



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**“Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con
síndrome antifosfolípido primario y factores de riesgo
asociados.”**

Tesis para obtener el grado de Especialista en:
Medicina Interna

Presenta:

Dra. Judith Rodríguez Torres.

Asesores:

Dra. Gabriela Medina García.

Dr. Luis Javier Jara Quezada.

Ciudad de México

2019





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor titular del curso de Medicina Interna, UNAM
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Dra. Judith Rodríguez Torres

Médico residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Número de registro: R-2018-3501-090

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	5
3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS.....	14
6. DISCUSIÓN	21
7. CONCLUSIONES	27
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
9. ANEXOS	32

1. RESUMEN

“Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y factores de riesgo asociados”.

Objetivo: Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo (DC) y los factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP).

Material y métodos: Estudio transversal en pacientes con SAFP (criterios Sídney 2006) ≥ 18 años de edad, sin demencia. Se obtuvieron datos sociodemográficos, características del SAFP, comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular, fármacos y otros factores relacionados a DC. Se empleó el test HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) para tamizaje de depresión. El daño orgánico se calculó con el DIAPS (Damage Index in Antiphospholipid Syndrome). Se utilizó el test MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para diagnóstico de DC dividiendo la muestra en 2 grupos: con y sin DC. Se aplicó estadística descriptiva e inferencial, incluyendo regresión logística ($p < 0.05$). El análisis se realizó con el programa SPSS V.20.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes, 76.7% del sexo femenino, edad de 48.4 ± 13.5 años, mediana de escolaridad de 12 años y de evolución de 150 meses. La prevalencia de DC fue 68.3% de predominio amnésico multidominio. Los dominios más afectados fueron la memoria, lenguaje, ejecutivo y visual. El 31.7% tenía antecedente de isquemia cerebral. La mediana del DIAPS fue 2 vs 4 en el grupo sin DC vs con DC ($p = 0.010$). Los factores de riesgo fueron escolaridad ≤ 10 años ($p = 0.025$) y SAFP categoría IIb ($p = 0.009$).

Conclusiones: La prevalencia de DC en pacientes con SAFP es alta y requiere implementar una intervención que retrase su progresión. Confirmamos el papel de las aCL como factor de riesgo para DC.

Palabras clave: Deterioro cognitivo, síndrome antifosfolípido primario, DIAPS, MoCA, anticuerpos antifosfolípidos.

2. ABSTRACT

“Prevalence of cognitive impairment in patients with primary antiphospholipid syndrome and associated risk factors”

Objective: To determine the prevalence of cognitive impairment (CI) and the risk factors associated in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS).

Material and methods: Cross-sectional study in patients with PAPS (Sidney criteria 2006), ≥ 18 years of age without dementia. Demographic, clinical data, comorbidities, cardiovascular risk factors, drugs and other factors associated with CI were investigated. HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) questionnaire was employed for depression screening. Chronic damage was measured with DIAPS (Damage Index in Antiphospholipid Syndrome). For the diagnosis of CI, MoCA (Montreal Cognitive Assessment) version 8.1 questionnaire was employed, patients were divided into 2 groups: with and without CI. Descriptive and inferential statistics were used, including logistic regression models ($p < 0.05$). The analysis was carried out with software SPSS V. 20.

Results: Sixty PAPS patients were included, 76.7% were females, mean age was 48.4 ± 13.5 years old, median scholarship 12 years, disease course 150 months. Prevalence of CI was 68.3%, multidomain amnesic was the most common group. Memory, language, executive function and visual were the most frequently impaired cognitive domains. History of stroke was present in 31.7%. Median DIAPS score was 2 in the group without CI vs 4 in the group with CI ($p = 0.010$). The risk factors found were education ≤ 10 years ($p = 0.025$) and PAPS category IIb ($p = 0.009$).

Conclusions: Prevalence of CI in PAPS patients is high and a cognitive intervention is necessary in order to delay its progression. We confirm the role of aCL as a risk factor for CI.

Key words: cognitive impairment, primary antiphospholipid syndrome, DIAPS, MoCA, antiphospholipid antibodies.

3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Síndrome antifosfolípido

El término síndrome antifosfolípido (SAF) describe un trastorno sistémico inducido por autoanticuerpos antifosfolípidos (aPL), principalmente anticoagulante lúpico (LA), anticuerpos anticardiolipinas (aCL) o anticuerpos anti- β 2 glucoproteína-I (anti- β 2GP1), caracterizado por trombosis recurrente y/o morbilidad obstétrica (1-3). El SAF se considera la trombofilia adquirida más común y a diferencia de la mayoría de las trombofilias genéticas, se asocia con trombosis en cualquier sitio vascular por lo que cualquier sistema orgánico puede estar involucrado (1, 3, 4). El SAF primario (SAFP) ocurre en individuos que no tienen evidencia clínica ni de laboratorio de otra afección definible (2, 3). La prevalencia de aPL en la población general varía entre 1-5% pero solo una minoría de estos individuos desarrolla el SAF. La incidencia del SAF es de 5 nuevos casos por cada 100.000 personas/año y la prevalencia de 40-50 casos por cada 100.000 personas (2).

En 1999 se propusieron los criterios de clasificación de Sapporo para SAF y se actualizaron en 2006 (anexo 1) en el 11º Congreso Internacional sobre aPL en Sídney, Australia, considerando que el SAF está presente si al menos se cumplen uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio (5). Sin embargo, el espectro clínico de SAF abarca manifestaciones adicionales que pueden afectar a muchos órganos y que no se explican exclusivamente por la propensión a un estado protrombótico. Las manifestaciones clínicas que no figuran en los criterios de clasificación (conocidas como manifestaciones no criterio) incluyen manifestaciones neurológicas, hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica), livedo reticularis, nefropatía y enfermedad valvular cardíaca (3, 5).

La afectación neurológica es común en pacientes con SAF, aunque la manifestación más frecuente es el accidente cerebrovascular con afección predominante del lecho arterial, también se ha notificado una amplia gama de afecciones trombóticas y no trombóticas que incluyen cefalea, migraña, oclusión de la arteria retiniana, amaurosis fugax, pérdida auditiva neurosensorial, trastorno bipolar, mielitis transversa, deterioro cognitivo (DC), demencia, corea, convulsiones, lesiones similares a la esclerosis múltiple, psicosis, síndrome de Tourette, parkinsonismo,

disonía, amnesia global transitoria, trastorno obsesivo compulsivo, otros trastornos del estado de ánimo y leucoencefalopatía (3, 4, 6).

Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo leve es el término utilizado para describir la condición de las personas cuya cognición se encuentra entre los cambios cognitivos del envejecimiento y la demencia temprana, en quienes existe evidencia objetiva de disminución mantenida del rendimiento de las funciones intelectuales o cognitivas desde un nivel previo más elevado, pero que les permite seguir o casi en su vida diaria de forma independiente (7). El colegio americano de reumatología define el DC como "déficits significativos en cualquiera o todas las siguientes funciones cognitivas: atención compleja, habilidades ejecutivas (planificación, organización, secuenciación), memoria (aprendizaje, recuerdo), procesamiento visual espacial, lenguaje (fluidez verbal) y velocidad psicomotora" (8). Es una entidad sindrómica, etiológicamente heterogénea, que comporta un riesgo elevado de desarrollo de demencia (9).

Los criterios diagnósticos de DC de Petersen y colaboradores (7) incluyen presencia de quejas de memoria preferiblemente corroboradas por un informador, deterioro objetivo de memoria para la edad documentada de acuerdo con los valores de referencia apropiados, función cognitiva general normal para la edad, actividades de la vida diaria sencillas intactas, aunque pueda tener ligeras alteraciones en las complejas y ausencia de demencia.

Deterioro cognitivo en SAF

El mecanismo patogénico del DC en SAF no se ha esclarecido, los mecanismos sugeridos incluyen la trombosis microvascular relacionada con aPL o un efecto directo de estos en el tejido cerebral (6). La teoría mediada por autoinmunidad en la que la alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permite el influjo de aPL y citocinas al cerebro, los cuales se unen directamente a las neuronas y células gliales generando un efecto tóxico y reduciendo la viabilidad de estas células (3, 6).

Pocos estudios han abordado el rendimiento cognitivo en SAF P (8, 10) ya que la mayoría de ellos incluyen pacientes con LES y otros mecanismos causales (anticuerpos neuronales, actividad de la enfermedad, uso de corticosteroides, etc.) (4, 11-17). Estudios en población general realizados en mayores de 65 años muestran una prevalencia de DC del 20%, sin embargo, se considera que probablemente exista un subdiagnóstico al contrastarla con la elevada frecuencia de quejas de pérdida de memoria reportadas en las consultas médicas (9). El DC ha sido reportado frecuentemente en personas con aPL positivos, así como en pacientes con SAF, con frecuencias superiores a las de la población general y a menor edad (4, 8, 10-14, 18).

La afección del sistema nervioso central (SNC) puede evaluarse mediante una variedad de procedimientos radiológicos y neuropsicológicos. Lo ideal es realizar una exploración neuropsicológica formal (4, 8, 11, 13-15, 18, 19), sin embargo en el entorno clínico la aplicación de una batería de pruebas estandarizadas se reserva para pacientes con enfermedad manifiesta ya que implican la participación de personal especializado el cual no está disponible en todos los niveles de atención a la salud, además de que el tiempo y los gastos requeridos en su evaluación son considerables, lo cual puede conducir a un subdiagnóstico y a un tratamiento insuficiente. Por esta razón, se requiere de pruebas de detección simple, sensibles y accesibles para la atención clínica desde el primer nivel de atención como los test cognitivos breves (TCB) cuyo tiempo medio de administración es inferior a 20 minutos (9). Es conveniente una evaluación sistemática de las distintas áreas cognitivas la cual puede llevarse a cabo con instrumentos sencillos como el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (9, 20). El Fototest es un TCB cuyas características más sobresalientes son su brevedad (se aplica en menos de 3 min) para consultas con tiempo limitado y ser especialmente apropiado para personas con bajo nivel de instrucción al carecer de tareas de papel y lápiz, cuenta con versiones paralelas equivalentes que pueden ser muy útiles para disminuir el efecto de la práctica en el caso de aplicaciones repetidas y su principal inconveniente es que exige un mínimo de agudeza visual (9, 21, 22).

DIAPS y deterioro cognitivo

El SAF es una enfermedad sistémica y potencialmente devastadora, ciertas manifestaciones tienen un peor pronóstico, y el daño permanente puede ocurrir en varios órganos. El DIAPS (Damage Index in Antiphospholipid Syndrome) se desarrolló como un instrumento específico para determinar con precisión el daño orgánico acumulado a lo largo del tiempo relacionado con el SAF, evalúa 10 sistemas orgánicos incluyendo tanto manifestaciones clínicas típicas como las manifestaciones no criterio asociadas al SAF, incluyendo el deterioro cognitivo (3, 23).

El deterioro cognitivo se ha descrito de forma frecuente en trastornos autoinmunes, principalmente en pacientes con LES en quienes la frecuencia puede llegar hasta > 70% (4,18). Sin embargo, los estudios que comparan la prevalencia, patrón de déficits cognitivos y factores de riesgo en pacientes con SAF son limitados. A pesar de que el DC en pacientes con SAF afecta a una población relativamente joven, los factores de riesgo pueden diferir de los tradicionales, se asocia a deterioro de la calidad de vida del paciente y su familia y existe riesgo de progresión a demencia, se desconocen datos a nivel nacional sobre este problema ya que al momento no existen estudios que hayan abordado el DC en pacientes con esta enfermedad y tampoco se ha analizado la participación del daño crónico medido con un instrumento específico de la enfermedad como el DIAPS como un factor contribuyente, por lo cual el objetivo de esta investigación fue determinar la prevalencia de deterioro cognitivo y los factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome antifosfolípido primario.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo transversal, de casos y controles anidados en una cohorte en usuarios derechohabientes adscritos a la clínica de síndrome antifosfolípido primario (SAFP) del Hospital de Especialidades CMN La Raza, durante el periodo de julio de 2018 a septiembre de 2018. La muestra se obtuvo con la aplicación de la fórmula para poblaciones finitas en estudios de casos y controles (OR), con una frecuencia de DC entre los controles del 20% (prevalencia en población general > 65 años de edad), con un OR previsto de 2, se aplicó la fórmula para contrastar hipótesis de proporciones, con un nivel de seguridad del 95% y una potencia estadística del 80%, obteniendo una $n = 18$ (18 casos y 18 controles), sin embargo, se seleccionó por muestreo no probabilístico por conveniencia a toda la población de la clínica de SAFP de aproximadamente 60 pacientes. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de edad, con diagnóstico de SAFP según criterios de Sídney 2006 (anexo 1), previo consentimiento informado y firmado. Ningún paciente presentó criterios de no inclusión (secuelas neurológicas o déficits sensoriales visuales y/o auditivos no corregibles que impidieran o dificultaran responder los cuestionarios, diagnóstico de demencia, diagnóstico de hipotiroidismo no controlado, diagnóstico de depresión y/o ansiedad sin tratamiento) ni de exclusión (que no respondan la hoja de recolección de datos al 100%).

Para la recolección de datos se elaboró un instrumento (anexo 2) acorde a los objetivos del estudio numerado sucesivamente para control del tamaño muestral y que incluía datos sociodemográficos, características de la enfermedad (edad de primera manifestación y características, edad al diagnóstico, anticuerpos antifosfolípidos al diagnóstico y su persistencia, tratamiento farmacológico), comorbilidades, factores tradicionales de riesgo cardiovascular, consumo de fármacos relacionados a DC (benzodiacepinas, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, glucocorticoides, opioides y estatinas) por al menos en el último año, antecedente de traumatismo craneoencefálico moderado a severo, así como puntuaciones finales de los test cognitivos, daño crónico según el DIAPS (anexo 3) y del test HAD modificado (anexo 4) como tamizaje para ansiedad y depresión (24) con el fin de eliminar esta variable de confusión. Se cuestionó directa e

indirectamente sobre la percepción de alteraciones cognitivas (memoria, lenguaje, cálculo, etc.). Posterior a la evaluación se definieron como casos a los pacientes que presentaban DC según el puntaje de corte establecido del test MoCA (anexo 5) y como controles a aquellos que obtuvieron un puntaje mayor (20).

Test cognitivos

El MoCA valora 6 dominios cognitivos (memoria, capacidad visoespacial, función ejecutiva, atención/concentración/memoria de trabajo, lenguaje y orientación). El tiempo de administración es de 10 minutos aproximadamente, la puntuación máxima es 30 puntos, añadiendo un punto al resultado si el paciente tiene ≤ 12 años de escolaridad. La puntuación ≥ 26 se considera normal, de 18 a 25 puntos como DC leve, de 10 a 17 DC moderado y <10 DC severo (20). La versión 8.1 en español está validada en población mexicana, posee una alta sensibilidad y especificidad para detectar DC con un punto de corte de 26 (sensibilidad de 90% y especificidad 87%), con VPP 89%, VPN 91%, buena consistencia interna (α de Cronbach 0.83) y alta fiabilidad test-retest (coeficiente de correlación 0.92) (9, 20). Adicionalmente incluye la puntuación del índice de memoria (MIS), el cual fue diseñado para mejorar la distinción entre los déficits de memoria en la codificación y la recuperación, resultando en una métrica ampliada con puntuación de 0 a 15 que se calcula al sumar el puntaje de la prueba de memoria diferida espontánea más las pruebas de recuerdo facilitado tanto por pista semántica como elección múltiple, multiplicadas por 3, 2 y 1, respectivamente. Se calcularon los puntajes por dominio y por índices compuestos para determinar el fenotipo y subtipo de DC según los criterios de Petersen y con base en los puntos de corte por índice de dominios del estudio de Julayanont y cols (25).

El Fototest versión 1 (anexo 6) para detección de DC evalúa la memoria (episódica y semántica) mediante la utilización de fotografías de objetos reales, el lenguaje (denominación) y la capacidad ejecutiva (fluidez verbal). Sus resultados se distribuyen entre un mínimo de cero y un máximo no acotado, careciendo por tanto de efecto techo y no están influidos por el nivel educativo del sujeto. El test fue desarrollado en España y presenta una amplia y creciente difusión que ofrece la

posibilidad de aplicarse a analfabetos, tiene un punto de corte de 28/29 promete una sensibilidad del 0.69-0.94, una especificidad del 0.84-0.96, un área bajo la curva (ROC) de 0.93-0.95, alta consistencia interna (alfa de Cronbach 0,94) y una elevada fiabilidad test-retest (9, 21). Se estableció como DC un puntaje de ≤ 28 .

Daño crónico DIAPS

El DIAPS (Damage Index in Antiphospholipid Syndrome) es un instrumento desarrollado de forma específica por Amigo y colaboradores, validado para determinar con precisión el daño orgánico acumulado a lo largo del tiempo relacionado con el SAF (23). El instrumento incluye 37 ítems organizados en 10 aparatos y sistemas orgánicos, que incluye tanto manifestaciones clínicas típicas asociadas con la enfermedad como otras no incluidas en los criterios de clasificación del SAF. Para representar daño el ítem tiene que estar presente durante al menos seis meses, o causar una pérdida de audición permanente o hemiplejía. Cada manifestación clínica se puntúa de la siguiente manera: (0) ausente, (1) presente sin secuelas y (2) presente con secuelas. El puntaje final se obtiene sumando los ítems de cada dominio consignados como positivos durante el momento de la evaluación y va de 0 a 74 puntos. El DIAPS presenta una excelente validez de contenido y constructo, con alta consistencia interna (α de Cronbach 0.619), correlación positiva entre la duración de la enfermedad y las puntuaciones más altas de SLICC/ACR, lo cual lo convierte en un nuevo instrumento para la evaluación de pacientes con SAF (23). Se consideró como daño significativo un puntaje DIAPS ≥ 3 acorde al estudio de Bermúdez y colaboradores (26) en pacientes con SAF.

Tamizaje para ansiedad y depresión

El test HAD modificado por López-Alvarenga y colaboradores (24) cuenta con 14 reactivos tipo Likert, cuyas calificaciones oscilan de 0 a 3, organizados en dos subescalas con siete ítems cada una (ítems impares correspondientes a ansiedad y los pares a depresión), con un coeficiente α de Cronbach de 0.86, un punto de corte de 7 para depresión (sensibilidad 84%, especificidad 87%, VPP 84 y VPN 89, Kappa 0.73) y de 8 para ansiedad (sensibilidad 84%, especificidad 84%, VPP 88 y

VPN 79, Kappa 0.68). Se considera como problema clínico una puntuación ≥ 11 para cada apartado, de 0 a 7 puntos como normal y de 8 a 10 como dudoso.

Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central (promedios), de dispersión (desviación estándar y rangos) para las variables cuantitativas, así como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Estadística inferencial para diferencias de porcentajes entre la presencia o no de DC mediante la prueba de χ^2 y para variables cuantitativas previo a prueba de normalidad se realizó prueba de t de student o U de Mann Whitney. La asociación del DC en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y factores de riesgo se exploró inicialmente mediante la aplicación de modelos de regresión logística univariado y el efecto de cada factor se expresó como razón de momios. Se aplicaron modelos de regresión logística múltiple para ajustar los posibles factores de confusión. Para todos los análisis se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ e intervalo de confianza de 95%. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS V.20.

La participación en el estudio no planteó riesgo para la integridad del individuo de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Todos los procedimientos realizados tuvieron apego a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Los datos y los resultados obtenidos se manejaron con discreción absoluta.

5. RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico de SAFP que concluyeron los cuestionarios proporcionados, la distribución por género 46 fueron mujeres (76.7%) y 14 hombres (23.3%). El promedio de edad fue de 48.4 ± 13.5 años y el grado de escolaridad general presentó una mediana de 12 años y un rango intercuartilar (RIC) de 9 a 13, con un 45% de los participantes con ≥ 13 años de educación. La mediana de edad a la primera manifestación trombótica/obstétrica fue de 28.5 años (RIC 23 - 34) y la edad al diagnóstico de SAFP de 35.7 ± 11.8 años. La mediana de eventos trombóticos fue 2 con un máximo de 20 eventos trombóticos en uno de los sujetos y 5 participantes con manifestación inicial de tipo obstétrica. El 33% presentó trombosis en territorio arterial como evento diagnóstico, el 31.7% no presentó recurrencia de trombosis y un 51.7% presentó recurrencia de trombosis venosa. El antecedente de evento vascular cerebral (EVC) se encontró en 19 sujetos (31.7%) y 44 (73.3%) presentaron trombosis venosa profunda.

En cuanto al perfil de anticuerpos antifosfolípido al diagnóstico el 58.3% presentó anticoagulante lúpico positivo (AL) y el 86.7% anticardiolipinas (aCL). Hasta el momento el 45% de los participantes presentaban positividad persistente para AL y 60% para aCL. Al diagnóstico no se contaba con determinación de otros anticuerpos y actualmente el 33.3% muestra positividad para anti- β 2glucoproteína-1 y sólo 2 sujetos presentan anti-anexina V. El 70% mostró resultados positivos para 2 o más anticuerpos al diagnóstico, perteneciendo a la categoría de SAFP I y el 28.3% fue triple positivo. La media de evolución del SAFP de la cohorte fue de 12.7 ± 8.3 años.

Las características sociodemográficas, del síndrome antifosfolípido, tratamiento y factores de riesgo por grupo de estudio se muestran en el cuadro 1. La presencia de AL y aCL al inicio del padecimiento, así como persistencia de AL resultaron significativos para presentar DC ($p < 0.05$), en el resto de las variables no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. La prueba de tamizaje de depresión HAD resultó con puntuaciones positivas para depresión en 7.3% de los sujetos con DC y 5.3% de los que no tenían DC, sin diferencia estadística entre grupos. Ningún

sujeto refirió consumo de antipsicóticos en el último año, así como de antecedente de consumo excesivo de alcohol durante su vida. De los pacientes conocidos con hipotiroidismo el perfil tiroideo del último año se encontraba en rangos de sustitución adecuado.

El 70% de la muestra refirió percibir alteraciones en algún dominio cognitivo previo a la prueba. Respecto a la valoración cognitiva con el MoCA y Fototest la puntuación media en cada prueba fue de 23.7 ± 3.2 y 39.7 ± 6.7 , respectivamente. Mediante el Fototest sólo se identificaron 3 pacientes con deterioro cognitivo uno de los cuales no fue concordante con el diagnóstico obtenido con el MoCA test. Se utilizó la puntuación de esta última prueba para el diagnóstico, obteniendo un 61.7% con DC leve y 6.7% con DC moderado según los puntos de corte. Se compararon las puntuaciones finales por test y por dominio cognitivo entre grupos de estudio, así como los índices de deterioro cognitivo encontrando diferencias estadísticamente significativas en puntaje final en ambos test, dominio visoespacial-ejecutivo, atención, lenguaje, recuerdo diferido, riesgo de demencia y en los índices visoespacial, lenguaje, atención, ejecutivo y memoria. Los resultados de la evaluación cognitiva y puntuación del índice de daño acumulado por grupo se observan en el cuadro 2. La mediana general del índice de daño acumulado DIAPS fue de 3 puntos con un rango intercuartilar de 2.0 a 5.75, con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos. En relación con el fenotipo de deterioro cognitivo el 56.1% resultó con DC amnésico multidominio (multi a+DC), 19.5% DC no amnésico multidominio (multi na-DC), 17.1% DC amnésico (a+DC) y 4.9% DC no amnésico (na-DC). Los dominios cognitivos más afectados fueron la memoria y lenguaje, seguidos del dominio ejecutivo y visual en orden de afección.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariada de la presencia o no de DC como variable dependiente y como factores explicativos algunas características sociodemográficas, clínicas y serológicas (variables independientes: escolaridad ≤ 10 años, hipotiroidismo, síndrome metabólico, antecedente de EVC, categoría IIb de SAFP, AL positivo al diagnóstico, aCL positiva al diagnóstico y

persistente). Los criterios para definir el síndrome metabólico se tomaron de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) 2003 que incluye $IMC \geq 25$ y otros ≥ 2 criterios (diabetes mellitus, hipertensión, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia). Los resultados se observan en los cuadros 3 y 4 obteniendo modelos predictivos estadísticamente significativos con una R^2 de Cox & Snell de 0.25 y 0.29 y R^2 de Nagelkerke de 0.35 y 0.41 ($p < 0.004$ y $p < 0.002$) respectivamente.

Cuadro 1. Características sociodemográficas, del síndrome antifosfolípido y factores de riesgo en pacientes con SAFP por grupo de estudio

	Sin DC (n 19)	Con DC (n 41)
Factores sociodemográficos		
Edad (años)	48.1 ± 14.7	48.6 ± 13.1
Educación (años)	12 (12 - 16.4)	12 (9 - 16)
Características de la enfermedad		
Edad 1ª manifestación (años)	25 (20 - 32.5)	29 (26 - 34)
Edad de diagnóstico (años)	36.0 ± 12.5	35.6 ± 11.6
Evolución (meses)	229.9 ± 182.6	216.0 ± 144.9
Evento vascular cerebral (%)	15.8	39.0
Obstétricos (%)	15.8	30.0
Fenómeno de Raynaud (%)	10.5	17.1
Livedo reticular (%)	0.0	4.9
AL al diagnóstico (%) *	84.2	46.3
AL actual (%) *	68.4	35.0
aCL al diagnóstico (%) *	73.7	92.7
aCL actual (%)	63.2	60.0
aβ2GPI-1 (%)	15.8	2.4
Triple aPL durante la evolución (%)	42.1	22.0
Factores de riesgo DC		
Obesidad (%)	26.3	36.6
Hipertensión arterial sistémica (%)	21.1	29.3
Dislipidemia (%)	47.4	48.8
Tabaquismo (%)	21.1	22.0
Coronariopatía (%)	0.0	7.3
Trauma craneocefálico (%)	0.0	4.9
Depresión (%)	10.5	19.5
Hipotiroidismo (%)	10.5	26.8
Diabetes mellitus (%)	10.5	4.9
HAD depresión (%)	5.3	7.3

Uso de fármacos asociados a DC		
Glucocorticoides (%)	42.1	41.5
Benzodiacepinas (%)	10.5	19.5
Antidepresivos tricíclicos (%)	0.0	4.9
Estatinas (%)	47.4	48.8

*p <0.05

Abreviaturas: DC = deterioro cognitivo, AL = anticuerpo anticoagulante lúpico, aCL = anticuerpos anticardiolipinas, aβ2GPI-1 = anticuerpo anti-β2-glucoproteína 1, HAD = Hospital Anxiety and Depression Scale.

Cuadro 2. Evaluación cognitiva y puntuación del índice de daño acumulado en pacientes con SAFP por grupo de estudio

Valoración cognitiva	General (n 60)	Sin DC (n 19)	Con DC (n 41)	p
Alteración cognitiva (%)	70.0	63.2	73.2	0.431†
MoCA test (mdn, RIC)	24 (23 - 26)	27 (26 - 27)	23 (22 - 24)	*<0.001€
Fototest	39.7 ± 6.7	42.4 ± 7.3	38.5 ± 6.1	0.037‡
Visoespacial-ejecutivo	4 (3-5)	5 (4 - 5)	4 (3 - 4)	*<0.001€
Identificación	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	0.058€
Atención	5 (4 - 6)	6 (5 - 6)	5 (4 - 5)	0.001€
Lenguaje	2 (1 - 3)	2 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0.031€
Abstracción	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	0.193€
Recuerdo diferido	2 (0 - 3)	3 (3 - 4)	1 (0 - 3)	*<0.001€
Orientación/OIS	6 (6 - 6)	6 (6 - 6)	6 (6 - 6)	0.950€
Índice visoespacial/VIS	10 (6 - 12)	7 (6 - 7)	6 (5 - 6)	*<0.001€
Índice lenguaje/LIS	6 (6 - 7)	5 (5 - 6)	5 (3 - 5)	*0.016€
Índice atención/AIS	5 (4 - 6)	15 (13 - 15.5)	11 (10 - 13)	*<0.001€
Índice ejecutivo/EIS	12 (10 - 14)	12 (12 - 12.5)	10 (9 - 11)	*<0.001€
Índice memoria/MIS	11 (9 - 12)	13 (10 - 14)	9 (6 - 10)	*<0.001€
Riesgo de demencia (%)	31.7	5.3	43.9	*0.003†
Índice de daño acumulado				
DIAPS *	3 (2 - 5.75)	2 (1 - 4)	4 (2 - 6)	0.010€

*p < 0.05, ‡T de student, †χ², €U de Mann Whitney

Abreviaturas: Mdn = mediana, RIC = rango intercuartilar, DC = deterioro cognitivo, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, OIS = orientation index score, VIS = visuospatial index score, LIS = lenguaje index score, AIS = attention index score, EIS = executive index score, MIS = memory index score, DIAPS = Damage Index in Antiphospholipid Syndrome

Cuadro 3. Efecto de características sociodemográficas, clínicas y serológicas en el rendimiento cognitivo: análisis de regresión logística binaria multivariada en 60 pacientes con SAFP.

	B	RM (IC 95%)	P
Escolaridad (≤ 10 años)	1.72	5.56 (1.01 - 30.53)	*0.048
Hipotiroidismo	1.45	4.28 (0.69 - 26.44)	0.12
Evento vascular cerebral	1.11	3.04 (0.61 - 15.18)	0.18
aCL persiste	0.79	2.20 (0.49 - 9.93)	0.31
SAFP categoría IIb	2.78	16.14 (1.51 - 172.80)	*0.02

*p <0.05

Abreviaturas: RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza, aCL = anticuerpos anticardiolipinas, SAFP = síndrome antifosfolípido primario

Cuadro 4. Efecto de características sociodemográficas, clínicas y serológicas en el rendimiento cognitivo: análisis de regresión logística binaria multivariada en 60 pacientes con SAFP.

	B	RM (IC 95%)	P
Escolaridad (≤ 10 años) *	1.92	6.79 (1.08 - 42.54)	0.041
Hipotiroidismo	1.89	6.62 (0.71 - 61.46)	0.096
Evento vascular cerebral	0.74	2.09 (0.39 - 11.18)	0.390
Síndrome metabólico	-0.606	0.55 (0.078 - 3.84)	0.543
AL al diagnóstico *	-1.890	0.151 (0.032 - 0.72)	0.018
aCL al diagnóstico	1.460	4.31 (0.632 - 1.00)	0.136

*p <0.05

Abreviaturas: RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza, AL = anticuerpo anticoagulante lúpico, aCL = anticuerpos anticardiolipinas

6. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio a nivel nacional en describir la alta prevalencia de deterioro cognitivo en una cohorte de pacientes con síndrome antifosfolípido primario, incluyendo un análisis de subgrupos basado en la clasificación del estado cognitivo. Encontramos una prevalencia global de DC del 68.3% (DC leve 61.7% y DC moderado 6.7%), de los cuales hasta poco más de la tercera parte de los sujetos (31.7%) presenta riesgo de progresión a demencia y el 6.7% tiene riesgo adicional al obtener puntuaciones bajas tanto en el test MoCA como el índice de memoria. La mayoría de la población incluida tenía alto nivel de escolaridad por lo que consideramos el Fototest no fue tan sensible para detectar los casos de DC por lo cual el análisis se realizó con los resultados obtenidos con el MoCA test. En los pacientes estudiados se mostró una diferencia significativa en todos los índices de dominios cognitivos a excepción del índice de orientación. El fenotipo de DC más prevalente en esta muestra fue el amnésico del subtipo multidominio y en menor frecuencia el DC no amnésico unidominio. Respecto al papel de los aPL hallamos diferencias significativas entre pacientes con DC y sin DC a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos AL y aCL al diagnóstico como su persistencia en la evolución de la enfermedad como en el caso de la positividad a AL. Los factores explicativos o de riesgo asociados al DC obtenidos mediante el análisis de regresión logística multivariada fueron la baja escolaridad (≤ 10 años), la positividad exclusiva para aCL al diagnóstico (SAFP categoría IIb) la cual pronostica hasta 16 veces más probabilidad de presentar DC. El hipotiroidismo no resultó factor de riesgo. Observamos un efecto antagónico protector de la positividad de AL así como una diferencia significativa entre pacientes con EVC y dicho anticuerpo mostrando mayor positividad a AL aquellos sin antecedente de EVC. También resultó estadísticamente significativa la diferencia entre el índice de daño orgánico acumulado medido con el DIAPS entre grupos, obteniendo mayores puntuaciones los pacientes con DC, ya que el DC es uno de los parámetros evaluados en la escala de DIAPS.

La prevalencia encontrada es superior a la reportada en los pocos estudios al respecto que incluyen a esta población como el de Tektonidou y colaboradores (4) en 60 pacientes caucásicos con SAF reportada en 42% y del 38% en el subgrupo de SAF (39 pacientes). Kozora y colaboradores (8) describen una prevalencia del 40% en 20 pacientes con SAF. Otros autores informan en una pequeña muestra de 15 pacientes con SAF una prevalencia de hasta 80% la cual fue incluso levemente mayor a la que se observó en el grupo de pacientes con LES y aPL positivos (14). Erkan y colaboradores (10) encontraron una prevalencia muy baja del 8.4%, incluso por debajo de la prevalencia en población general mayor de 65 años así como de la informada en estudios con grupos control de sujetos sanos que va del 16 al 18% (4, 14, 18); sin embargo refieren la información fue obtenida de un registro hospitalario y la baja frecuencia de DC se puede asociar a la falta de un tamizaje activo a diferencia de otras patologías autoinmunes como en el LES (11, 12, 13). Ninguno de estos autores determinó el fenotipo ni subtipo del DC, nosotros al utilizar los índices de puntuación propuestos por Julayanont y colaboradores (25) así como los criterios de Petersen (7) encontramos que la afección de tipo amnésico multidominio fue la más prevalente y en menor frecuencia el DC no amnésico unidominio, similar a los descrito por dichos autores en una población de un centro de Alzheimer, reforzando lo reportado en la literatura sobre el primer dominio deteriorado en personas con DC en riesgo de conversión a demencia de Alzheimer, es la memoria. Se sabe que parte de los pacientes con DC progresa a demencia, la magnitud de tal riesgo es incierta, estimaciones señalan una frecuencia de demencia de alrededor de 0 - 6% en sujetos con aPL positivos y hasta 2.5% en pacientes con SAF (6). La identificación de individuos con DC con alto riesgo de conversión a demencia es de gran importancia tanto para clínicos como para el individuo y su familia por ello se han utilizado diversos marcadores clínicos y bioquímicos con fines predictivos. Sin embargo, en la práctica clínica es necesario contar con herramientas simples y confiables para dicho fin, como la elaborada por Julayanont y colaboradores (25) la cual consiste en un nuevo índice de puntuación de la prueba de memoria diferida del test MoCA que evalúa el recuerdo verbal tardío que está relacionado con la afectación cognitiva inicial a nivel del hipocampo y la corteza

entorrinal, ya que en estadios progresivos se afectan las funciones cognitivas mediadas por el lóbulo frontal y parietal y cuyo daño puede ser evaluado por las puntuaciones de los otros índices de dominios cognitivos propuestos por estos autores y derivados del test MoCA (EIS, VIS, LIS, AIS). Al valorar dichos índices de puntuación en una población con quejas cognitivas observaron una tasa de progresión anual a demencia del 49.7% y 60.3% en los sujetos que presentaban una puntuación del test MoCA < 20 y/o del MIS < 7. En nuestra población de estudio más del 30% obtuvo dichas puntuaciones de riesgo por lo que ameritan una intervención a fin de evitar o retrasar la progresión.

Sobre los factores de riesgo Tektonidou y colaboradores fueron los primeros en analizar la presencia de DC en pacientes con SAF con o sin antecedentes de afectación del SNC y su asociación con características clínicas, de laboratorio y de resonancia magnética cerebral (4). En nuestra población se encontraron diferencias significativas entre pacientes con DC y sin DC en relación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos AL y aCL al diagnóstico como su persistencia en el caso del AL, sin embargo, no fue posible correlacionar los títulos de aPL con el DC ya que una de las limitaciones del estudio fue que algunos datos se tomaron del registro de pacientes y los títulos de las pruebas de aPL no estaban disponibles para todos los sujetos así como por el periodo de seguimiento de los mismos las unidades de determinación no eran similares en todas las mediciones ya que anteriormente se empleaban las unidades arbitrarias. El perfil de aPL además de ser utilizado como herramienta de estratificación de riesgo para manifestaciones trombóticas (3) también ha sido implicado como predictor de DC tanto en pacientes con SAF como en portadores de aPL con o sin enfermedad autoinmune (10-15, 18, 19). Otros estudios han descrito asociación entre el DC y livedo reticular (4, 10), fenómeno de Raynaud (11), factores de riesgo cardiovascular (11, 12, 15), uso de fármacos (15), depresión (8) entre otros factores sin embargo en esta población no encontramos diferencias significativas por grupo.

En los últimos 5 años, el papel de los aPL en la inducción de la disfunción cognitiva ha sido ampliamente investigado; en comparación con controles sanos, los

pacientes que son positivos a aPL tienen una mayor activación cortical durante las tareas que implican memoria de trabajo y función ejecutiva, sugiriendo una sobreactivación cortical que podría estar actuando como un mecanismo compensador de la afección temprana de la sustancia blanca (3). En nuestra muestra observamos una diferencia significativa en todos los índices de dominios cognitivos a excepción del índice de orientación. La mayoría de los estudios en pacientes con aPL que han determinado los dominios coinciden en que la memoria es de los más afectados independientemente del antecedente de compromiso a nivel de SNC como en nuestro estudio donde tampoco se observó diferencia estadística entre grupos con dicho historial (8, 14, 19). Otros han encontrado compromiso de los dominios de función visual y atención (8, 19), función ejecutiva (14) y fluidez verbal (4). Nantes y colaboradores (27) observaron una diferencia significativa en un grupo de pacientes con LES con DC quienes obtuvieron menores puntuaciones en los dominios cognitivos de atención, lenguaje y recuerdo diferido, considerando que los déficits en estos 3 dominios podrían ser devastadores para los pacientes al afectar su autoestima, limitar su capacidad de trabajo y de completar tareas diarias como cocinar, leer o recordar conversaciones recientes.

Los factores explicativos del DC encontrados en el análisis de regresión logística multivariada como la baja escolaridad reafirman lo publicado anteriormente por varios autores tanto en pacientes con SAF como otras patologías autoinmunes (11, 12, 15, 16), sin ser concluyentes ya que en otras publicaciones no se muestran diferencias cognitivas asociadas a la educación (14, 17) y otras describen un efecto protector de los años de educación formal (27). La positividad exclusiva para aCL pronostica hasta 16 veces más probabilidad de presentar DC, similar a lo descrito por Conti y colaboradores (13) en una cohorte de pacientes con LES sin antecedentes de trombosis cerebral sugiriendo un papel modulador de las aCL de la función neuronal, sin embargo no se observa el mismo efecto al presentar positividad para otro aPL lo cual puede explicarse en nuestra muestra por el aparente efecto antagonista protector de la positividad de AL, contrario a lo descrito sobre este anticuerpo considerado como el predictor de riesgo más fuerte para eventos trombóticos en comparación con las aCL sin embargo se describe afección

predominante del territorio venoso y no a nivel arterial cerebral (3). El hipotiroidismo se ha descrito como factor de riesgo para DC sin embargo aún existe controversia al respecto que podría deberse entre otros motivos a los diferentes criterios diagnósticos de DC o hipotiroidismo utilizados en cada estudio, así como a los instrumentos de medición y tamaños de muestra pequeños (28). De los sujetos con hipotiroidismo en nuestro estudio el 100% se encontraba en tratamiento sustitutivo, así como con control de perfil tiroideo en metas terapéuticas y no encontramos diferencias significativas entre grupos.

Algunos estudios determinan la asociación del DC con el daño orgánico crónico como en LES, sin embargo, en SAF hasta el momento no se encontró estudio que determine la influencia del daño orgánico acumulado medido con un instrumento específico para la enfermedad como el DIAPS por lo que decidimos incluirlo como variable de estudio encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre las mayores puntuaciones en pacientes con DC versus aquellos sin DC, lo cual puede ser explicado porque el deterioro cognitivo forma parte de las características valoradas por la escala, motivo por el cual tampoco se incluyó en el análisis de regresión logística. A pesar de los inconvenientes se encontró una diferencia significativa entre grupos a partir de una puntuación ≥ 3 lo que coincide con lo publicado por Bermúdez y colaboradores (26) quienes describieron el daño crónico en una cohorte de un centro hospitalario en la ciudad de México en quienes un mayor número de eventos trombóticos arteriales y el uso de anticoagulantes se asoció con las mayores puntuaciones del DIAPS. Hasta ahora no se cuenta con estudios que determinen un punto de corte del DIAPS que pronostique la evolución de la enfermedad o el grado de influencia en la calidad de vida de los pacientes, tampoco se encuentran bien definidas las puntuaciones ni criterios a considerar en cada una de las características de los 10 apartados no obstante se reconoce el impacto que la perfección del instrumento generará en la historia de la enfermedad.

Como se comentó anteriormente una limitación del estudio fue el no contar con determinaciones completas de aPL iniciales y la posible omisión de otros factores

de riesgo como el antecedente familiar de demencia de Alzheimer. De las fortalezas del estudio consideramos lograr un tamaño muestral adecuado de pacientes con SAFP ya que los ensayos hasta ahora publicados incluyen pacientes con otras patologías, así como grupos control lo cual incrementa su tamaño muestral sin embargo el porcentaje incluido con SAFP es muy bajo. Asimismo, no excluimos a pacientes con antecedente de EVC, así como tampoco a sujetos con bajo nivel de escolaridad o analfabetos ya que utilizamos test cognitivos breves validados para este tipo de poblaciones, y sin embargo tener historial de EVC resultó con tendencia a la significancia sin ser un factor explicativo en el modelo de regresión logística. Otro punto a favor fue la elección del test MoCA el cual se ha utilizado con éxito en varias enfermedades y en diversos grupos etarios, más ampliamente relacionado al DC hipóxico-isquémico/vascular, como la enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, lesión cerebral traumática, epilepsia, insuficiencia cardíaca en adultos, cardiopatía congénita en adolescentes y otros como los trastornos por abuso de sustancias, LES, SAF primario y secundario así como en pacientes en hemodiálisis crónica, por lo que los datos aquí obtenidos se pueden comparar internacionalmente (16, 17, 27, 29-31).

7. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados muestran una alta prevalencia de DC en pacientes con SAFP. Se apoya el papel de los aPL para explicar los déficits cognitivos en pacientes con SAFP en quienes los factores de riesgo tradicionales no resultaron explicativos.

La detección temprana del DC se facilita a nivel del ámbito asistencial mediante la aplicación de cuestionarios cognitivos breves, tales como los empleados en esta investigación, permitiendo implementar intervenciones con el fin de retrasar su progresión.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaturvedi S, McCraeb KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017;31(6):406-17.
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research.* 2017;151(Suppl 1):S43-S47.
3. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):548-60.
4. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, Antoniou A, Moutsopoulos HM. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome. Association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2278-84.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
6. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke Central Neurologic Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(2):1-9.
7. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1447-55.
8. Kozora E, Erkan D, Zhang L, Zimmerman R, Ramon G, Ulug AM, et al. Cognitive dysfunction in antiphospholipid antibody (aPL)-negative systemic lupus erythematosus (SLE) versus aPL-positive non-SLE patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):34-40.
9. Olazarán J, Hoyos AM, del Ser T, Garrido BA, Conde SJL, Bermejo PF, et al. Aplicación práctica de los test cognitivos breves. *Neurologia.* 2016;31(3):183-94.
10. Erkan D, Barbhaiya M, George D, Sammaritano L, Lockshin MD. Moderate versus high-titer persistently anticardiolipin antibody positive patients: Are they

- clinically different and does high-titer anti-b2-glycoprotein-I antibody positivity offer additional predictive information? *Lupus*. 2010;19(5):613-19.
11. Tomietto P, Annese V, D'agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S. General and Specific Factors Associated With Severity of Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57 (8):1461-72.
 12. Murray SG, Yazdany J, Kaiser R, Criswell LA, Trupin L, Yelin EH, et al. Cardiovascular disease and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1328-33.
 13. Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S, Ceccarelli F. Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *PLoS ONE*. 2012;7(3):1-7.
 14. Coín MA, Vilar LR, Peralta RI, Hidalgo RN, Callejas RJL, Ortego CN, et al. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(8):875-9.
 15. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(2):297-303.
 16. Zamproni LN, Rubert MC, Zétola VF, Mader JMJ, Lange MC. Cognitive impairment and antiphospholipid syndrome: is paradoxical embolism the rule? *Neurol Res*. 2013;35(9):890-4.
 17. Butt BA, Farman S, Khan SEA, Saeed MA, Ahmad NM. Cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2017;33(1):59-64.
 18. Jacobson MW, Rapport LJ, Keenan PA, Coleman RD, Tietjen GE. Neuropsychological Deficits Associated with Antiphospholipid Antibodies. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999;21(2):251-64.
 19. Aharon PJ, Brenner B, Amyel ZE, Metz L, Hemli JA. Neurocognitive dysfunction in the antiphospholipid antibody syndrome (APS). *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1996;9(2):123-26.

20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
21. Carnero PC, Sáez ZC, De la Vega CR, Gurpegui M. Estudio FOTOTRANS: estudio multicéntrico sobre la validez del Fototest en condiciones de práctica clínica. *Neurologia.* 2012;27(2):68-75.
22. Carnero PC, Espejo MB, López AS, Espinosa GM, Sáez ZC, Hernández TE, et al. Diagnostic accuracy, effectiveness and cost for cognitive impairment and dementia screening of three short cognitive tests applicable to illiterates. *PLoS One.* 2011;6(11):1-6.
23. Amigo MC, Goycochea RMV, Espinosa CG, Medina G, Barragán GJA, Vargas A, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2015;24(9):927-34.
24. López AJC, Vázquez VV, Arcila MD, Sierra OAE, González-Barranco J, Salín-Pascual RJ. Exactitud y utilidad diagnóstica del Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) en una muestra de sujetos obesos mexicanos. *Rev Invest Clin.* 2002;54(5):403-9.
25. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, Phillips N, Nasreddine ZS. Montreal cognitive assessment memory index score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(4):679-84.
26. Bermúdez-Bermejo PE, Sánchez-Rodríguez A, Turrent-Carriles A, Amigo-Castañeda MC. Evaluación del daño crónico en pacientes con síndrome antifosfolípidos con el instrumento Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS). *An Med (Mex).* 2016;61(3):177-81.
27. Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K, Touma Z. Performance of Screening Tests for Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1583-89.

28. Parsaik AK, Singh B, Roberts RO, Pankratz S, Edwards KK, Geda YE, et al. Hypothyroidism and Risk of Mild Cognitive Impairment in Elderly Persons: A Population-Based Study. *JAMA Neurol.* 2014;71(2):201-7.
29. Adhikari T, Piatti A, Luggen M. Cognitive dysfunction in SLE: development of a screening tool. *Lupus.* 2011;20(11):1142 - 6.
30. Pike NA, Poulsen MK, Woo MA. Validity of the Montreal Cognitive Assessment Screener in Adolescents and Young Adults With and Without Congenital Heart Disease. *Nurs Res.* 2017;66(3):222-30.
31. Tiffin RFE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One.* 2014;9(10):1-9.

9. ANEXOS

Anexo 1: Cuadro 1. Criterios revisados para la clasificación del Síndrome Antifosfolípido (SAF) 2006

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular

- Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, que ocurran en cualquier tejido u órgano y confirmada mediante criterios objetivos validados (hallazgos inequívocos de estudios de imagen apropiados o histopatología que demuestre trombosis sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso). No incluye la trombosis venosa superficial como criterio.

2. Complicaciones del embarazo

- Una o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación; o
- Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación debido a eclampsia o preeclampsia severa o características de insuficiencia placentaria; o
- Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la semana 10 de gestación, tras excluir anomalías maternas y paternas.

Criterios de laboratorio (presentes en ≥ 2 ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia)

1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en plasma, detectado de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
2. Anticuerpos anticardiolipina (aCL) isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, en título medio o alto (> 40 GPL o MPL, o $> p99$), medidos por ELISA estandarizado.
3. Anticuerpo anti- $\beta 2$ glucoproteína I isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma (título $> p99$), medido mediante ELISA estandarizado.

El SAF está presente si al menos se cumplen uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.

Es importante reconocer dentro de la clasificación dos subgrupos de pacientes con SAF, de acuerdo con: (a) la presencia y (b) la ausencia de factores de riesgo adicionales para trombosis como por ejemplo edad (> 55 en hombres y > 65 en mujeres) y la presencia de cualquiera de los factores de riesgo establecidos para enfermedad cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, colesterol LDL elevado o colesterol HDL bajo, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², microalbuminuria, TFG estimada < 60 ml/min), trombofilias heredadas, uso de anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, neoplasias, inmovilización y cirugía.

Se recomienda clasificar a los pacientes con SAF en una de las siguientes categorías: I, más de un criterio de laboratorio presente (cualquier combinación); IIa, AL presente; IIb, anticuerpo aCL presente; IIc, anticuerpo anti- $\beta 2$ glucoproteína I presente.

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Fecha de aplicación		No. participante	
Nombre del paciente			
Numero de seguridad social		Edad	
Educación (años especificar)		Sexo	
Características de la enfermedad			
Edad o año de 1ª manifestación trombótica		Consumo excesivo de alcohol	
Tipo de evento trombótico inicial (aa/vv)		Trastornos de audición	
Edad o año de diagnóstico de SAF		Trastornos de visión	
Duración de la enfermedad (años)		Comorbilidades	
Retraso del Dx (años)		Ansiedad en tratamiento (tipo)	
Número de eventos trombóticos:		Depresión en tratamiento (tipo)	
-Evento vascular cerebral		Hipotiroidismo en tratamiento (tipo)	
-Trombosis venosa profunda		Diabetes mellitus (tipo)	
-Trombosis pulmonar		Otras enfermedades y tx:	
-Mesentérica			
-Esplénica		Uso de fármacos asociados a DC	
-Renal		Benzodiacepinas	
-Hepática		Antipsicóticos	
-Miembros torácicos		Antidepresivos tricíclicos	
-Otros (especificar)		Glucocorticoides	
Eventos obstétricos (preclampsia, RCIU, SFA, abortos)		Opioides	
		Factores de riesgo cardiovascular	
Traumatismo craneoencefálico		Obesidad (peso y talla)	
Fenómeno de Raynaud		Hipertensión arterial sistémica	
Livedo reticular		Dislipidemia	
Perfil de aPL (título y persistencia)		Tabaquismo	
AL:		Enfermedad arterial coronaria	
aCL IgG:		Refiere alteración de memoria, lenguaje, cálculo, etc: (SI/NO)	
aCL IgM:			
Anti-β2GP1 IgG:		Puntuación MoCA	
Anti-β2GP1 IgM:		Puntuación Phototest	
Otros		Deterioro cognitivo	
Tratamiento		Leve () Moderado () Severo () Dem ()	
AAS		Puntuación DIAPS	
ACO o HBPM		Puntuación HAD	
Cloroquina		Ansiedad	
Glucocorticoides		Depresión	
Inmunosupresores			
Estatinas			

Anexo 3. DIAPS: Índice de daño en pacientes con síndrome antifosfolípido	
1. Vascular periférico • Trombosis venosa profunda • Claudicación intermitente • Pérdida de tejido: menor • Pérdida de tejido: mayor • Insuficiencia venosa vascular	6. Renal • Falla renal crónica • Proteinuria ≥ 3.5 g/ 24 h • Microangiopatía renal trombótica
2. Pulmonar • Infarto pulmonar • Hipertensión arterial pulmonar • Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica • Insuficiencia respiratoria	7. Musculoesquelético • Necrosis avascular
3. Cardiovascular • Derivación arterial coronaria • Infarto de miocardio • Miocardiopatía • Enfermedad valvular cardíaca asociada a aPL: (asintomático, sintomático) • Enfermedad valvular cardíaca asociada a aPL que requirió reemplazo valvular	8. Cutáneo • Úlceras cutáneas crónicas
4. Neuropsiquiátrico • Deterioro cognitivo • Convulsiones • ACV isquémico con hemiparesia • ACV isquémico con hemiplejía • Demencia multiinfarto • Neuropatía craneal • Pérdida auditiva neurosensorial repentina • Mielitis transversa • Neuropatía óptica • Neuropatía periférica • Movimientos anormales: - Distonía // - Corea // - Parkinsonismo	9. Gastrointestinal • Trombosis mesentérica • Síndrome de Budd-Chiari • Cirrosis hepática
5. Oftalmológico • Enfermedad retiniana vasooclusiva • Ceguera	10. Endócrino • Insuficiencia suprarrenal • Hipopituitarismo • Infertilidad
Interpretación. Documentar cada manifestación clínica de SAF: (0) ausente, (1) presente sin secuelas y (2) con secuelas. El puntaje final se obtiene sumando la puntuación para cada dominio, el cual va de 0 a 74 puntos.	

Anexo 4. Cuestionario HAD modificado por López y colaboradores 2002

Escala H.A.D. (2000)

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____
Fecha _____ No. Registro _____

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de las enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente, puede prestarle entonces mejor ayuda.

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente.

- Lea cada pregunta y marque con una "X" la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional **en la última semana**.
- No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen mayor valor que las que se piensan mucho.

1. Me siento tenso(a) o nervioso(a):

☐ Todo el día ☐ Casi todo el día ☐ De vez en cuando ☐ Nunca

2. Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

3. Siento una especie de temor como si algo me fuera a suceder:

☐ Sí y muy intenso ☐ Sí, pero no muy intenso ☐ Sí, pero no me preocupa ☐ No siento nada de eso

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

☐ Todo el día ☐ Casi todo el día ☐ De vez en cuando ☐ Nunca

6. Me siento alegre:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

7. Soy capaz de permanecer sentado(a) tranquila y relajadamente:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

8. Me siento lento(a) y torpe:

☐ Todo el día ☐ Casi todo el día ☐ De vez en cuando ☐ Nunca

9. Experimento una desagradable sensación de nervios y vacío en el estómago:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

10. He perdido el interés por mi aspecto personal:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

11. Me siento inquieto(a) como si no pudiera dejar de moverme:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

12. Espero las cosas con ilusión:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

13. Experimento de repente una sensación de gran angustia o temor:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro, programa de radio o televisión:

☐ Casi siempre ☐ Frecuentemente ☐ Rara vez ☐ No en absoluto

Interpretación: se suman puntos obtenidos en ítems pares para depresión e ítems impares para ansiedad, resultando normal entre 0 a 7 puntos, dudoso de 8 a 10 puntos y problema clínico ≥ 11 .

Anexo 5. Cuestionario MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA®) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL) Versión 8.1 Spanis(Spain)

Nombre: _____
Nivel de estudios: _____
Sexo: _____
Fecha de nacimiento: _____
FECHA: _____

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA		Copiar el cubo		Dibujar un RELOJ (Once y diez) (3 puntos)		PUNTOS			
						[] [] [] Contorno Números Agujas ___/5			
IDENTIFICACIÓN									
						[] [] [] ___/3			
MEMORIA		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	NINGÚN PUNTO
		1er INTENTO							
		2º INTENTO							
ATENCIÓN		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirlos en el mismo orden.		[] 2 1 8 5 4					
		El paciente debe repetirlos en orden inverso.		[] 7 4 2				___/2	
		Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				___/1	
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65						___/3	
		4 o 5 restas correctas: 3 puntos, 2 o 3 restas correctas: 2 puntos, 1 resta correcta: 1 punto, 0 restas correctas: 0 puntos							
LENGUAJE		Repetir: Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy. []						___/2	
		El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación. []							
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "F" en 1 minuto. [] ____ (N ≥ 11 palabras)						___/1	
ABSTRACCIÓN		Semejanza entre p. ej. plátano-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla						___/2	
RECUERDO DIFERIDO		Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS		ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
Puntuación de la escala de memoria (MIS)		X3		[]	[]	[]	[]	[]	
		X2	Pista de categoría						
		X1	Pista de elección múltiple						MIS = ____ / 15
ORIENTACIÓN		[] Fecha	[] Mes	[] Año	[] Día de la semana	[] Lugar	[] Localidad	___/6	
© Z. Nasreddine MD		www.mocatest.org		MIS: ____ /15					
Administrado por: _____				(Normal ≥ 26/30)					
Se requiere formación y certificado para garantizar la exactitud.		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios		TOTAL				___/30	

MOCA - Spain/Spanish - Version of 19 Feb 2018 - Mapi.
ID061021 / MOCA-8.1-Test_AU1.0_spa-ES.doc

PUNTUACIÓN TOTAL. Suma todos los puntos obtenidos en el margen derecho de la hoja. Añada un punto si el paciente tiene ≤ 12 años de estudios. Una puntuación ≥ 26 se considera normal. De 18 a 25 puntos como DC leve, de 10 a 17 DC moderado y <10 DC severo.

Anexo 6. Cuestionario Fototest (parte 1)



Anexo 6. Cuestionario Fototest (parte 2)

TEST de las FOTOS (Fototest)

Nombre:

Edad:

Fecha:

1.- Denominación (Den)

Enséñele la lámina con las fotos y pídale que las nombre; dé **1 punto** por cada respuesta correcta; en caso de error o no respuesta, indíquelo el nombre correcto y no le dé ningún punto.

(Una vez concluya esta tarea, retire la lámina y apártela de la vista del sujeto)

2.- Fluidez Verbal (FH / FM)

a.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres que recuerde" (comience siempre por el sexo contrario)

(No dé ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, Dolores-Lola, etc))

b.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres (mismo sexo) que recuerde"

(termine preguntando por el mismo sexo)

(No de ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, etc))

3.- Recuerdo

a.- Recuerdo Libre (RL): "Recuerda qué fotos había en la lámina que le enseñé antes". (**Máximo 20 segundos**); dé **2 puntos** por cada respuesta correcta.

b.- Recuerdo Facilitado (RF): Ofrecerle como pista y ayuda la "categoría" de las imágenes que **NO** haya recordado espontáneamente anteriormente, diciéndole por ejemplo: "También había una fruta, ¿la recuerda?". Dé **1 punto** por cada respuesta correcta.

Categoría	Fotos	Den	RL*	RF	Fluidez Hombres (FH)	Fluidez Mujeres (FM)
Juego	Cartas					
Vehículo	Coche					
Fruta	Pera					
Inst. Musical	Trompeta					
Prenda vestir	Zapatos					
Cubierto	Cuchara					
Sub-Totales						
Total Test de las Fotos (Den+RL+RF+FH+FM)						

* 2 puntos por respuesta correcta

Carnero Pardo C 2004



Interpretación: Sin DC 30 puntos, DC leve 28/29.

Anexo 7. Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**



**Carta de consentimiento informado para participación
en protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	"Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y factores de riesgo asociados."
Patrocinador externo (si aplica)*:	No aplica
Lugar y fecha:	2018
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Los déficits cognitivos en el síndrome antifosfolípido pueden detectarse antes de los síntomas e independientemente de cualquier historia de afectación del sistema nervioso, afectan a una población mucho más joven lo cual se asocia a deterioro de la calidad de vida. La detección de esta manifestación es importante ya que podría relacionarse con la evolución de la enfermedad, así como con el tratamiento y mejorar los resultados del paciente. Le invitamos a participar en el protocolo de investigación para conocer la prevalencia de deterioro cognitivo (alteración en las funciones mentales como memoria, atención, lenguaje, concentración, cálculo, orientación, etc.) y los factores asociados en pacientes con síndrome antifosfolípido.
Procedimientos:	Si usted acepta participar en el estudio se le harán preguntas sobre algunos datos clínicos de su enfermedad y cuestionarios de deterioro cognitivo que le tomarán 30 minutos de su tiempo aproximadamente.
Posibles riesgos y molestias:	Podría tardar más de 30 minutos de su tiempo completar el cuestionario.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer si padece alteraciones en las funciones cognitivas de manera precoz y derivar al especialista para su seguimiento y tratamiento
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados obtenidos se le informarán en su próxima cita en la consulta externa de pacientes con SAF, de ameritar seguimiento y tratamiento se referirá al especialista (psiquiatra o neurólogo).
Participación o retiro:	Usted es libre de decidir si participa en este estudio y podrá retirarse del mismo en el momento que lo desee sin que esto afecte la atención que recibe del Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Sus datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

☐

Si acepto participar en el estudio.

☐

No acepto participar en el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dra. Gabriela Medina García, Unidad de Investigación Traslacional en Enfermedades Oncohematológicas, Hospital de especialidades, CMN La raza, IMSS. Teléfono: 57 24 59 00 ext 23015.

Colaboradores: Dra. Judith Rodríguez Torres, Médico residente de 4º año Medicina Interna, CMN La raza, IMSS. Teléfono: 57 24 59 00 ext 23015.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013