



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

ALTERACIONES COGNOSCITIVAS
Y VASORREACTIVIDAD CEREBRAL
EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

TESIS DE ESPECIALIDAD QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA: DANIEL MAGOS RODRÍGUEZ

TUTOR: CANTÚ BRITO CARLOS GERARDO.

UNAM

MÉXICO, D.F. AGOSTO DE 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por estar conmigo siempre.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición,
al Departamento de Neurología y a mis profesores por formarme
como un profesional de la salud al servicio de mi país.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	TABLAS	PÁGINA
1.	Subtipos clínicos en esclerosis sistémica	9
2.	Autoanticuerpos en esclerosis sistémica	12
3.	Criterios ACR-EULAR para la clasificación de Esclerosis sistémica	13
4.	Terapéutica en esclerosis sistémica	15
5.	Dominios cognoscitivos	18
6.	Trastorno cognoscitivo mayor - Criterios diagnósticos	21
7.	Trastorno cognoscitivo leve - Criterios diagnósticos	21
8.	Valores de Normalidad para el IRR por Grupo de Edad	28
9.	Variables independientes	32
10.	Variables dependientes	32
11.	Características Generales	38

FIGURAS	PÁGINA
1. Fisiopatología de la esclerosis sistémica	11
2. Complicaciones orgánicas asociadas con esclerosis sistémica.	14
3. Reactividad vasomotora cerebral	26
4. Índice de Retención Respiratoria	27
5. Trail Making Test parte A	39
6. Trail Making Test parte B	40
7. Retención de Dígitos	40
8. Índice de Retención Respiratoria	41

ÍNDICE

Tabla de Contenido	Página
Agradecimientos	2
Lista de Tablas e Ilustraciones	3
I. INTRODUCCIÓN	7
II. MARCO TEÓRICO	8
A. ESCLEROSIS SISTÉMICA	8
1. Definición y clasificación	8
2. Epidemiología	8
3. Fisiopatología	10
4. Criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas	13
5. Tratamiento	15
B. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	16
1. Generalidades	16
2. Manifestaciones en Sistema Nervioso Periférico	16
3. Manifestaciones en Sistema Nervioso Central	17
C. DETERIORO COGNOSCITIVO	18
1. Generalidades	18
2. Pruebas neuropsicológicas	23
D. VASORREACTIVIDAD CEREBRAL	25
1. Generalidades	25
2. Evaluación de la Vasorreactividad Cerebral	26
III. HIPÓTESIS	29
IV. OBJETIVOS	29
A. Objetivo primarios	29
B. Objetivos secundarios	29
V. DISEÑO	30
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	30
A. Universo del estudio	30
B. Tamaño de la muestra	30
C. Criterios de selección	31
1. Criterios de inclusión	31
2. Criterios de exclusión	

3. Criterios de eliminación	31
	31
D. DEFINICIÓN DE VARIABLES	32
1. Variables independientes	32
2. Variables dependientes	32
E. Descripción de procedimientos	33
F. Criterios operacionales	35
G. Métodos estadísticos	37
VII. RESULTADOS	38
VIII. DISCUSIÓN	42
IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	45
X. CONCLUSIONES	46
XI. REFERENCIAS	47

I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune caracterizada por las siguientes tres condiciones: daño microvascular, alteraciones de la regulación en la inmunidad innata y adaptativa y fibrosis generalizada en múltiples órganos.

Las principales manifestaciones clínicas involucran la piel, pulmón y riñón, siendo la afección de estos un parámetro de progresión de la enfermedad.

Se ha considerado que el involucro del Sistema Nervioso Central y Periférico puede presentarse hasta en el 40% de estos pacientes.

Las manifestaciones neurológicas más comúnmente reportadas incluyen enfermedad vascular cerebral, cefalea y crisis convulsivas.

Se han encontrado recientemente alteraciones cognoscitivas en pacientes con Esclerosis Sistémica por lo que se está buscando caracterizar el patrón de las alteraciones cognoscitivas.

Existen además alteraciones en la vasorreactividad cerebral lo que podría contribuir a las manifestaciones neurológicas.

La afección neurológica en Esclerosis Sistémica es un área de investigación reciente.

II. MARCO TEÓRICO

A. ESCLEROSIS SISTÉMICA

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune caracterizada por las siguientes tres condiciones: daño microvascular, alteraciones de la regulación en la inmunidad innata y adaptativa y fibrosis generalizada en múltiples órganos.

La fibrosis de la piel es el rasgo distintivo, sin embargo, la evolución, pronóstico y desenlace de la enfermedad está dado por la afección pulmonar, cardíaca, gastrointestinal y renal¹.

De acuerdo a la extensión del involucro cutáneo los pacientes se agrupan en esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc) y esclerosis sistémica cutánea difusa (dcSSc). En la lcSSc la fibrosis cutánea está restringida a los dedos, extremidades distales y cara, mientras que en la dcSSc, el tronco y las extremidades proximales están afectadas.

En base al involucro cutáneo, manifestaciones clínicas asociadas, anticuerpos y progresión se han definido subtipos (Tabla 1).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia estimadas varían de acuerdo a la región geográfica y al diseño de los estudios realizados. Se ha reportado una incidencia anual de 3.7 – 43 casos por millón y una prevalencia de 38 – 658 casos por millón. Existe una prevalencia mayor en mujeres con una relación M:H de 4.7-10:1 en las series publicadas².

Tabla 1. Subtipos clínicos en esclerosis sistémica¹.

Subtipo Clínico	Manifestaciones clínicas	Objetivo principal de los anticuerpos	Curso de la enfermedad
Esclerosis sistémica cutánea limitada	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis cutánea distal, esclerodactilia, telangiectasias y calcinosis cutis prominentes. - Enfermedad intersticial pulmonar grave y crisis renal esclerodérmica son raras 	Proteínas del centrómero	<ul style="list-style-type: none"> - El fenómeno de Raynaud puede preceder otras manifestaciones - Progresión lenta con desarrollo tardío de HAP
Esclerosis sistémica cutánea difusa	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis cutánea proximal hasta los codos y rodillas, incluyendo el tronco. - Frote tendinoso puede estar presente 	Topoisomerasa I y RNA polimerasa III	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis cutánea rápidamente progresiva - Presentación temprana de complicaciones cardíacas, pulmonares y renales
Esclerosis sistémica <i>sine</i> escleroderma	<ul style="list-style-type: none"> - Involucro cutáneo no detectable 	Proteínas nucleares y del centrómero	<ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud, anomalías capilares en el lecho ungueal y HAP
Síndrome de sobreposición	<ul style="list-style-type: none"> - Características de otra enfermedad de tejido conectivo en el escenario de esclerosis sistémica 	U1 RNP, PM-Scl, Ro y La	<ul style="list-style-type: none"> - Involucro musculoesquelético prominente - Fibrosis pulmonar y crisis renal esclerodérmica son raras

HAP, Hipertensión arterial pulmonar; RNP, Ribonucleoproteína

La edad media al diagnóstico es de 46 ± 15.8 años³.

La supervivencia a 10 años del diagnóstico de la enfermedad ha mejorado hasta ser de 66% desde la década de los 90s. La supervivencia media reportada después del diagnóstico es de 11 años. Las principales causas de muerte son la presencia de fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar.

Se ha descrito que los siguientes son factores que afectan de manera negativa la supervivencia: proteinuria, hipertensión arterial pulmonar, restricción pulmonar, disnea, edad mayor de inicio, DLCO disminuida, sexo masculino y score de Rodman mayor de 10².

3. FISIOPATOLOGÍA

En la esclerosis sistémica están implicados los siguientes procesos: alteraciones vasculares, inflamación, autoinmunidad y fibrosis.

Las células involucradas son células endoteliales, plaquetas, células estructurales (pericitos, células de músculo liso vascular, fibroblastos y miofibroblastos) y células inmunes (células T, células B, monocitos, macrófagos y células dendríticas).

Los mediadores de la activación incluyen factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), IL-6, IL-13, endotelina 1, angiotensina II, mediadores lipídicos, autoanticuerpos y especies reactivas de oxígenos (ROS)¹ (Figura 1).

DAÑO VASCULAR Y MICROANGIOPATÍA

El daño microvascular y la activación de células endoteliales son las primeras alteraciones en la esclerosis sistémica. El daño vascular progresivo causa una reducción en el número de capilares, engrosamiento de la pared del vaso debido a proliferación de células de músculo liso y de la íntima, estrechamiento de la luz, lo cual lleva a hipoxia tisular y estrés oxidativo.

INFLAMACIÓN Y RESPUESTA INMUNE

Existe presencia de células y moléculas inflamatorias en tejidos blanco, tales como piel y pulmón. Los macrófagos y monocitos circulantes e infiltrantes, células dendríticas y del estroma expresan interferón tipo I (INF I). El tejido fibrótico tiene infiltración por células T CD-4, macrófagos, células B activadas, células dendríticas plasmocitoides y mastocitos. Predominan los linfocitos T CD-4 tipo T_H2, caracterizados por secretar IL-4 e IL-13. Estas citocinas estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular. La IL-6 induce la respuesta tipo T_H2, inflamación y fibrosis.

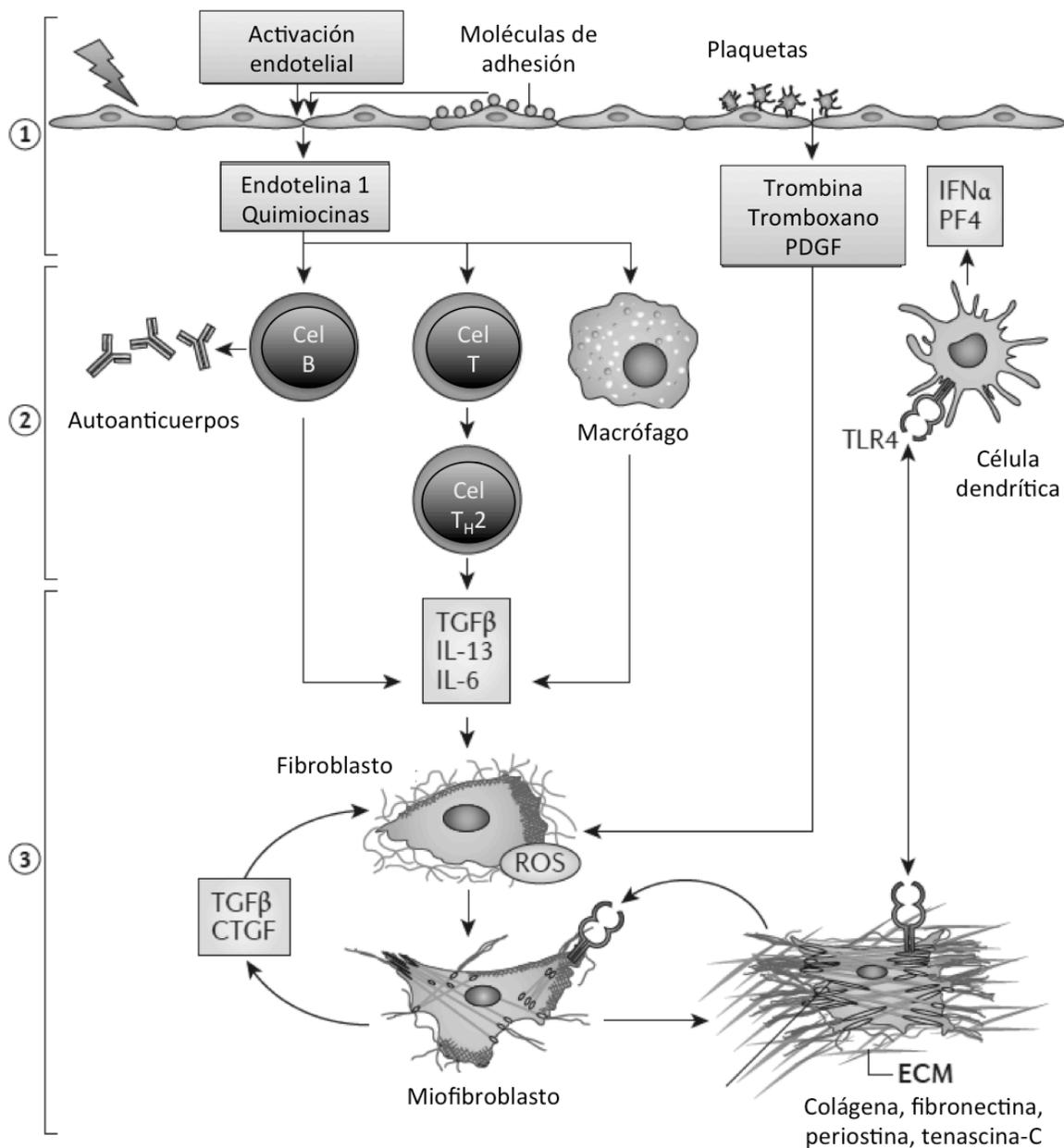


Figura 1. Fisiopatología de la esclerosis sistémica. La activación de fibroblastos y la fibrosis subyacente en la esclerosis sistémica son inducidos por daño vascular y activación endotelial, lo cual lleva a una reacción de inflamación descontrolada. Paso 1: la respuesta vascular al daño consiste en activación endotelial, producción de endotelina 1 y quimiocinas, expresión aumentada de moléculas de adhesión y activación plaquetaria. Paso 2: en respuesta a las quimiocinas y receptores de adhesión, varios tipos de células inflamatorias son reclutadas. Células T_{H2} activadas secretan TGF β e IL-13, células B producen autoanticuerpos e IL-6, macrófagos liberan TGF β y células dendríticas secretan INF- α y factor plaquetario 4 (PF4). Paso 3: fibroblastos residentes, activados por una mezcla de citocinas, generan ROS y son llevados a un proceso de diferenciación hacia miofibroblastos, los cuales son responsables de la producción excesiva de la matriz extracelular. Activación de receptores tipo Toll 4 (TLR4) en células inmunes y miofibroblastos por la matriz extracelular exagera esta reacción. Tomado de Allanoire, Y. et al¹.

Los autoanticuerpos están dirigidos contra componentes nucleares, nucleolares, receptores de superficie celular y antígenos extracelulares (Tabla 2)

Tabla 2. Autoanticuerpos en esclerosis sistémica		
Objetivo primario del autoanticuerpo	Patrón de inmunofluorescencia	Asociación clínica
Esclerosis sistémica cutánea difusa		
DNA topoisomerasa I	Moteado	Enfermedad pulmonar intersticial
RNA polimerasa III	Moteado	Crisis renal y cáncer
Fibrilarina (proteína ribonucleolar, objetivo U3 RNP)	Nucleolar	Hipertensión arterial pulmonar y miositis
Esclerosis sistémica cutánea limitada		
Proteínas del centrómero	Centromérico	Úlceras digitales isquémicas y telangiectasias
Ribonucleoproteína Th/To	Nucleolar	Enfermedad pulmonar intersticial

RNP, ribonucleoproteína

El hallazgo característico es la acumulación progresiva en los tejidos de una matriz fibrosa compuesta de colágeno, elastina, glicosaminoglucanos y fibronectina. Esto lleva a una cicatrización permanente y reemplazo de la arquitectura tisular normal con un tejido conectivo compacto, rígido y estresado mecánicamente.

El tejido fibrótico está caracterizado por la presencia de miofibroblastos resistentes a la apoptosis, positivos para actina de músculo liso α .

4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los criterios actuales de clasificación publicados en 2013 por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea en Contra del Reumatismo (ACR-EULAR) tienen una alta sensibilidad y especificidad (0.91 y 0.92 respectivamente) (Tabla 3)⁴.

Tabla 3. Criterios ACR-EULAR para la clasificación de Esclerosis sistémica⁴.

Ítem	Sub-Ítem	Puntuación
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas		9
Engrosamiento de la piel de los dedos	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia de los dedos (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas)	4
Lesiones en la punta de los dedos	Úlceras digitales	2
	Cicatrices en las yemas de los dedos	3
Telangiectasias		2
Capilares del lecho ungueal anormales		2
Involucro pulmonar	Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad intersticial pulmonar	2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos relacionas a escleroderma	Anticentrómero Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70) Anti-RNA polimerasa III	3

Un diagnóstico oportuno permite intervenciones terapéuticas tempranas para prevenir el daño orgánico irreversible y mejorar el pronóstico.

El curso natural de la fibrosis cutánea está caracterizado generalmente por un rápido incremento, seguido de un periodo de estabilización, después del cual la fibrosis cutánea aminora lentamente.

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación grave, los factores de riesgo incluyen una duración de la enfermedad prolongada, presencia de anticuerpos anticentrómero y presencia de telangiectasias.

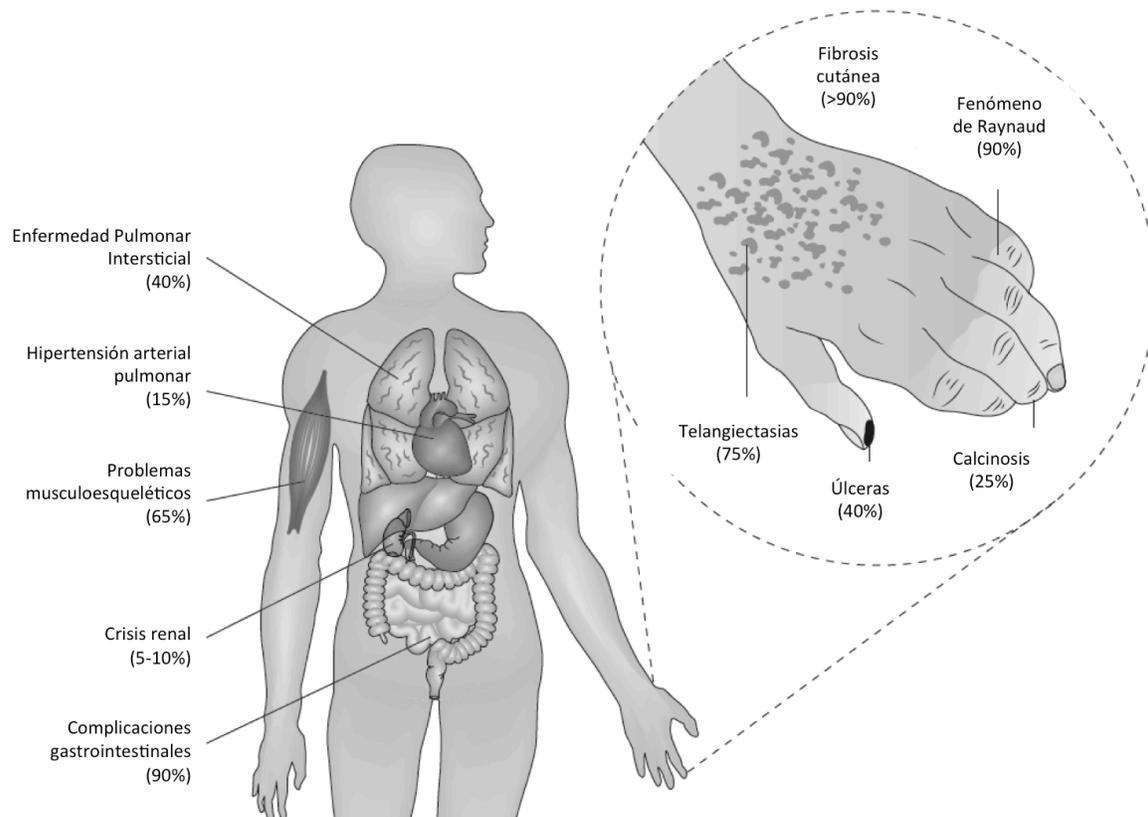


Figura 2. Complicaciones orgánicas asociadas con esclerosis sistémica. La fibrosis descontrolada y la cicatrización de la piel y órganos internos en esclerosis sistémica lleva a complicaciones graves. La frecuencia promedio de las complicaciones específicas se indica entre paréntesis. HAP, Hipertensión arterial pulmonar. Tomado de Allanore, Y. et al¹.

La fibrosis pulmonar es de predominio basal, se asocia en gran porcentaje a HAP y en el abordaje son útiles la espirometría, DLCO, caminata de 6 minutos y estudios de imagen (TC de tórax).

La presencia de úlceras digitales es el mayor predictor de la aparición de úlceras recurrentes.

5. TRATAMIENTO

El abordaje inicial para el manejo óptimo consiste en determinar el fenotipo y el estadio de la enfermedad.

La terapéutica actual incluye inmunosupresión general además de terapias específicas para las complicaciones.

En la Tabla 4 se muestran las diferentes opciones terapéuticas y su mecanismo de acción.

Tabla 4. Terapéutica en esclerosis sistémica

Agente terapéutico	Asociación clínica
Enfermedad intersticial pulmonar	
Mofetil micofenolato	Inmunosupresor
Pirfenidona	Antifibrótico
Palmolidomida	Antifibrótico
Enfermedad en general	
Fresolimumab	Anti-fibrótico (anticuerpo específico para TGF β)
Rinolcept	Inhibidor de IL-1
Tocilizumab	Anticuerpo específico para el receptor de IL-6
Abatacept	Inhibidor de la activación de células T

TGF β , factor transformante del crecimiento β

B. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

1. GENERALIDADES

En la esclerosis sistémica se puede involucrar el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP).

Se ha reportado manifestaciones neurológicas hasta en un 40% de los pacientes.

La afección en SNP se ha descrito en forma de neuropatías por atrapamiento, neuropatías craneales, plexopatías, radiculopatías y polineuropatías.

Las manifestaciones descritas en SNC son enfermedad vascular cerebral, encefalopatía, cefalea, crisis convulsivas y deterioro cognoscitivo.

El dolor es un síntoma muy frecuente; los episodios se atribuyen al fenómeno de Raynaud, úlceras activas, sinovitis y alteraciones gastrointestinales. El involucro muscular frecuentemente es resultado de miopatía o miositis.

2. MANIFESTACIONES EN SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

La neuropatía periférica es la manifestación más frecuente, seguida por las neuropatías por atrapamiento, neuralgia trigeminal y mononeuritis múltiple.

En la patogénesis se han propuesto las siguientes hipótesis: (1) un mecanismo vascular-dependiente con involucro del *vasa nervorum* lo cual es apoyado al hallarse evidencia de degeneración axonal; (2) un mecanismo compresión-dependiente el cual es apoyado por los datos reportados de desmielinización y (3) un mecanismo autoinmune-dependiente⁵.

Se ha reportado la presencia de neuropatía periférica sensitiva pura focal o multifocal no dependiente de longitud.

3. MANIFESTACIONES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las manifestaciones en SNC son más comunes de lo que se pensaba previamente. Algunas manifestaciones se han descrito como secundarias, asociadas a complicaciones por el curso de la enfermedad y la afección de otros órganos como riñón o comorbilidades como hipertensión descontrolada.

En ausencia de involucro renal u otras comorbilidades relevantes, se han reportado casos de enfermedad vascular cerebral con infartos isquémicos, ataques isquémicos transitorios y vasculitis.

Heron et al. (1998) reportaron dos casos de pacientes con alteraciones conductuales, ataques isquémicos transitorios y trastornos de la marcha. En la autopsia se encontró mineralización con depósitos de calcio en arterias y arteriolas de ganglios de la base, hipotálamo, núcleo dentado, corteza frontal, cerebelar y en cuerpos mamilares.

Amaral et al. (2013), en una revisión sistemática, estudiaron 9506 casos de pacientes con esclerosis sistémica encontrando una alta prevalencia de síntomas neurológicos: cefalea (23%), crisis convulsivas (13.5%) y deterioro cognoscitivo (8.4%). Otras alteraciones encontradas fueron: depresión, ansiedad, miopatía, neuralgia trigeminal, polineuropatía y neuropatías por atrapamiento⁷.

C. DETERIORO COGNOSCITIVO

1. GENERALIDADES

La característica principal del deterioro o trastorno cognoscitivo es el declive cognoscitivo adquirido en uno o más dominios de la cognición, basado en:

1. La preocupación acerca de la cognición por parte del propio individuo, de un informante que lo conoce o del clínico.
2. Un rendimiento en una evaluación objetiva menor del esperado o que ha empeorado a lo largo del tiempo.

De acuerdo al DSM-V el estudio y descripción de los trastornos cognoscitivos se basa en dominios cognoscitivos bien definidos (Tabla 5)⁸.

Tabla 5. Dominios cognoscitivos		
Dominio cognoscitivo	Ejemplos de síntomas u observaciones	Ejemplos de evaluaciones
Atención compleja (atención continua, atención dividida, atención selectiva, velocidad de procesado)	<p>Mayor: Tiene importantes dificultades en entornos con múltiples estímulos (TV, radio, conversaciones); cualquier cosa que suceda en su entorno le distrae fácilmente. Incapaz de atender a menos que los impulsos de entrada sean limitados y simplificados. Tiene dificultades para retener la información nueva, como recordar números de teléfono o direcciones que le acaban de dar, o explicar lo que se acaba de decir. Incapaz de hacer cálculos mentales. Invierte más tiempo del habitual en pensar, se le han de simplificar los componentes por procesar a uno o pocos.</p> <p>Leve: Tarda más que antes en hacer las tareas normales. Empieza a encontrar errores en las tareas rutinarias, descubre que el trabajo necesita más comprobaciones que antes. Puede pensar mejor cuando no le distraen otras cosas (radio, TV, otras conversaciones, teléfono móvil, conducir).</p>	<p>Atención continua: Mantenimiento de la atención a lo largo del tiempo (p. ej., pulsando un botón cada vez que oye una señal acústica o durante un período de tiempo).</p> <p>Atención selectiva: Mantiene la atención a pesar de los estímulos externos y los factores de distracción: debe escuchar cifras y letras que se leen, pero se le pide que cuente sólo las letras.</p> <p>Atención dividida: Realizar dos tareas al mismo tiempo: dar golpecitos rápidos a la vez que se aprende una narración que se lee. La velocidad de procesado de cualquier tarea se puede cuantificar cronometrándola (p. ej., tiempo para agrupar bloques de un tipo determinado, tiempo para asociar símbolos con números, velocidad de respuesta, como la velocidad con que se cuenta o en series de tres velocidades).</p>

<p>Función ejecutiva (planificación, toma de decisiones, memoria de trabajo, respuesta a la retroinformación o corrección de errores, inhibición/hábitos predominantes, flexibilidad mental)</p>	<p>Mayor: Abandona proyectos complejos. Se tiene que centrar en una tarea cada vez. Tiene que fiarse de otros para planificar las actividades instrumentales de la vida cotidiana o tomar decisiones.</p> <p>Leve: Necesita un esfuerzo mayor para acabar proyectos de varias fases. Tiene grandes dificultades con la multitarea o dificultades para retomar una tarea interrumpida por una visita o una llamada telefónica. Se queja de una mayor fatiga provocada por el esfuerzo adicional necesario para organizarse, planificarse y tomar decisiones. A veces dice que las grandes reuniones sociales son más agotadoras o las disfruta poco a causa del gran esfuerzo necesario para seguir las distintas conversaciones.</p>	<p>Planificación: Puede encontrar la salida de un laberinto, interpretar una secuencia de imágenes o una disposición de objetos.</p> <p>Toma de decisiones: Realización de tareas que valoran el proceso de decisión ante alternativas diversas (p. ej., apuestas simuladas).</p> <p>Memoria de trabajo: Capacidad para retener la información durante un período de tiempo breve y manipularla (p. ej., sumar una lista de números o repetir una serie de números o de palabras hacia atrás).</p> <p>Retroalimentación/Utilización de los errores: Capacidad de aprovechar la retroalimentación para deducir las reglas para resolver un problema.</p> <p>Inhibición o hábitos predominantes: Capacidad para escoger una solución más compleja y que requiere más esfuerzo para ser correcta (p. ej., mirar en la dirección contraria a la que indica una flecha, decir el color de las letras de una palabra en lugar de la propia palabra).</p> <p>Flexibilidad mental o cognitiva: Capacidad para alternar entre dos conceptos, tareas o reglas de respuesta (p. ej., de números a letras, de respuesta verbal a pulsar una tecla, de sumar números a ordenarlos, de ordenar objetos por tamaño a ordenarlos por color).</p>
<p>Aprendizaje y memoria (memoria inmediata/memoria reciente [incluidos el recuerdo libre, el recuerdo evocado y la memoria de reconocimiento], memoria a muy largo plazo [semántica, autobiográfica], aprendizaje implícito)</p>	<p>Mayor: Se repite en una conversación, a menudo dentro de la misma conversación. No es capaz de seguir una lista breve de artículos para comprar o de planes para el día. Necesita recordatorios frecuentes que le orienten en la tarea que está haciendo.</p> <p>Leve: Tiene dificultades para recordar acontecimientos recientes y cada vez depende más de las listas o el calendario. Necesita recuerdos ocasionales o repasos para reconocer los personajes de la película o una novela. Ocasionalmente puede repetirse durante unas semanas con la misma persona. Se olvida de qué facturas están ya pagadas.</p> <p>Nota: Excepto en las formas graves de trastorno neurocognitivo marcado, las memorias semántica, autobiográfica e implícita se conservan relativamente bien, comparadas con la memoria reciente.</p>	<p>Memoria inmediata: Capacidad para repetir una lista de palabras o de números. Nota: A veces la memoria inmediata se incluye en la Memoria de trabajo.</p> <p>Memoria reciente: Valora el proceso de codificar información nueva (p. ej., listas de palabras, una narración breve o un diagrama). Los aspectos de la memoria reciente que se pueden comprobar son: 1) el recuerdo libre (se pide a la persona que recuerde el máximo número posible de palabras, diagramas o elementos de una narración), 2) el recuerdo evocado (el examinador ayuda a recordar ofreciendo pistas como "Señala los productos alimenticios de la lista" o "Nombra a todos los niños de la narración"), y 3) memoria de reconocimiento (el examinador pregunta cosas concretas, p. ej., "¿Estaba la palabra 'manzana' en la lista?" o "¿Has visto este diagrama o este dibujo?").</p> <p>Otros aspectos de la memoria que pueden evaluarse son la memoria semántica (recuerdos de hechos), la memoria autobiográfica (recuerdos de episodios personales o de personas) y el aprendizaje implícito (de procedimientos, aprendizaje inconsciente de habilidades).</p>
<p>Lenguaje (lenguaje expresivo [incluye nombrar cosas, encontrar palabras, fluidez, gramática y sintaxis] y lenguaje receptivo)</p>	<p>Mayor: Tiene dificultades significativas con el lenguaje expresivo o receptivo. A menudo utiliza términos generales como "eso" o "ya sabes a lo que me refiero" y prefiere los pronombres personales a los nombres. Cuando el trastorno es grave, puede que no recuerde ni los nombres de los amigos íntimos o de la familia. Puede mostrar tanto un uso idiosincrásico de las palabras, como errores gramaticales, lenguaje espontáneo o economía del habla. Estereotipia del habla, ecolalia y habla automática, que acostumbran a preceder al mutismo.</p> <p>Leve: Tiene claras dificultades para encontrar las palabras. A veces sustituye los términos generales por otros específicos. A veces evita usar nombres concretos de personas conocidas. Los</p>	<p>Lenguaje expresivo: Nombres confrontados (identificación de objetos o imágenes), fluidez (p. ej., citar el máximo número posible de elementos de una categoría semántica [p. ej., animales] o fonémica [p. ej., palabras que empiecen por F] en 1 minuto).</p> <p>Gramática y sintaxis (omisiones o usos incorrectos de artículos, preposiciones, verbos auxiliares, etc.): los errores observados durante las pruebas de nombres y de fluidez se comparan con los valores normales para valorar la frecuencia de los errores y</p>

errores gramaticales consisten en omisiones sutiles o usos incorrectos de artículos, preposiciones, verbos auxiliares, etc.		compararla con los lapsus línguae. Lenguaje receptivo: Comprensión (definición de palabras y señalar objetos con estímulos animados e inanimados); realizar acciones o actividades según órdenes verbales.
Habilidades perceptuales motoras (incluye las habilidades denominadas con los términos percepción visual, habilidades visoconstructivas, perceptuales motoras, praxis y gnosis)	Mayor: Tiene dificultades significativas con actividades que antes le eran familiares (utilizar herramientas, conducir), desenvolverse en entornos familiares, a menudo más confuso en la penumbra, cuando las sombras y la luz escasa alteran la percepción. Leve: Suele depender más de los mapas o de otra gente para encontrar direcciones. Utiliza notas y sigue a otros para llegar a un sitio nuevo. A veces se pierde o da vueltas cuando no se concentra en una tarea. Es menos preciso al aparcar. Tiene que hacer un esfuerzo mayor en las tareas espaciales, como carpintería, montar cosas, coser o hacer punto.	Percepción visual: Se puede recurrir a tareas de bisección con líneas para detectar defectos visuales básicos o falta de atención. Tareas de percepción sin movilidad (como el reconocimiento facial) que requieran la identificación o la coincidencia de imágenes; mejor si no pueden expresarse verbalmente (p. ej., las imágenes no son objetos); algunas requieren la decisión de si una figura puede ser "real" o no en función de sus dimensiones. Habilidad visoconstructiva: Construcción de elementos que requieren una coordinación entre las manos y la vista, como dibujar, copiar o hacer construcciones de bloques. Habilidades perceptuales motoras: Integrar la percepción con un movimiento que tenga una finalidad (p. ej., insertar bloques en un tablero de formas sin ayudas visuales, insertar rápidamente unos palitos en un tablero perforado). Praxis: Integridad de movimientos aprendidos, como la capacidad de imitar gestos (decir adiós) o el uso de objetos a demanda ("Muéstrame cómo usarías un martillo"). Gnosis: Integridad perceptual de la conciencia y el reconocimiento, como reconocimiento de caras y colores.
Reconocimiento social (reconocimiento de emociones; teoría de la mente)	Mayor: Comportamientos claramente alejados de lo socialmente aceptable, muestra insensibilidad ante las normas sociales de corrección en el vestir o en los temas de conversación políticos, religiosos o sexuales. Se centra excesivamente en un tema a pesar de la falta de interés del grupo o aunque se lo digan directamente. Intenciones y comportamientos sin tener en cuenta a la familia ni a los amigos. Toma decisiones sin tener en cuenta la seguridad (p. ej., vestimenta inadecuada para el tiempo o la situación social). Habitualmente presta poca atención a estos cambios. Leve: Presenta cambios sutiles de comportamiento o de actitud, a menudo descritos como un cambio de personalidad, como una menor capacidad para identificar claves sociales o leer expresiones faciales, menor empatía, mayor extraversión o introversión, menor inhibición, o apatía o nerviosismo sutiles o episódicos.	Reconocimiento de emociones: Identificación de la emoción en imágenes de caras que representan diversas emociones tanto positivas como negativas. Teoría de la mente: Capacidad para considerar el estado mental de otra persona (pensamientos, deseos, intenciones) o su experiencia; fichas con preguntas para obtener información sobre el estado mental del individuo retratado, como por ejemplo, "¿Dónde buscará la niña el bolso perdido?" o "¿Por qué está triste el niño?".

Tomado de Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. (2015)⁸.

Un trastorno cognoscitivo se divide en mayor o leve y se clasifica posteriormente en subtipos fundamentalmente en base a las entidades etiológicas/patológicas que se sabe o se presume que subyacen en el declive cognoscitivo.

El trastorno cognoscitivo mayor y el leve se diferencian principalmente por el impacto del déficit en la autonomía del individuo para las actividades cotidianas (Tabla 6 y 7).

Los subtipos incluyen enfermedades neurodegenerativas, enfermedad vascular, traumatismo cerebral, consumo de sustancias o fármacos, infecciones, otras afecciones médicas y etiologías múltiples coexistentes.

Tabla 6. Trastorno cognoscitivo mayor Criterios diagnósticos	
A	Evidencias de un declive cognoscitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognoscitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:
1	Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognoscitiva, y
2	Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
B	Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).
C	Los déficits cognoscitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
D	Los déficits cognoscitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Tabla 7. Trastorno cognoscitivo leve Criterios diagnósticos	
A	Evidencias de un declive cognoscitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognoscitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:
1	Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognoscitiva, y
2	Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
B	Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).
C	Los déficits cognoscitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
D	Los déficits cognoscitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Las pruebas neuropsicológicas, en las que el rendimiento se compara con datos normativos apropiados para la edad, el nivel educativo y el entorno cultural del paciente, son parte de la evaluación habitual de los trastornos cognoscitivos y son importantes en el abordaje y detección del trastorno cognoscitivo leve⁸.

2. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

En las pruebas neuropsicológicas se pueden valorar los siguientes dominios: sensitivo, motor, intelectual, velocidad de procesamiento, atención, lenguaje, construcción visuoespacial, memoria, función ejecutiva, capacidad funcional, función emocional y personalidad⁹.

El abordaje puede realizarse con una batería fija de pruebas neuropsicológicas o con una batería flexible de acuerdo a los intereses del evaluador. Existen pruebas que valoran de manera global el estado cognoscitivo y los dominios previamente descritos y existen pruebas que evalúan de manera más profunda un dominio cognoscitivo en particular. A continuación se describen algunas de las más comúnmente utilizadas en la valoración cognoscitiva.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION

Generalidades: Ampliamente utilizada. Es una prueba estandarizada para valorar orientación, atención, memoria inmediata, memoria a corto plazo, cálculo, nominación, repetición, seguimiento de comandos verbales y escritos, escritura y construcción¹⁰.

Estructura: Consiste en 11 preguntas o tareas a ejecutar. El tiempo promedio de aplicación es de 10 minutos

Sistema de puntuación: Se basa en el número de aciertos. El puntaje máximo es 30. Existen diversos puntos de corte para determinar la presencia de deterioro cognoscitivo. Los niveles de alteración se han clasificado como ninguno o normal (24-30), leve (18-23) y grave (0-17). La edad y la educación son variables que influyen en el desempeño.

TRAIL MAKING TEST

Generalidades: El Trail Making Test (TMT) provee información en relación a búsqueda visual, escaneo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y funciones ejecutivas¹¹.

Estructura: Consiste de dos partes, la parte A y la parte B. La parte A requiere que el individuo trace líneas secuencialmente conectando 25 números marcados dentro de círculos distribuidos en una hoja de papel. La parte B requiere que el individuo trace líneas secuencialmente, alternando entre números y letras (por ej. 1,A,2,B,3,C, etc) marcados dentro de círculos distribuidos en una hoja de papel. Se instruye al individuo a completar cada parte del TMT lo más rápido y exacto posible. Cuando se comete un error, se instruye al individuo a regresar al círculo donde se cometió el error y continuar desde ese círculo nuevamente¹¹.

Sistema de puntuación: Se realiza en base al número de segundos empleados en completar la tarea. Un mayor número de segundos implica una mayor alteración.

En la parte A se considera que la edad y no la escolaridad, tiene un impacto en el desempeño. En la parte B, tanto la edad como la escolaridad impactan en el desempeño. Los estudios publicados dividen la escolaridad en mayor o menor de 12 años¹¹.

PRUEBA DE RETENCIÓN DE DÍGITOS (DIGIT SPAN TEST)

Generalidades: Es una prueba útil de medida de recuerdo o memoria verbal inmediata, capacidad de atención y memoria de trabajo.

Estructura: Comprende dos modalidades, retención de dígitos hacia adelante o en progresión y retención de dígitos hacia atrás o en regresión. Consiste en dos series de dígitos hacia delante y dos series de dígitos hacia atrás, las cuales contienen 3-8 dígitos y 2-7 dígitos respectivamente. Los dígitos empleados van del 1 al 9. El evaluador recita cada serie a velocidad de 1 dígito por segundo, los cuales el sujeto debe de repetir en el orden adecuado.

Sistema de puntuación: El puntaje está dado por el número de series repetidas correctamente. El máximo puntaje es 30. La prueba se suspende cuando el sujeto falla dos series consecutivas. La edad y la educación son variables que influyen en el desempeño.

C. VASORREACTIVIDAD CEREBRAL

1. GENERALIDADES

Se han descrito diversos mecanismos que influyen en la hemodinamia cerebral con el objetivo de adaptar el flujo sanguíneo cerebral a las demandas metabólicas del cerebro.

Los mecanismos descritos son: autorregulación cerebral, reactividad vasomotora y acoplamiento neurovascular.

La autorregulación cerebral asegura la perfusión estable del cerebro, independientemente de la presión sanguínea sistémica, todo esto dentro de un rango establecido.

La reactividad vasomotora adapta la hemodinamia cerebral al pH y pCO₂ arterial del tejido, lo cual refleja la necesidad de oxígeno.

El acoplamiento neurovascular adapta la perfusión a las demandas metabólicas aumentadas como consecuencia de actividad cerebral.

Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral asociados a estos mecanismos pueden ser medidos y analizados mediante sonografía Doppler transcraneal (DTC). El DTC no solamente evalúa las velocidades de flujo sanguíneo de los vasos cerebrales sino que además considera los cambios y reacción de la vasculatura inducidos por estímulos internos y externos bajo circunstancias normales y patológicas¹².

2. EVALUACIÓN DE LA VASORREACTIVIDAD CEREBRAL

La reactividad vasomotora cerebral (RVM) o vasorreactividad cerebral refleja la adaptación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) a la presión arterial de CO_2 y el respectivo pH del tejido cerebral.

Los vasos cerebrales, especialmente a nivel de las pequeñas arteriolas, son extremadamente sensibles al efecto vasodilatador de concentraciones elevadas de PaCO_2 , implicando mayores velocidades en las mediciones del DTC. Por lo tanto, la RVM es considerada un subrogado de la función y del estado de la microcirculación cerebral y de la autorregulación cerebral.

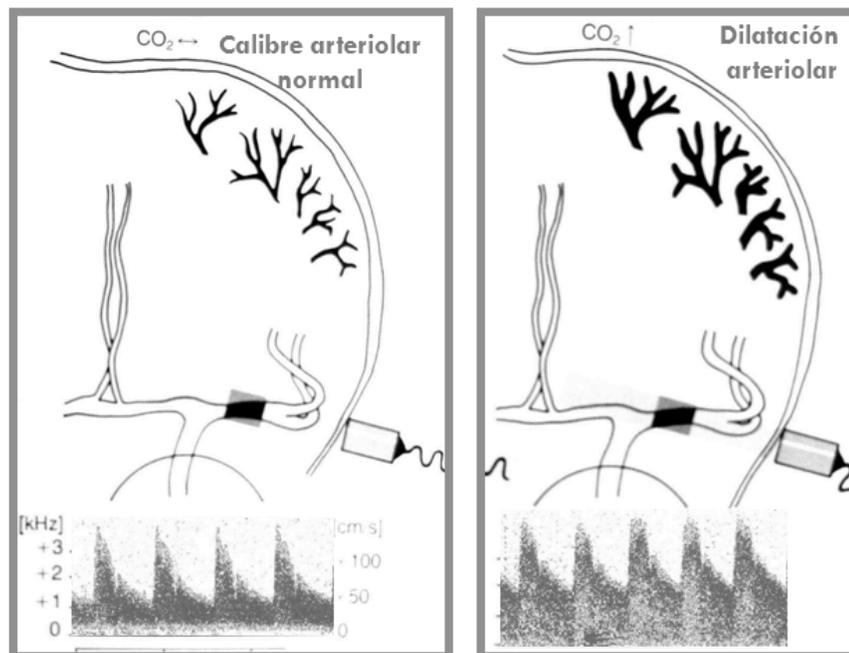


Figura 3. Reactividad vasomotora cerebral. Esquema que nos muestra la RVC al variar las concentraciones de CO_2 . Al incrementar el CO_2 se produce vasodilatación distal que se refleja en aumento de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral. . Tomado de Cantú, et al.

La RVM se define como el porcentaje de cambio de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (CBFV) en relación a los cambios en la PaCO_2 .

La RVM se puede obtener mediante el cálculo del Índice de Retención Respiratoria (IRR), el cual consiste en obtener un registro de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (CBFV) en condiciones basales (CBFV_{reposo}) durante 1 – 2 minutos, y después pedirle al sujeto que mantenga la respiración por un periodo de 30 segundos (Tapnea), esto condiciona aumento de CO₂ y por consiguiente vasodilatación distal de vasos cerebrales y posteriormente se obtiene un segundo registro del flujo sanguíneo cerebral (CBFV_{apnea}). Esta mediciones se realizan en la Arteria Cerebral Media (ACM).

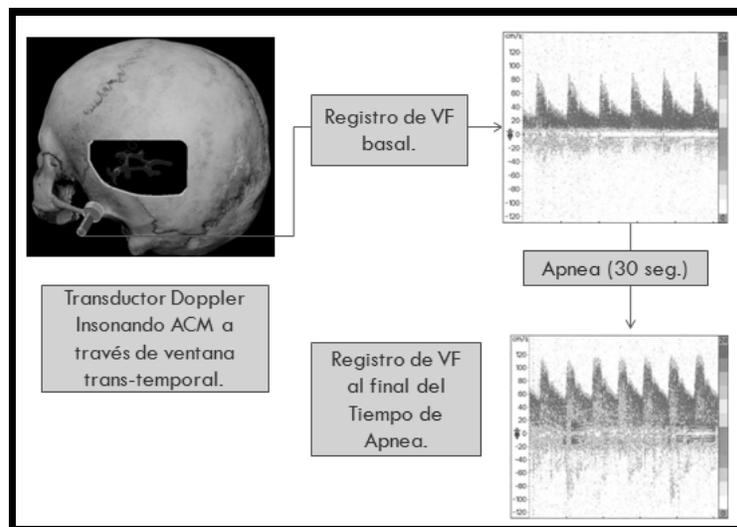


Figura 4: Índice de Retención Respiratoria.

Medición de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (CBFV) en la ACM: basal y en apnea.

La fórmula utilizada para calcular el IRR es la siguiente:

$$\text{IRR} = 100 \times \frac{(\text{CBFV}_{\text{apnea}} - \text{CBFV}_{\text{reposo}})}{(\text{CBFV}_{\text{reposo}} \times \text{Tapnea})} \quad [\%/s]$$

Para esta prueba no se requiere administrar CO₂ o fármacos, lo cual la hace práctica y útil en el estudio de la vasorreactividad cerebral. Un punto débil es que se tiene que tener una adecuada cooperación del paciente y se desconocen los niveles de PaCO₂ alcanzado.

Se han establecido valores de normalidad para el IRR (Tabla).

Tabla 8. Valores de Normalidad para el IRR por Grupo de Edad

		Media	Percentil 5	Percentil 95
Índice de Retención Respiratoria en ACM	≤45 años	1.66% ^{s-1}	0.96% ^{s-1}	2.45% ^{s-1}
	46 a 64 años	1.46% ^{s-1}	0.71% ^{s-1}	2.44% ^{s-1}
	≥65 años	1.23% ^{s-1}	0.66% ^{s-1}	2.28% ^{s-1}

Jiménez-Caballero, P. E. & Segura, T. Valores de normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. Rev. Neurol. 43, 598–602 (2006).

III. HIPÓTESIS

En Esclerosis Sistémica existen alteraciones cognoscitivas que se asocian a vasorreactividad cerebral anormal.

IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar el perfil cognoscitivo en pacientes con Esclerosis Sistémica y su relación con la vasorreactividad cerebral

B. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar el patrón predominante de alteraciones cognoscitivas en Esclerosis Sistémica

V. DISEÑO

Estudio de casos y controles, observacional y transversal.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición con diagnóstico de Esclerosis Sistémica y sujetos aparentemente sanos, habitantes de la Ciudad de México.

B. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se dividieron en dos grupos:

- a. Grupo de casos: Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica
- b. Grupo de controles: Sujetos aparentemente sanos

La forma de inclusión fue secuencial, aplicando los criterios de inclusión, exclusión y eliminación

C. CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Grupo de casos
 - Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica
 - Mayores de 18 años
- Grupo de controles
 - Sujetos aparentemente sanos mayores de 18 años

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Grupo de casos:
 - Pacientes con comorbilidades neurológicas: trastorno depresivo, deterioro cognoscitivo de acuerdo al MMSE (puntaje 24), enfermedad vascular cerebral documentada previamente
 - Pacientes con enfermedad carotídea
 - Pacientes con FEVI <50%
- Grupo de controles:
 - Sujetos aparentemente sanos con diagnóstico de trastorno depresivo
 - Sujetos aparentemente sanos con diagnóstico de deterioro cognoscitivo de acuerdo al MMSE (puntaje 24)

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Grupo de casos y controles
 - Pacientes y sujetos sanos con ventana acústica para UDT inadecuada
 - Pacientes y sujetos sanos no cooperadores para el IRR

D. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 9. Variables independientes

-
- | |
|----------------|
| 1. Edad |
| 2. Sexo |
| 3. Escolaridad |
-

Tabla 10. Variables dependientes

-
- | |
|-------------------------------------|
| 1. Índice de Retención Respiratoria |
| 3. Trail Making Test A |
| 4. Trail Making Test B |
| 5. Prueba de Retención de Dígitos |
-

E. DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

- Planteamiento de pregunta de Investigación
- Búsqueda bibliográfica de revisiones y trabajos originales publicados en relación a los siguientes temas: esclerosis sistémica, manifestaciones neurológicas en esclerosis sistémica, deterioro cognoscitivo leve, valoración neuropsicológica, escalas neuropsicológicas, ultrasonido Doppler transcraneal, hemodinamia cerebral, vasorreactividad cerebral.
- Redacción de marco teórico y de definiciones conceptuales
- Elaboración de hipótesis; objetivos primarios y secundarios; determinación de criterios de inclusión, exclusión y eliminación
- Integración de la hoja de captura de datos y de las escalas neuropsicológicas a aplicar
- Revisión de base de datos institucional de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica
- Ingreso secuencial de pacientes y controles al estudio de acuerdo a criterios de inclusión
- Evaluación mediante Ultrasonido Doppler de vasos de cuello a los pacientes y controles para descartar enfermedad carotídea oclusiva (>50%)
- Aplicación de escalas neuropsicológicas. Se excluyen pacientes con trastorno depresivo y deterioro cognoscitivo.
- Valoración de la vasorreactividad cerebral mediante la prueba de Índice de Retención Respiratoria. La prueba se realiza de la siguiente manera: abordaje a través de ventana transtemporal media, se localiza la ACM, con el sujeto en reposo, se mide durante dos minutos la velocidad el flujo sanguíneo cerebral (CBFV) de la ACM, posteriormente se pide al sujeto mantener la respiración durante 30 segundos (periodo de apnea) y se realiza una segunda medición del CBFV. Se instruye previamente al sujeto

para evitar hacer Valsalva. Se calcula el IRR de acuerdo a los datos obtenidos y con la fórmula descrita previamente.

- Construcción de base de datos en SPSS
- Análisis de datos mediante estadística descriptiva, tablas de contingencia, etc.
- Reporte de resultados en texto, tablas y gráficas
- Análisis de resultados e información obtenida
- Conclusiones

G. CRITERIOS OPERACIONALES

- **Deterioro cognoscitivo grave:** Evidencia de un declive cognoscitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognoscitivos que interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas.

- **Deterioro cognoscitivo leve:** Evidencia de un declive cognoscitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognoscitivos que no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas.

- **DLCO:** Capacidad de difusión de monóxido de carbono. Es una prueba de función pulmonar. Mide la habilidad de los pulmones de transferir gas del aire inhalado a los eritrocitos en los capilares pulmonares.

- **Esclerosis Sistémica:** Enfermedad autoinmune caracterizada por las siguientes tres condiciones: daño microvascular, alteraciones de la regulación en la inmunidad innata y adaptativa y fibrosis generalizada en múltiples órganos

- **Fenómeno de Raynaud:** Es una respuesta vascular exagerada a la temperatura baja o al estrés emocional. Se caracteriza por áreas bien demarcadas de cambio de coloración cutánea, principalmente en los dedos de las manos. Puede ser primario o secundario.

- **Índice de Retención Respiratoria:** Prueba para evaluar la vasorreactividad cerebral. Realiza una medición basal de la CBFV y otra después de 30 segundos

de apnea. El valor promedio es 1.2 ± 0.4 %/seg para la ACM en una población normal. Un IRR $< 0.5\%$ /seg se considera patológico.

- **Score de Rodman:** Utilizado para valorar el involucro cutáneo en Esclerosis Sistémica. Se obtiene mediante palpación de 17 distintas áreas del cuerpo. Cada área se puntúa de 0-3 de acuerdo al engrosamiento cutáneo. La puntuación máxima es 51.

- **Ultrasonido Doppler Transcraneal (UDT):** Método no invasivo de imagen que permite la medición de varios parámetros fisiológicos de las velocidades de flujo sanguíneo (VFS) en las principales arterias basales del polígono de Willis a través de un transductor de baja frecuencia (2MHz) que es capaz de penetrar las estructuras óseas craneales.

- **Vasorreactividad cerebral:** Mecanismo que influye en la hemodinamia cerebral con el objetivo de adaptar el flujo sanguíneo cerebral a las demandas metabólicas del cerebro. Específicamente evalúa la variación de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral secundaria al cambio en la concentración de CO₂ en la sangre. Existen varios métodos para determinarla.

- **Velocidad pico sistólico (VPS):** valor máximo de velocidad de flujo en la sístole, en el ápex de la curva. Se expresa en cm/s.

- **Velocidad diastólica final (VDF):** velocidad de flujo al final de la diástole, en el punto de la curva más bajo antes del inicio de la nueva sístole. Se expresa en cm/s.

- **Velocidad media (VM):** es el valor medio de todas las velocidades máximas en cada ciclo cardíaco. Puede calcularse mediante la fórmula $VM = (VS + 2VDF)/3$, aunque habitualmente el software del equipo lo realiza automáticamente. Se expresa en cm/s.

H. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra por medio de frecuencias, porcentajes y medias \pm la desviación estándar.

Se utilizaron pruebas no paramétricas para comparar el desempeño en las pruebas cognoscitivas entre ambos grupos y en el Índice de Retención Respiratoria.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

VII. RESULTADOS

Se estudiaron en total 29 casos con Esclerosis Sistémica y 14 controles sanos.

En la tabla se presentan las características generales de ambos grupos.

Tabla . Características generales

Variable	Casos	Controles
Edad (Media \pm DE)	43.79 a. \pm 12.34	39.64 a. \pm 13.35
Mujeres	29 (100.0)	14 (100.0)
Escolaridad (Media \pm DE)	12.76 a. \pm 3.63	14.36 a. \pm 2.56

En relación a las características generales, la media de la edad en años fue mayor en el grupo de casos con un promedio de 43.7 años comparado con 39.6 años del grupo de controles sanos.

Únicamente se incluyeron mujeres en el estudio.

El número de años de escolaridad es similar entre ambos grupos, siendo ligeramente mayor en el grupo de controles con 14.3 años, en comparación con 12.7 años del grupo de pacientes con Esclerosis Sistémica.

Los resultados de las pruebas neuropsicológicas mostraron un marcado mejor desempeño en el grupo de controles.

En el Trail Making Test parte A, la media de tiempo, medido en segundos, para completar la prueba en los pacientes con Esclerosis Sistémica fue de 46.17 seg \pm 14.63 y de los casos 30.71 seg \pm 10.3 (Tabla), con un diferencia significativa ($p=0.001$)

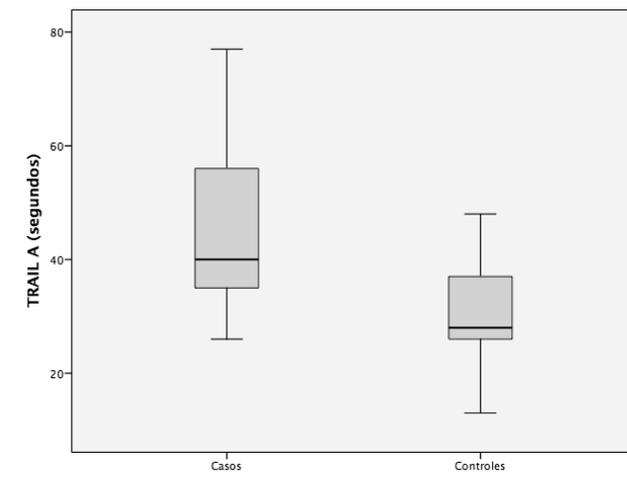


Figura 5. Trail Making Test parte A. Gráfica de cajas

En el Trail Making Test parte B, la media de tiempo, medido en segundos, para completar la prueba en los pacientes con Esclerosis Sistémica fue de 109.24 seg \pm 48.03 y de los casos 82.29 seg \pm 33.46 (Tabla), con un diferencia no significativa ($p=0.64$)

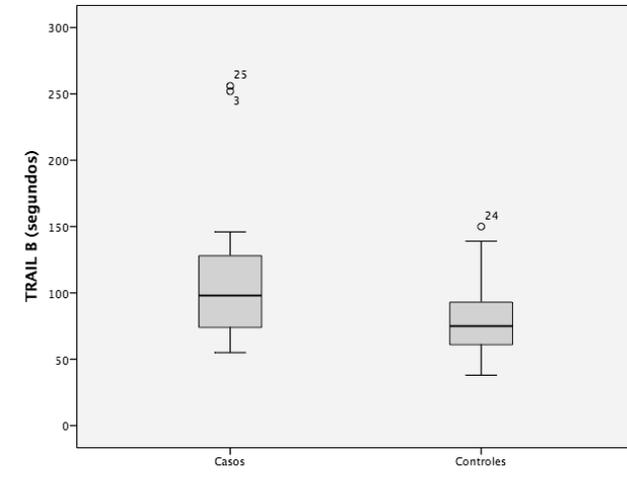


Figura 6. Trail Making Test parte B. Grafica de Cajas

En la prueba de retención de dígitos, la media del número series retenida en los pacientes con Esclerosis Sistémica fue de $12.28 \text{ seg} \pm 2.87$ y de los casos $15.21 \text{ seg} \pm 3.35$ (Tabla), con un diferencia significativa ($p=0.003$)

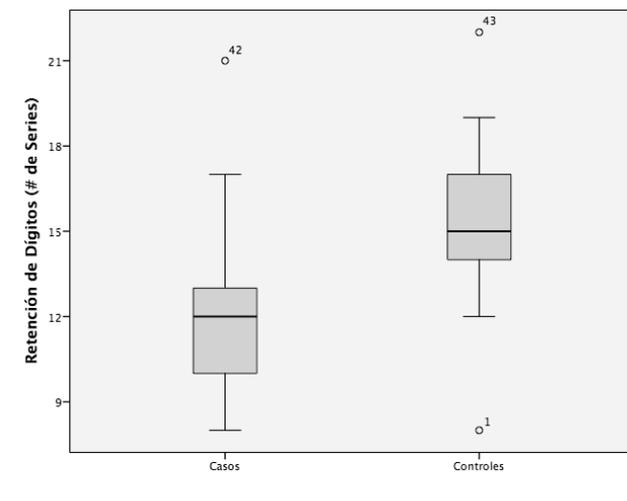


Figura 7. Retención de Dígitos. Grafica de Cajas

Tanto el Trail Making Test parte A como la Prueba de Retención de Dígitos mostraron una diferencia significativa en el desempeño al comparar pacientes y controles aparentemente sanos. La diferencia en el Trail Making Test parte B no fue significativa.

En el análisis de la vasorreactividad cerebral a través de la prueba del Índice de Retención Respiratoria (BHI, por sus siglas en inglés), la media en el grupo de pacientes con Esclerosis Sistémica fue de $0.71\%^{s^{-1}} \pm 0.33$ y de los casos $0.99\%^{s^{-1}} \pm 0.33$ (Tabla), con un diferencia significativa ($p=0.013$)

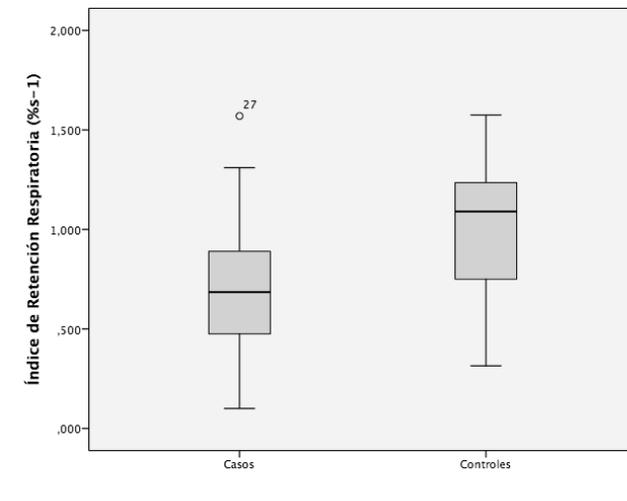


Figura 8. Índice de Retención respiratoria. Grafica de Cajas

Al analizar la vasorreactividad cerebral, únicamente en el grupo de casos y relacionarla al desempeño en las pruebas, no se encontró una relación entre el desempeño en la prueba y la vasorreactividad cerebral.

Se clasificaron los pruebas neuropsicológicas como normal y anormal de acuerdo a los resultados obtenidos por los controles, en donde la desviación estándar se utilizó para determinar el punto de corte para cada prueba y así clasificarla como anormal y anormal.

VIII. DISCUSIÓN

Existe una alta prevalencia de manifestaciones neurológicas en las enfermedades reumatológicas, las más comunes son cefalea, crisis convulsivas y deterioro cognoscitivo.

El deterioro cognoscitivo se ha reportado que se encuentra hasta en un 80% de los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

En nuestro grupo de pacientes con Esclerosis Sistémica se encontró una diferencia en el desempeño en las pruebas neuropsicológicas comparado con el grupo de controles.

Los pacientes tuvieron un menor desempeño en el Trail Making Test en la parte A y B, que provee información en relación a búsqueda visual, escaneo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y funciones ejecutivas. También se observó un peor desempeño en la Prueba de Retención de Dígitos que evalúa memoria verbal inmediata, capacidad de atención y memoria de trabajo.

Estudios previos han reportado un menor desempeño en pacientes con Esclerosis Sistémica en pruebas neuropsicológicas que valoran función ejecutiva, atención, memoria verbal y función visuoespacial, cuando se les compara con sujetos sanos e incluso con sujetos con otras enfermedades reumatológicas.

Yilmaz et al. describieron en 31 pacientes con Esclerosis Sistémica, sin queja cognoscitiva previa o comorbilidades psiquiátricas, un síndrome disejecutivo caracterizado por alteraciones en la abstracción, planeación, flexibilidad mental e inhibición. En el estudio compararon al grupo de pacientes con Esclerosis sistémica con un grupo de sujetos sanos y con otro grupo de pacientes con Artritis

Reumatoide. En los estudios de imagen de los pacientes se encontró que 8 tenían lesiones microangiopáticas. Se postuló que la afección clínica tenía un patrón subcortical y que podría ser secundario al involucro de los pequeños vasos cerebrales y arteriolas, del mismo modo en que se afectan estos vasos a nivel sistémico¹⁴.

Cutolo et al. reportaron evidencia de hipoperfusión cerebral mediante SPECT en el 52% de 40 pacientes con Esclerosis Sistémica. La hipoperfusión cerebral era difusa o focal y de predominio frontal. No se encontró correlación entre el involucro o actividad microvascular periférica y la afección a Sistema Nervioso Central. Se descartó que la afección al SNC fuera asociada a comorbilidades como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial o Insuficiencia Renal. Se propuso que las anomalías en el SPECT podrían ser asociadas al daño microangiopático de la vasculatura cerebral ya que en Esclerosis Sistémica existe proliferación vascular y lesiones microvasculares obliterativas¹⁵.

En nuestro estudio se encontró una vasorreactividad anormal en los pacientes con Esclerosis Sistémica al compararlos con los controles, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Guliodori et al. reportaron un menor desempeño en las pruebas neuropsicológicas y una vasorreactividad cerebral anormal en los pacientes con Esclerosis Sistémica. Estudiaron a un grupo de 16 pacientes jóvenes, sin factores de riesgo vasculares, sin queja cognoscitiva y con menos de 5 años de evolución de la enfermedad en los que se encontraron alteraciones ejecutivas y visuoespaciales. La vasorreactividad cerebral se valoró mediante el Índice de Retención Respiratoria, la cual fue significativamente más baja en el grupo de pacientes en relación a los controles (0.82 ± 0.44 vs. 1.34 ± 0.18 , $P < 0.0001$). Concluyen que existe una alteración en la hemodinamia cerebral a la par de las alteraciones cognoscitivas¹⁶.

Está demostrado que las alteraciones en la vasorreactividad cerebral son un factor de riesgo para daño cerebral isquémico y deterioro cognoscitivo.

Silvestrini et al. encontraron una asociación entre una vasorreactividad anormal y una mayor progresión del deterioro cognoscitivo al estudiar a 53 pacientes con Enfermedad de Alzheimer. En el grupo con vasorreactividad anormal se observó un menor desempeño en el seguimiento a un año en las valoraciones cognoscitivas. En el análisis de regresión logística se encontró que la vasorreactividad cerebral, medida a través del Índice de Retención Respiratoria, era un predictor de deterioro cognoscitivo¹⁷.

Se ha propuesto que las alteraciones microvasculares características de la Esclerosis Sistémica también pueden presentarse en el Sistema Nervioso Central y condicionar estas alteraciones descritas.

IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación es el número reducido de pacientes y controles.

Al ser un estudio transversal no se puede correlacionar si los valores anormales en la vasorreactividad impactan posteriormente en un menor desempeño en la pruebas cognoscitivas de seguimiento en comparación con los que tienen vasorreactividad cerebral en rangos normales o no tan bajos.

No se tuvieron estudios de imagen de cráneo de todos los pacientes y así poder identificar la presencia de alteraciones estructurales.

X. CONCLUSIONES

- Existen alteraciones cognoscitivas en los pacientes con Esclerosis Sistémica caracterizadas por déficits en atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, función visuoespacial y disfunción ejecutiva.
- Los pacientes con Esclerosis Sistémica muestran una vasorreactividad cerebral anormal en comparación con sujetos aparentemente sanos.
- Las alteraciones cognoscitivas, con un patrón de afección subcortical, y la vasorreactividad cerebral anormal son dos manifestaciones neurológicas en los pacientes con Esclerosis Sistémica que ameritan mayor investigación y son un aspecto a evaluar en todos los pacientes con Esclerosis Sistémica.

XI. REFERENCIAS

1. Allanore, Y. et al. Systemic sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15002 (2015).
2. Barnes, J. & Mayes, MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr. Opin. Rheumatol.* 24, 165–170 (2012).
3. Mayes, M. D. et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 48, 2246–2255 (2003).
4. Van Den Hoogen, F. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 65, 2737–2747 (2013).
5. Streifler, J. Y. & Molad, Y. Connective tissue disorders. Systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, and scleroderma. *Handbook of Clinical Neurology* 119, (Elsevier B.V., 2014).
6. Héron, E. et al. Brain involvement in scleroderma: two autopsy cases. *Stroke.* 29, 719–21 (1998).
7. Amaral, T. N., Peres, F. A., Lapa, A. T., Marques-Neto, J. F. & Appenzeller, S. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 43, 335–347 (2013).
8. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5.* (2015).
9. Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C. & Pomeroy, S. L. in *Bradley's Neurology in Clinical Practice* 511–527 (2016).
10. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198 (1975).
11. Tombaugh, T. N. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214 (2004).

12. Wolf, M. E. Functional TCD: Regulation of cerebral hemodynamics - Cerebral autoregulation, vasomotor reactivity, and neurovascular coupling. *Front. Neurol. Neurosci.* 36, 40–56 (2015).
13. Cantú B, et al. *Manuel de Doppler Transcraneal. Una Guía Rápida 2009*
14. Yilmaz, N. et al. Dysexecutive syndrome: a specific pattern of cognitive impairment in SSc. *Cogn. Behav. Neurol.* 51, ii47–ii48 (2012).
15. Cutolo, M. et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)*. 39, 1366–73 (2000).
16. Giuliadori, G. et al. Cognitive and cerebral hemodynamic impairment in scleroderma patients. *Eur. J. Neurol.* 16, 1285–1290 (2009).
17. Silvestrini, M. et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 37, 1010–1015 (2006).