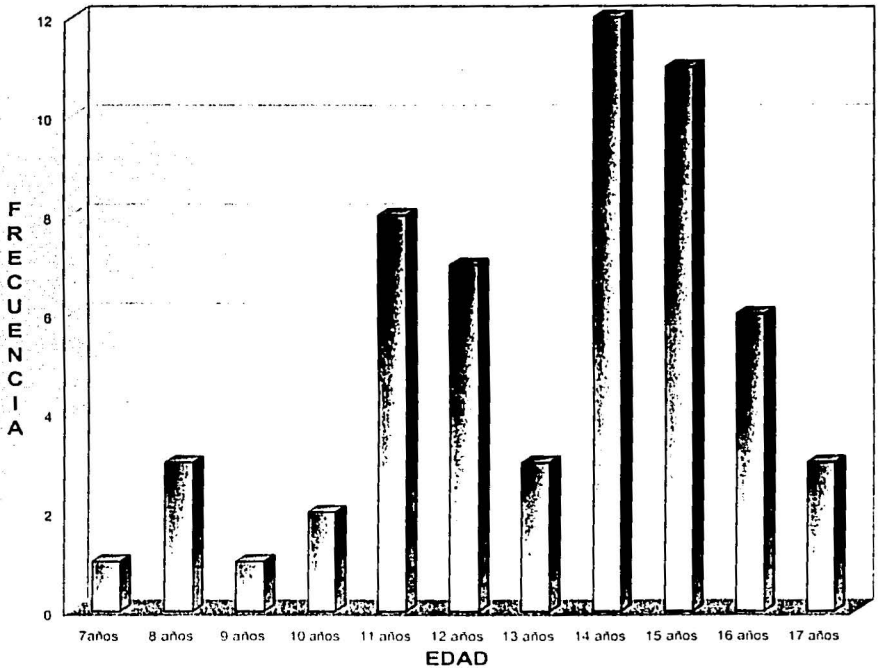


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMFG

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 2

**DISTRIBUCION POR EDAD EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO**

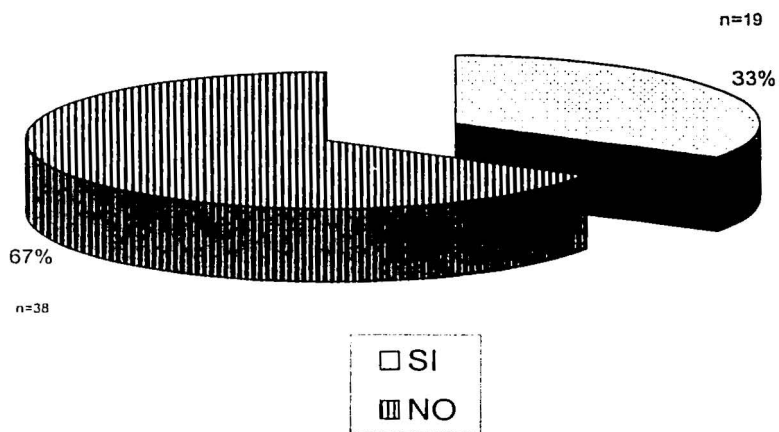


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3

RELACION DE LOS PACIENTES CON ANTECEDENTE DE NEUROLUPUS

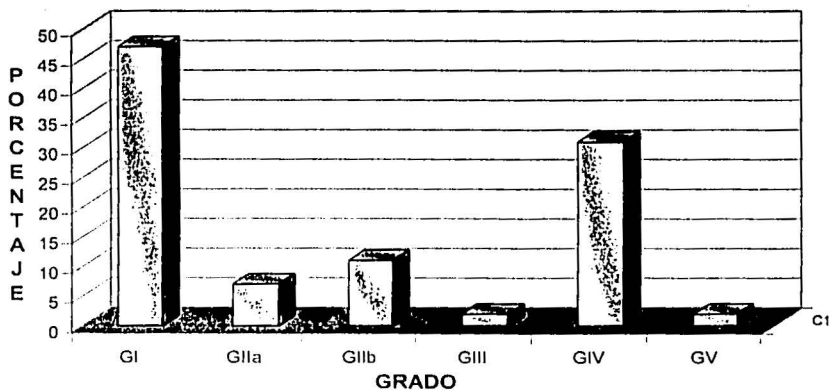


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMFG

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4

**DISTRIBUCION DEL GRADO DE NEFROPATIA LUPICA
SEGUN LA CLASIFICACION EN LA OMS DE LA
POBLACION ESTUDIADA**

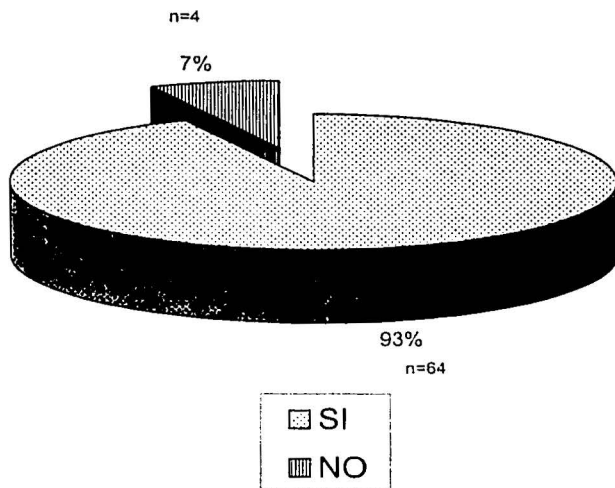


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMEG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 5

RELACION DE APEGO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

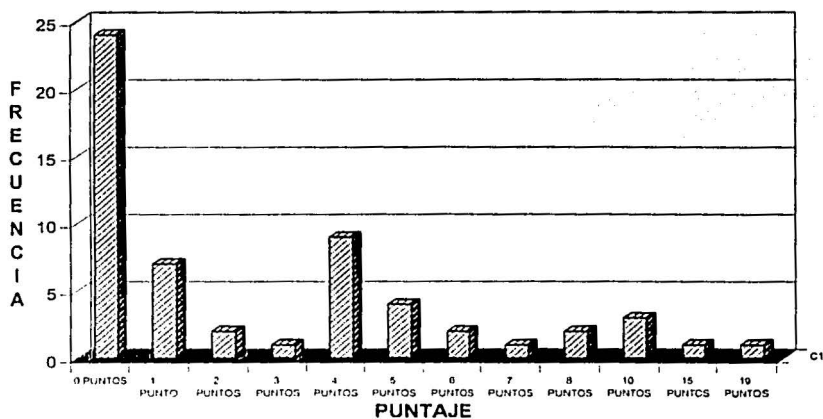


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 6

DISTRIBUCION DE SLEDAI EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

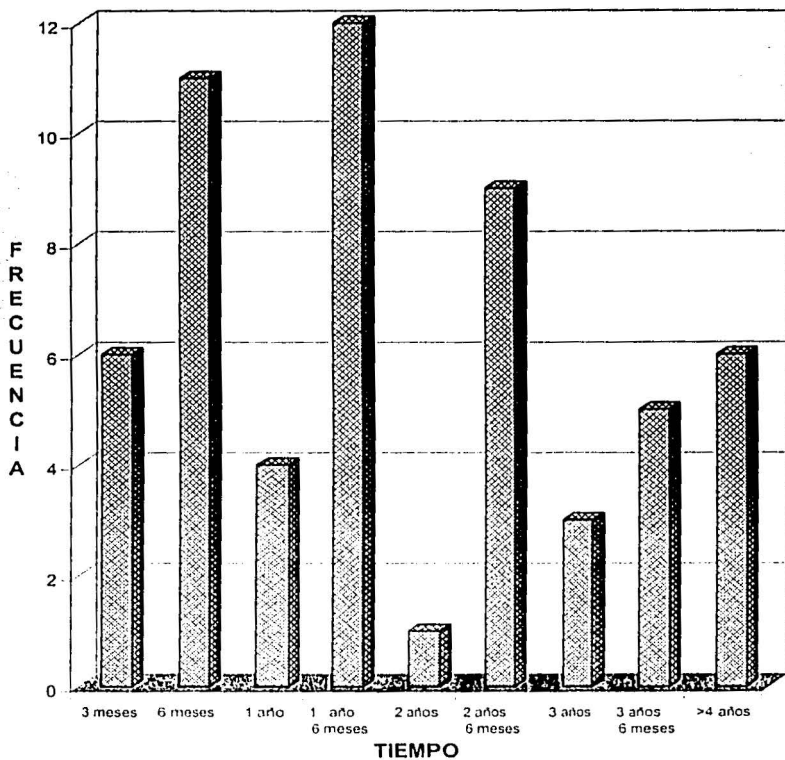


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 7

**DISTRIBUCION DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LOS
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

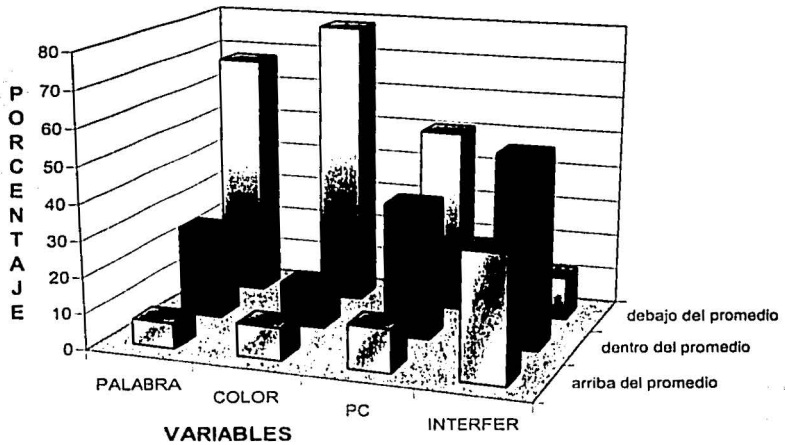


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMFG

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 8

DISTRIBUCION DEL RESULTADO EN LA APLICACION DE LA PRUEBA STROOP

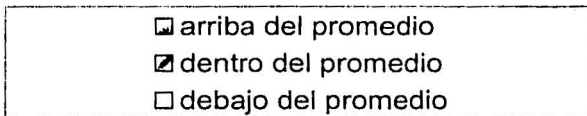
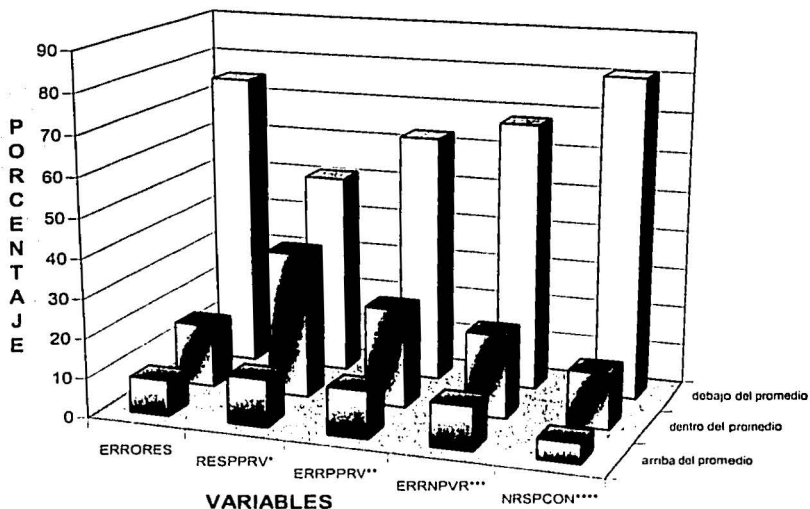


FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 9 A

DISTRIBUCION DEL RESULTADO EN LA APLICACION DE LA PRUEBA WISCONSIN



*RESPPRV RESPUESTAS PERSEVERATIVAS
 **ERRPPRV ERRORES PERSEVERATIVOS

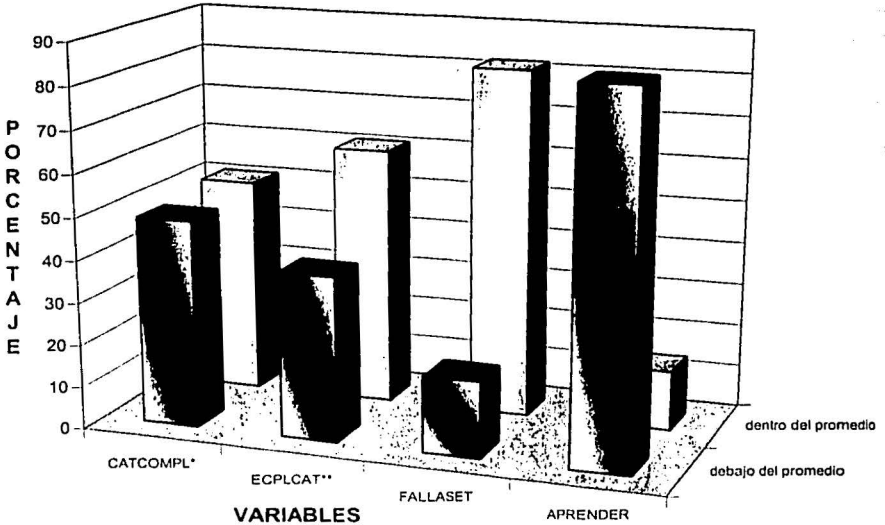
***ERRNPVR ERRORES NO PERSEVERATIVOS
 ****NRSPCON NIVEL CONCEPTUAL

FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMEG

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 9 B

DISTRIBUCION DEL RESULTADO EN LA APLICACION DE LA PRUEBA WISCONSIN



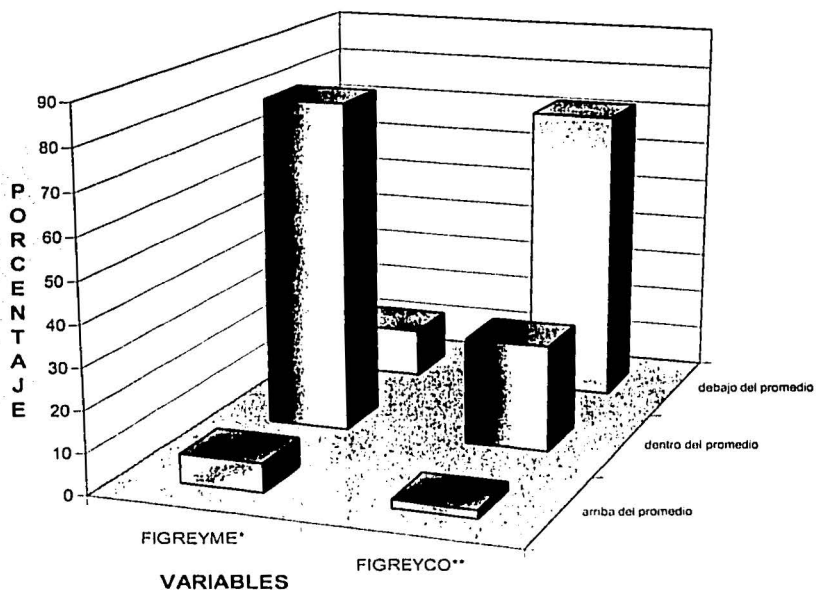
* CATCOMPL CATEGORIAS COMPLETADAS
** ECPLCAT ENSAYO PARA COMPLETAR CATEGORIA

FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL HIMRG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 10

DISTRIBUCION DEL RESULTADO EN LA APLICACION DE LA PRUEBA DE FIGURA DE REY



* FIGREYME FIGURA DE REY MEMORIA
** FIGREYCO FIGURA DE REY COPIA

FUENTE: PACIENTES DEL CEDI DE 1996 A JULIO DEL 2002 DEL NIMFG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin including the exanthemata. Vol IV. Tay W, editor/translator. London: The New Sydeham Society:1875 p14-47
- 2) Kassan SS., Lockshin MD. Central nervous system lupus erythematosus: the need for classification. *Arthritis Rheum* 1979;22:1382-5
- 3) Singer J, Denburg JA, and the Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. *J Rheumatol* 1990;17:1397-402
- 4) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277
- 5) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and care definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608
- 6) Johnson RT, Richardson EP. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1968;47:337-69
- 7) Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases. 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:212-21
- 8) Hanly JG, Walsh NMG, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:732-41
- 9) Hanly JG, Liang MH. Cognitive disorders in systemic lupus erythematosus: epidemiologic and clinical issues. *Ann NY Acad Sci* 1997;823:60-8
- 10) Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB: The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:47-52
- 11) Hanly J, Fisk J, Sherwood G, Jones E, Jones JV, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:562-567
- 12) Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA: Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:357-64
- 13) Ginsburg KS, Wright EA, Larson MG, Fossel AH, Albert M, Schur PH, Liang MH: A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;35:776-782
- 14) Papero PH, Bluestein HG, White P, Lipnick RN: Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:417-24
- 15) Denburg SD, Carbotte RM, Long AA, Denburg: Neuropsychological correlates of serum lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Brain Behav Immun* 1998;2:222-34
- 16) Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA: Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: cognitive function, mood, and self-report. *J Rheumatol* 1997;24:998-1003
- 17) Denburg JA, Carbotte RM, Denburg SA. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1987;37:464-7
- 18) Aharon-Peretz J, Brenner B, Aymel E, Metz L, Peretz A, Hemli JA. Neurocognitive dysfunction in antiphospholipid antibody syndrome [abstract]. *Lupus* 1995;2 Suppl 2:101
- 19) Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD, Eastwood B, Hong C, Sherwood G, et al. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:291-6
- 20) Kozora E, Thompson LL, West S, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease.
- 21) West SG. Lupus and the nervous system. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:408-414
- 22) Bennett-Levy J. Determinants or performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure Test: an analysis on a new technique for single case assessment. *Br J Clin Psych* 1984;23:109-119
- 23) Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, Bankhurst AD, Brooks WM. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536-42
- 24) Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol* 1995;22:863-7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN