



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"



**ESTADO FUNCIONAL Y NIVEL DE ESTRÉS PERCIBIDO COMO FACTORES
ASOCIADOS A DETERIORO COGNITIVO Y SU PROGRESIÓN EN
PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DRA. RAQUEL BONILLA VAZQUEZ

ASESORES DE TESIS

DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA

DR. JOSÉ LUIS JIMÉNEZ LÓPEZ

DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS

DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA

Ciudad De México, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

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

DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA

**Asesor de tesis
Profesor adjunto del curso de Medicina Interna UNAM
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

Dra. Raquel Bonilla Vázquez

**Médico residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

**No. De Registro
R-2019-3501-104**

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	4
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. MATERIAL Y MÉTODO.....	11
IV. RESULTADOS.....	14
V. DISCUSIÓN.....	21
VI. CONCLUSIONES.....	25
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	26
VIII. ANEXOS.....	33

RESUMEN

Estado funcional y nivel de estrés percibido como factores asociados a deterioro cognitivo y su progresión en pacientes con síndrome antifosfolípido primario

Objetivo: Determinar la relación del estado funcional y estrés percibido con el deterioro cognitivo (DC) en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario.

Material y métodos: Estudio transversal analítico, incluyendo pacientes con SAF primario y controles, determinando DC con Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), estado funcional con Cuestionario para Evaluación de Discapacidad OMS (WHODAS-2.0) y estrés con Escala Estrés Percibido (PSS-14). Se utilizó correlación de Spearman, X^2 , prueba de Fisher, U-Mann-Whitney y Wilcoxon.

Resultados: Incluimos 63 pacientes con SAF primario y 60 controles pareados por edad, género y factores de riesgo cardiovascular. En SAF, edad: 48.0 ± 13.5 años, seguimiento 13.6 ± 8.6 años, género femenino (77.8%), anticoagulante lúpico (73.0%); eventos trombóticos arteriales (ETA) (34.9%), enfermedad vascular cerebral (30.2%). Se documentó DC en 65.1% y progresión en 20.6%, discapacidad en la mayoría de dominios WHODAS-2.0 y puntaje total, siendo mayor en participación (21.88, RIC 6.2-37.5), movilidad (15.00, RIC 0.0-45.0) y puntaje total (13.51, RIC 5.1-26.6); nivel de estrés normal. Comparando con controles, los pacientes con SAF contaron con mayor deterioro en puntaje total WHODAS-2.0 (13.51, RIC 5.1-26.6 vs 6.96, RIC 3.0-15.0, p 0.0179) y test de MoCA (24.00, RIC 22.0-26.0 vs 28.00, RIC 26.0-29.0, p <0.0001). Los dominios personales y puntaje total WHODAS-2.0 correlacionaron inversamente con MoCA, predominando actividades cotidianas ($\rho = -0.419$) y cuidado personal ($\rho = -0.407$), p 0.001. Los ETA confieren riesgo para DC (OR 10.32, IC 1.1-99.8, p 0.044).

Conclusiones: La discapacidad en SAF primario es interdependiente con DC. Prevención secundaria trombótica y estrategias de estimulación neurocognitivas son importantes para mantener funcionalidad y prevenir DC.

Palabras claves. Síndrome antifosfolípido primario, estado funcional, estrés percibido, deterioro cognitivo, eventos trombóticos arteriales.

ABSTRACT

Functional status and level of perceived stress as factors associated with cognitive impairment and its progression in patients with primary antiphospholipid syndrome

Objective: To determine the relationship of functional status and perceived stress to cognitive impairment (CI) in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS).

Materials and methods: Cross-sectional study, including patients with PAPS and controls, determining CI with Montreal Cognitive Assessment (MoCA), functional status with WHO Disability Assessment Questionnaire (WHODAS-2.0) and perceived stress with the Perceived Stress Scale (PSS-14). We used Spearman correlation, Chi square, Fisher test, U-Mann-Whitney and Wilcoxon test.

Results: We included 63 patients with PAPS and 60 matched controls by age, gender and cardiovascular risk factors. In PAPS, age was 48.0 ± 13.5 years, follow-up 13.6 ± 8.6 years, female gender (77.8%), lupus anticoagulant (73.0%); thrombotic artery events (TAE) (34.9%) and stroke (30.2%). Cognitive impairment was documented in 65.1%, and CI progression in 20.6%, while disability was documented in most domains of WHODAS-2.0 and total score, being higher in participation (21.88, IQR 6.2-37.5), mobility (15.00, IQR 0.0-45.0) and total score (13.51, IQR 5.1-26.6); stress level was normal. Comparing with controls, patients with PAPS had a greater deterioration in the total WHODAS-2.0 score (13.51, IQR 5.1-26.6 vs 6.96, IQR 3.0-15.0, p 0.0179) and MoCA test (24.00, IQR 22.0-26.0 vs 28.00, IQR 26.0-29.0, p 0.0001). The personal domains and total WHODAS-2.0 score correlated inversely with MoCA, predominating on daily activities ($\rho = -0.419$) and personal care ($\rho = -0.407$), p 0.001. TAE confer risk for CI (OR 10.32, CI 1.1-99.8, p 0.044).

Conclusions: Disability in PAPS is interdependent with CI. Secondary thrombotic prevention and neurocognitive stimulation strategies are important to maintain functionality and prevent CI.

Keywords: Primary antiphospholipid syndrome, functional status, perceived stress, cognitive impairment, arterial thrombotic events.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno crónico autoinmune sistémico adquirido caracterizado por eventos trombóticos u obstétricos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) séricos persistentes, incluyendo anticoagulante lúpico (LA), anti-cardiolipina (aCL) y anti- β 2-gluco proteína I (a β 2GPI) (1). La prevalencia de aPL en la población general es de 1 a 5% pero solo una minoría desarrolla SAF con una incidencia estimada de 5 casos por 100 000 personas / año y una prevalencia de 40 a 50 casos por 100 000 personas (2). En México se carece de estudios epidemiológicos sobre la enfermedad. El trastorno cursa con trombosis arterial, venosa y microvascular en cualquier sistema orgánico, se diagnostica al cumplir por lo menos un criterio clínico y uno de laboratorio de acuerdo a los criterios de clasificación de Sídney 2006 (Anexo 1) (3). Sin embargo estos criterios no incluyen el espectro completo sistémico de hallazgos asociados a SAF que a nivel neurológico son principalmente el deterioro cognitivo y los cambios subcorticales en la materia blanca del encéfalo; reportándose de igual forma migraña, convulsiones, corea, mielopatía transversa y síndrome similar a la esclerosis múltiple (EM) (1-5). El SAF se divide en una forma primaria y una secundaria o asociada a una enfermedad autoinmune sistémica subyacente, adicionalmente el SAF puede tener una presentación clínica denominada catastrófica en menos del 1% (2).

El término deterioro cognitivo (DC) leve o trastorno neurocognitivo menor según el manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales en su quinta edición (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) es un síndrome clínico que incluye a personas con déficits cognitivos no esperados para su grupo de edad y que no cumplen los criterios diagnósticos para demencia o trastorno neurocognitivo mayor (Anexo 2) (6). Atención, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, funciones visuoperceptivas y visuoespaciales y cognición social son los dominios estudiados para su diagnóstico. La intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente distinguen el DC leve de la demencia, en el primer caso el paciente conserva su funcionalidad. Es necesario tener evidencia de DC medido por el informe personal y/o del informante junto con déficits en tareas cognitivas objetivas, y/o evidencia de deterioro a lo largo del tiempo en pruebas neuropsicológicas objetivas (6-8).

Globalmente, en población general de 60 años y más, la prevalencia estimada de DC leve varía del 16% al 20% y la tasa de incidencia de 5.1 a 168 / 1 000 personas-año, con progresión a demencia en 20% a 40% de los casos (10% a 15% anual) (7). En México la prevalencia de DC leve se estimó en 28.7%, con una tasa de incidencia de 223 / 1 000 personas-año, mientras que para demencia se estimó una prevalencia de 6.1% y tasa de incidencia de 27.3 / 1 000 personas-año (8). Alrededor de 20% de las personas con DC mejora con el tiempo pero el riesgo de presentar demencia continúa siendo mayor que el de las personas que nunca desarrollaron DC (7). Por lo anterior, es prioritario realizar el diagnóstico temprano, identificar y tratar los factores de riesgo cuando son modificables así como favorecer los factores de protección contra el DC a fin de evitar o retardar la progresión a demencia.

Es frecuente la afectación neurológica en el SAF, los eventos isquémicos del sistema nervioso central (SNC) son las complicaciones más frecuentes en la forma primaria de la enfermedad, presentes en 48.41% de los casos (1,9). La demencia asociada con eventos isquémicos recurrentes también se describe en estos pacientes y su presencia aumenta con la edad (9,10). Poco se sabe sobre el mecanismo de disfunción cognitiva independiente de la afectación trombótica del SNC (10). En 2013 Etemadifar y cols. (9) diagnosticaron demencia en 1.9% de 102 pacientes con SAF, otros estudios la reportan en 2.5% de 1 000 pacientes con SAF (5,11). El DC está presente en 42% y hasta 80% de estos pacientes con SAF primario y en la forma secundaria de la enfermedad es aún más frecuente (10,12). Kozora y cols. (13) en 2014 compararon un grupo de 20 mujeres con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y aPL negativos con un grupo de 20 mujeres con aPL positivos sin diagnóstico de LES, reportando que 12/20 (60%) de los pacientes con LES y 8/20 (40%) de los pacientes con aPL positivos tenían DC global sin encontrar algún mecanismo causante subyacente. Es probable que el DC se deba a múltiples mecanismos independientes de la patología trombótica, como lo es la lesión directa de las células del SNC mediada por aPL, asociación que ha sido encontrada en pacientes con DC, SAF primario y SAF asociado a LES, así como en pacientes con aPL positivos sin diagnóstico de SAF ni de LES en quienes el DC se ha reportado entre el 19 y 40% de los casos (5,13-15). El tratamiento anticoagulante y antiplaquetario no es efectivo para tratar las manifestaciones no trombóticas,

la nefropatía y el DC asociadas a aPL por lo que otros tratamientos se investigan actualmente (1). Sin embargo, la escasa comprensión de la patogenia de la enfermedad limita el desarrollo de nuevos tratamientos. Tektonidou y cols. (16) en un estudio de casos y controles que incluyó a 60 individuos sanos y 60 pacientes con SAF primario o secundario, encontró que 42% de los pacientes con SAF presentaba DC (principalmente con alteración de la fluidez verbal y la atención), en comparación con solo 18% del grupo control, sin que este deterioro se relacionara con enfermedad previa del SNC; la prevalencia del DC en el grupo de SAF primario fue de 38% y se encontró asociación significativa entre el DC y lesiones en la sustancia blanca documentadas en resonancia magnética (RM) del encéfalo (17). En un estudio realizado por nuestro grupo (18) en población mexicana en 2018 que incluyó 60 pacientes con SAF primario derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se encontró una frecuencia de DC de 68.3% (DC leve 61.7% y DC moderado 6.7%) utilizando como herramienta diagnóstica la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) (19). El antecedente de enfermedad vascular cerebral (EVC) se encontró en 31.7% de los pacientes, en cuanto al perfil aPL se reportó positividad al diagnóstico del 58.3% para LA y 86.7% para aCL, con persistencia de 45% para LA, 60% para aCL y positividad en 33.3% para a β 2GPI. Los factores de riesgo identificados para DC fueron escolaridad menor o igual a 10 años y el SAF con anticuerpos anti aCL + (18). Existen múltiples factores bien establecidos, algunos reversibles y otros no modificables que aumentan el riesgo de desarrollar DC. Entre los primeros se incluyen la edad, género masculino (20-21), antecedentes familiares de deterioro cognitivo y alelo de apolipoproteína ϵ 4 (22). Los factores de riesgo modificables incluyen hipotensión arterial, hipotensión ortostática, hiperglucemia, hipoglucemia, deshidratación, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, depresión, deterioro sensorial (auditivo/visual), apnea obstructiva del sueño, hidrocefalia normotensa, fibrilación auricular y polifarmacia (incluyendo opioides, relajantes musculares, ansiolíticos, antiepilépticos, anticolinérgicos, antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos, y fármacos para tratar la incontinencia urinaria) (23,24). De particular importancia son los factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemias, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad pulmonar obstructiva, ya que incrementan aún

más el riesgo para DC al presentar coexistencia de más de una de estas patologías (21). El estilo de vida cognitiva y/o físicamente sedentario también aumenta el riesgo de DC (23). Además de los factores biológicos conocidos para el desarrollo de DC, factores psicosociales también pueden actuar como contribuyentes. Un estudio que incluyó a personas de 65 a 79 años de edad seguidos a lo largo de 21 años encontró como factor de protección para el desarrollo de demencia la mayor escolaridad en personas con 6-8 años de educación formal y mayor protección aún en los individuos con ≥ 9 años de educación, puesto que las personas con educación superior pueden tener una mayor reserva cognitiva que puede posponer las manifestaciones clínicas de demencia (10,17). Estudios refieren que el aislamiento social, que incluye características como no estar casado, vivir solo o tener contactos menos frecuentes o insatisfactorios con familiares y amigos así como la poca participación en actividades con otras personas se asocian con DC y enfermedad de Alzheimer (EA) (12). Otros estudios refieren que la disminución del compromiso social (conexiones sociales) desde la mediana edad hasta la vejez se asoció con un doble riesgo de DC y demencia (25). En otros reportes se encontró que la viudez a partir de la mediana edad se asoció con un riesgo sustancialmente mayor para el desarrollo de demencia (12,17). Por otro lado, las actividades intelectuales o mentalmente estimulantes se han asociado con un menor riesgo de desarrollar DC y han sido referidas como factores protectores (26); en éste contexto, Geda y cols. (27) reportaron que la lectura, actividades artesanales e informáticas y la participación en juegos se asociaron con menor riesgo de presentar DC, mientras que Rawtaer y cols. (12) identificaron que la elevada satisfacción con la vida es un factor de protección para DC y demencia. Los altos niveles de estrés psicosocial percibidos están fuertemente asociados con DC en adultos mayores en general y en personas con enfermedades crónicas tan diversas como la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer de mama y EM. Plantinga y cols. (28) estudiaron el estrés percibido y su asociación con DC en pacientes con LES utilizando la Escala de Estrés Percibido (PSS-10), encontrando alteraciones en la memoria en 41.7% y dificultad para concentrarse en 29.5% de los pacientes e identificaron que cada aumento mínimo significativo (0.05) en la puntuación de PSS se asoció con un mayor riesgo de alteraciones en la memoria (Odds ratio (OR) 1.43, IC 1.29–1.47)

y de dificultad para concentrarse (OR 2.19, IC 1.90-2.52). Aunque la ansiedad es un trastorno psiquiátrico prevalente y comúnmente ocurre con la depresión, su impacto en el riesgo de DC y demencia ha sido mucho menos estudiado (29,30).

Existe escasa información en cuanto al estado funcional de los pacientes con SAF primario, se sabe que después de 10 años, 25-30% desarrollan daño orgánico y que una quinta parte tiene limitaciones funcionales debido a alteraciones sensoriales, enfermedades cardiovasculares, fatiga y disfunción cognitiva (31). Estudios que incluyeron pacientes con SAF primario y SAF asociado reportaron que el daño orgánico ocurrió en el 20-29% de los pacientes y que el 3.7% falleció, la morbilidad más alta se atribuyó al daño neurológico (paresia, paraplejía, afasia y cambios neurocognitivos) (5). Estas son algunas de las complicaciones más devastadoras del SAF, el impacto en la vida del paciente es dramático, se rompe la integridad del cuerpo, la imagen corporal y la autoestima se ven afectadas, y la calidad de vida está comprometida (32). La influencia del bajo estado funcional al desarrollo de DC ha sido poco estudiada, sin estudios en SAF o LES, pero sí en otras entidades crónicas discapacitantes. Ruano y cols. (33) en pacientes con EM reportaron que además de la edad progresivamente mayor y una mayor duración de la enfermedad, la presencia de discapacidad (evaluada con la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS)) se asoció con DC, sobre todo con deterioro en dominios cognitivos verbales, visuoespaciales, velocidad de procesamiento de la información y función ejecutiva. Por otro lado, Chen y cols. (34), en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) evaluaron la contribución de demencia al funcionamiento general de los pacientes (con el Cuestionario para la Evaluación de la Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS 2.0)), reportando una asociación entre demencia y mayor deterioro funcional en los dominios cognitivo, movilidad, cuidado personal y participación. En cuanto a los pacientes con SAF primario no hay estudios internacionales ni nacionales que evalúen la contribución del estado funcional y estrés al desarrollo de DC, por lo que nuestro objetivo fue determinar la relación del estado funcional y el estrés percibido con DC en pacientes con SAF primario.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se efectuó en el servicio de Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS. La población de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico de SAF primario confirmado por criterios de clasificación de Sídney (ANEXO 1), los cuales fueron subdivididos, de acuerdo a los resultados del test de MoCA, en aquellos con presencia o ausencia de DC; los controles fueron derechohabientes IMSS sin diagnóstico de SAF pareados por edad, sexo y factores de riesgo asociados a DC. Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo y analítico, de casos y controles anidados en una cohorte. En todos los pacientes incluidos, se investigaron características de la enfermedad, sociodemográficas y comorbilidades, se midió DC con el test MoCA (Anexo 3), estado funcional con el cuestionario WHODAS 2.0 versión 36 ítems (Anexo 4) y estrés psicosocial percibido con la escala PSS versión 14 ítems (Anexo 5), durante el periodo de Julio 2019 a Diciembre del 2019. La muestra se determinó con la aplicación de la fórmula para prueba de hipótesis 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 SAF primario (aproximadamente 60 pacientes) y se incluyeron 60 pacientes en el grupo control sin diagnóstico de SAF con edad y factores de riesgo similares a los pacientes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad ≥ 16 años, de ambos géneros, derechohabientes del IMSS atendidos en nuestro hospital y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes sin expediente clínico físico o digital en la unidad, con expedientes con insuficientes datos clínico-demográficos e incapacidad para responder los cuestionarios. Cuatro pacientes fueron no incluidos en el estudio, por fallecer previo al inicio de recolección de datos. Se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de SAF primario, acudiendo al archivo clínico para revisión del expediente clínico de cada uno de ellos, capturando la información en una hoja de captura de datos diseñada ex profeso (Anexo 6) a fin de registrar

las variables demográficas y clínicas estudiadas. Posteriormente, se citó a los pacientes de estudio incluidos a la consulta externa de la clínica de SAF con la finalidad de llevar a cabo la entrevista directa presencial, en donde, previa firma de consentimiento informado (Anexo 7), se llevó a cabo la aplicación por parte de los investigadores de los cuestionarios MoCA, WHODAS 2.0 y PSS-14. De igual forma, los pacientes del grupo control, fueron citados a la consulta externa, para capturar los datos pertinentes así como los cuestionarios antes mencionados.

Respecto a los test cognitivos, el MoCA versión 8.1 en español está validado en población mexicana, con 80% de sensibilidad y 75% de especificidad, con el punto de corte de 26 puntos para DC leve, con un valor predictivo positivo (VPP) de 89%, valor predictivo negativo (VPN) 91% (35). El cuestionario WHODAS 2.0 versión completa de 36 preguntas autoadministrable, en español, se encuentra validado en población mexicana, brinda una métrica del impacto de cualquier condición de salud en términos del funcionamiento en seis dominios de la vida durante los 30 días previos a su aplicación: cognición, movilidad, cuidado personal, relaciones interpersonales, actividades cotidianas y participación social; a través de un software se realiza la conversión del puntaje total en un sistema métrico que oscila entre 0% y 100% (donde 0: sin discapacidad; 100: discapacidad completa), con valores intermedios 0-4%: sin discapacidad, 5-24%: baja discapacidad, 25-49% moderada discapacidad, 50-95% severa discapacidad, 96-100% extrema o completa discapacidad (36). La escala PSS-14 original (37) y adaptada para la población mexicana (38), es una medida de auto informe del estrés psicológico percibido en el mes previo a la aplicación de la escala, aborda la medida en que las personas consideran que sus vidas son impredecibles, incontrolables e inmanejables, los elementos evaluados son de carácter general en lugar de centrarse en eventos o experiencias específicas, la puntuación total puede variar de 0 a 56, con puntuaciones más altas que indican un mayor estrés percibido. Para establecer un alto estrés psicosocial, se tomará en cuenta un punto de corte ≥ 30 puntos, de acuerdo a las recomendaciones de Moral y cols. (39) en población mexicana.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos registrados se analizaron en el software estadístico SPSS versión 26.0 para Windows (IBM Armonk, NY, USA). Las variables cuantitativas fueron sintetizadas con medidas de tendencia central y dispersión, medias y desviación estándar si cumplían con el supuesto de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) o medianas y rangos intercuartiles (RIC) si contaban con distribución libre. La correlación del puntaje WHODAS 2.0 y PSS-14 con el MoCA se determinó con la correlación de Spearman. Con la finalidad de establecer las variables asociadas a DC, dependiendo de la distribución, se realizó la prueba de Chi cuadrada o Fisher, de lo contrario la prueba U-Mann-Whitney fue utilizada. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria para ajustar los posibles factores de confusión y determinar factores independientes asociadas a DC. Finalmente, para comparar las diferencias entre los puntajes del test de MoCA previo y actual, la prueba de Wilcoxon fue utilizada. Un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza (IC) del 95% fueron considerados como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes con diagnóstico de SAF primario y 60 controles. Dentro del grupo SAF, el rango de edad fue 19-82 años, media 48.0 años, predominando el género femenino. Con respecto a las características demográficas, la escolaridad en años estudiados fue de 12.0 (RIC 8.0-16.0), el 36.5% se encontraban sin pareja (solteros, viudos o divorciados), 25.4% no trabajaban actualmente y 6.3% vivían solos. La comorbilidad que predominó fue dislipidemia, seguida de obesidad, HAS e hipotiroidismo. Comparamos estas variables con respecto al grupo control, encontrando en pacientes con SAF, mayor presencia significativa de antecedente familiar de DC, trastorno de ansiedad generalizada, hipotiroidismo, dislipidemia, consumo de fármacos asociados a DC y menor cantidad significativa de escolaridad y DM (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades de pacientes con SAF (n: 63) y controles (n: 60).

Variables	SAF, n (%)	Controles, n (%)	p*
Edad actual (años) π	48.0 (\pm 13.5)	47.7 (\pm 13.3)	0.892***
Género femenino	49 (77.8)	44 (73.3)	0.566
Escolaridad (años) μ	12.0 (9.0-16.0)	16.0 (12.0-16.0)	0.032****
Estado civil			
Soltero / Viudo / Divorciado	23 (36.5)	18 (30.0)	0.444
Casado / Unión Libre	40 (63.5)	42 (70.0)	
Sin trabajar actualmente	16 (25.4)	18 (30.0)	0.568
Vivir solo	4 (6.3)	6 (10.0)	0.341**
Antecedente familiar de DC	5 (7.9)	0 (0.0)	0.033**
Tabaquismo	8 (12.7)	5 (8.3)	0.431
Antecedente de TCE	1 (1.6)	2 (3.3)	0.482**
Trastorno de audición	4 (6.3)	5 (8.3)	0.469**
Trastorno de visión	8 (12.7)	4 (6.7)	0.206**
TAG	15 (23.8)	0 (0.0)	<0.0001**
TDM	11 (17.5)	4 (6.7)	0.059**
Hipotiroidismo	15 (23.8)	5 (8.3)	0.020
DM	5 (7.9)	14 (23.3)	0.018
HAS	15 (23.8)	13 (21.7)	0.777
Obesidad	17 (27.0)	20 (33.3)	0.443
Dislipidemia	23 (36.5)	7 (11.7)	0.001
Consumo de fármacos asociados a DC	17 (27.0)	0 (0.0)	<0.0001**
Enfermedad arterial coronaria	3 (4.8)	0 (0.0)	0.131**
EPOC	2 (3.2)	3 (5.0)	0.477**

DC: deterioro cognitivo, TAG: trastorno de ansiedad generalizada, TDM: trastorno depresivo mayor, DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

π Media \pm desviación estándar.

μ Mediana y rangos intercuantiles.

* Prueba de chi cuadrada.

** Prueba exacta de Fisher.

*** T student para muestras independientes.

**** Prueba de U-Mann-Whitney.

En cuanto a las características específicas de pacientes con SAF, la mediana de edad al diagnóstico fue 32.0 años (RIC 27.0-42.0 años), media de seguimiento de 13.6 ± 8.6 años con mediana de eventos tromboticos totales de 2.0 (RIC 1.0-3.0). Se encontraron eventos tromboticos arteriales (ETA) en 34.9% y enfermedad vascular cerebral / ataque isquémico transitorio (EVC/AIT) en 30.2%. Con respecto a los aPL, LA e IgG aCL fueron los más frecuentemente encontrados; 69.8% y 28.6% de los pacientes tenían doble y triple positividad para aPL respectivamente. Sobre el tratamiento, la mayoría se encontraba recibiendo anticoagulantes orales y en menor cantidad antiagregante y glucocorticoide (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas propias de la enfermedad en pacientes con SAF (n: 63).

Variables	Frecuencia	
Edad al diagnóstico (años)**	32.0	27.0-42.0
Tiempo de seguimiento (años)*	$13.6 \pm$	8.6
Eventos tromboticos totales (número)**	2.0	1.0-3.0
Eventos tromboticos arteriales	22	34.9%
EVC/AIT	19	30.2%
LA inicial	46	73.0%
IgG aCL inicial	43	68.3%
IgM aCL inicial	31	49.2%
IgG aCL actual π	21	48.8%
IgM aCL actual π	15	34.9%
IgG a β 2GP1 actual π	18	41.9%
IgM a β 2GP1 actual π	8	18.6%
Persistencia de aPL a títulos altos	12	19.0%
Perfil aPL doble positivo	44	69.8%
Perfil aPL triple positivo	18	28.6%
Tratamiento		
ASA	17	27.0%
ACO	59	93.7%
Cloroquina	11	17.5%
Glucocorticoide	6	9.5%
Inmunosupresor	8	12.7%

EVC/AIT: enfermedad vascular cerebral / ataque isquémico transitorio, LA: anticoagulante lúpico, aCL: anticuerpos anti-cardiolipina, a β 2GP1: anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I, IgG: inmunoglobulina G, IgM: inmunoglobulina M, aPL: anticuerpos antifosfolípidos, ASA: ácido acetilsalicílico, ACO: anticoagulante oral.

* Media \pm desviación estándar.

** Mediana y rangos intercuartiles.

π n = 43.

Los pacientes con SAF presentaron discapacidad en la mayoría de los dominios del WHODAS 2.0 así como en su puntaje total, siendo mayor en participación (21.88, RIC 6.2-37.5), movilidad (15.00, RIC 0.0-45.0) y puntaje total (13.51, RIC 5.1-26.6). Únicamente el cuidado personal permaneció en valores normales. El nivel de estrés en estos pacientes se encontró dentro de rangos normales (22.00,

RIC 14.0-27.0). Un 65.1% de los pacientes con SAF contaron con DC (Figura 1), con mediana del puntaje MoCA dentro de valores de deterioro cognitivo (24.00, RIC 22.0-26.0), con DC leve en 55.6%, moderado 7.9% y severo 1.6% (Figura 2). En los pacientes con SAF, al comparar con el grupo control, se encontró mayor deterioro en los dominios cognición (12.5, RIC 0.0-48.8 vs 8.33, RIC 4.1-16.6, p 0.048), movilidad (15.0, RIC 0.0-45.0 vs 5.0, RIC 0.0-15.0, p 0.010), participación (21.88, RIC 6.2-37.5) vs 6.25, RIC 3.1-18.7, p 0.009), en el puntaje total WHODAS 2.0 (13.51, RIC 5.1-26.6 vs 6.96, RIC 3.0-15.0, p 0.0179), así como en el test de MoCA (24.00, RIC 22.0-26.0, vs 28.00, RIC 26.0-29.0, p <0.0001) (Tabla 3).

Figura 1. Deterioro cognitivo en pacientes con SAF (n: 63).

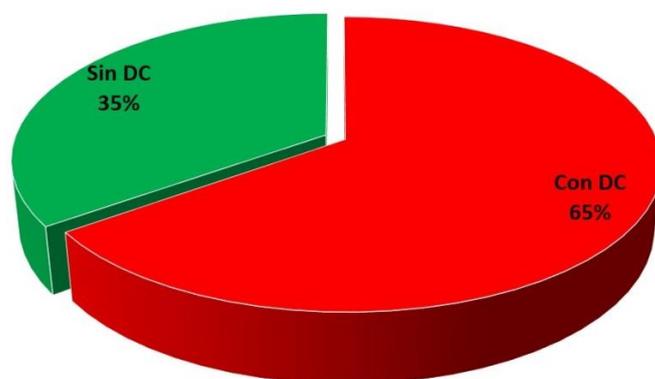


Figura 2. Distribución de los grados de deterioro cognitivo en pacientes con SAF (n: 63).

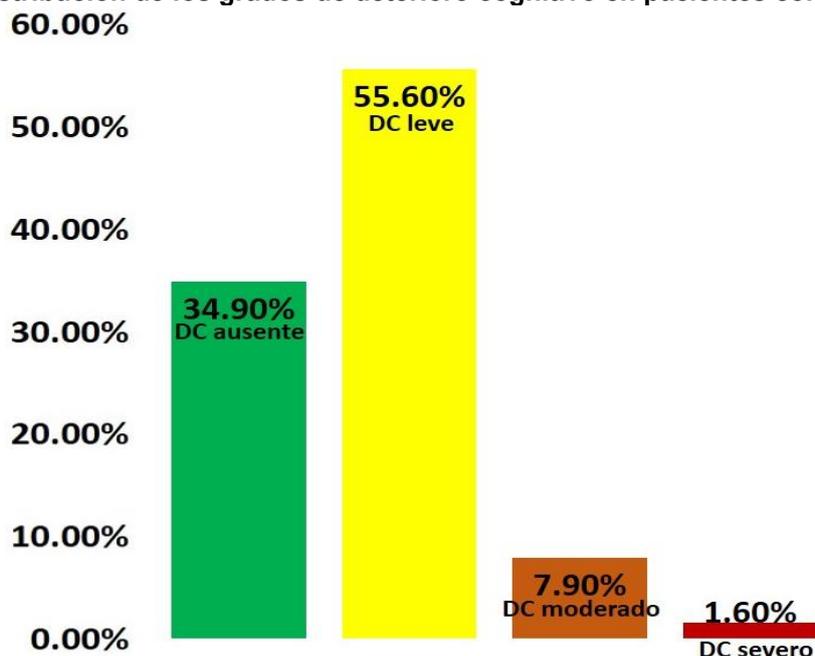


Tabla 3. Comparación del estado funcional, nivel de estrés y deterioro cognitivo de pacientes con SAF (n: 63) y controles (n: 60).

Variab les	SAF, med ianas (RIC)	Controles, med ianas (RIC)	p*
ESTADO FUNCIONAL			
Cognición	12.50 (0.0-48.8)	8.33 (4.1-16.6)	0.048***
Movilidad	15.00 (0.0-45.0)	5.00 (0.0-15.0)	0.010***
Cuidado personal	0.00 (0.0-6.2)	0.00 (0.0-12.5)	0.295
Relaciones	5.00 (0.0-20.0)	5.00 (0.0-18.7)	0.834
Actividades cotidianas	12.50 (0.0-37.5)	6.25 (3.1-14.8)	0.064
Participación	21.88 (6.2-37.5)	6.25 (3.1-18.7)	0.009***
WHODAS 2.0 puntaje total	13.51 (5.1-26.6)	6.96 (3.0-15.0)	0.017***
NIVEL DE ESTRÉS			
PSS-14 puntaje total	22.00 (14.0-27.0)	19.00 (12.0-24.0)	0.059
DETERIORO COGNITIVO			
Ausente π	22 (34.9%)	49 (81.7%)	
Leve π	35 (55.6%)	11 (18.3%)	<0.0001**
Moderado π	5 (7.9%)	0 (0.0%)	
Severo π	1 (1.6%)	0 (0.0%)	
MoCA puntaje total	24.00 (22.0-26.0)	28.00 (26.0-29.0)	<0.0001***

WHODAS: cuestionario para la evaluación de la discapacidad de la organización OMS, PSS: escala de estrés percibido, MoCA: evaluación cognitiva de Montreal.

π n (%)

* Prueba de U-Mann-Whitney.

** Prueba de chi cuadrada.

En pacientes con SAF, la cognición, movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas y el puntaje total WHODAS 2.0 se correlacionaron inversamente y significativamente con el puntaje MoCA. Las actividades cotidianas y cuidado personal contaron con mayor correlación, ($\rho=-0.419$, p 0.001 y $\rho=-0.407$, p 0.001) respectivamente. El nivel de estrés no se correlacionó con DC (Tabla 4).

Tabla 4. Correlación del estado funcional y nivel de estrés con el deterioro cognitivo en pacientes con SAF (n: 63).

Variab les	MoCA (rho*)	p
ESTADO FUNCIONAL		
Cognición	-0.256	0.042**
Movilidad	-0.356	0.004**
Cuidado personal	-0.407	0.001**
Relaciones	-0.064	0.618
Actividades cotidianas	-0.419	0.001**
Participación	-0.154	0.229
WHODAS 2.0 puntaje total	-0.338	0.007**
NIVEL DE ESTRÉS		
PSS-14 puntaje total	-0.057	0.656

WHODAS: cuestionario para la evaluación de la discapacidad de la organización OMS, PSS: escala de estrés percibido, MoCA: evaluación cognitiva de Montreal.

* Correlación de Spearman.

** Estadísticamente significativo.

Con respecto a los controles, todos los dominios y el puntaje total del WHODAS 2.0 así como el PSS-14, se correlacionaron inversamente y significativamente

con el puntaje MoCA. La movilidad y el puntaje total WHODAS 2.0 contaron con la mayor correlación, ($\rho = -0.533$, $p < 0.001$ y $\rho = -0.495$, $p < 0.001$) respectivamente. La correlación entre PSS-14 y MoCA fue moderada ($\rho = -0.345$, $p 0.007$) (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación del estado funcional y nivel de estrés con el deterioro cognitivo en pacientes controles (n: 60).

Variables	MoCA (ρ *)	p
ESTADO FUNCIONAL		
Cognición	-0.409	0.001**
Movilidad	-0.533	<0.001**
Cuidado personal	-0.329	0.010**
Relaciones	-0.365	0.004**
Actividades cotidianas	-0.380	0.003**
Participación	-0.450	<0.001**
WHODAS 2.0 puntaje total	-0.495	<0.001**
NIVEL DE ESTRÉS		
PSS-14 puntaje total	-0.345	0.007**

WHODAS: cuestionario para la evaluación de la discapacidad de la organización OMS, PSS: escala de estrés percibido, MoCA: evaluación cognitiva de Montreal.

* Correlación de Spearman.

** Estadísticamente significativo.

Dentro de los pacientes con SAF, analizamos los posibles factores asociados a DC, encontrando que únicamente los que presentaron ETA tuvieron un riesgo independiente significativo para DC (OR 10.32, IC 1.1-99.8, $p 0.044$) (Tabla 6).

Tabla 6. Factores asociados a deterioro cognitivo en pacientes con SAF (n: 63).

Variables	Con DC, 41 (%)	Sin DC, 22 (%)	Análisis univariado	Análisis multivariado	
			p π	OR (95% IC)	p*
Género femenino	36 (87.8)	13 (56.1)	0.009 μ **	4.11 (0.5-31.5)	0.174
Escolaridad <9 años	11 (26.8)	1 (4.5)	0.029**	19.21 (0.8-43.4)	0.063
TAG	14 (34.1)	1 (4.5)	0.007**	8.92 (0.4-19.8)	0.167
TDM	11 (26.8)	0 (0.0)	0.005**	19.41 (0.0-30.2)	0.999
Hipotiroidismo	13 (31.7)	2 (9.1)	0.040**	7.31 (0.5-96.0)	0.130
ETA	26 (63.4)	2 (9.1)	<0.001**	10.32 (1.1-99.8)	0.044**
EVC/AIT	18 (43.9)	1 (4.5)	0.001**	2.50 (0.1-54.8)	0.559
Cognición con discapacidad severa	6 (14.6)	0 (0.0)	0.066	5.94 (0.0-12.3)	0.999
Movilidad con discapacidad severa	11 (26.8)	2 (9.1)	0.088	0.83 (0.1-23.4)	0.916
Cuidado personal con discapacidad	19 (46.3)	1 (4.5)	<0.001**	11.50 (0.6-19.0)	0.093

TAG: trastorno de ansiedad generalizada, TDM: trastorno depresivo mayor, ETA: eventos tromboticos arteriales, EVC/AIT: enfermedad vascular cerebral / ataque isquémico transitorio.

π Prueba exacta de Fisher.

μ Prueba de chi cuadrada.

* Regresión logística binaria

** Estadísticamente significativo.

No encontramos alguna variable asociada independientemente y significativamente con DC en los pacientes controles (Tabla 7).

Tabla 7. Factores asociados a deterioro cognitivo en controles (n: 60).

Variables	Con DC, 11 (%)	Sin DC, 49 (%)	Análisis univariado	Análisis multivariado	
			p π	OR (95% IC)	p*
Edad ≥65 años	7 (63.6)	0 (0.0)	<0.001**	5.07 (0.1-13.1)	0.997
Escolaridad <9 años	3 (27.3)	0 (0.0)	0.005**	8.37 (0.0-15.1)	0.999
Sin trabajar actualmente	6 (54.5)	12 (24.5)	0.049 μ**	1.10 (0.0-3.8)	1.000
Trastorno de audición	3 (27.3)	2 (4.1)	0.039**	1.49 (0.4-5.6)	1.000
Trastorno de visión	3 (27.3)	1 (2.0)	0.017**	1.01 (0.0-3.1)	1.000
DM	5 (45.5)	9 (18.4)	0.055 μ	1.10 (0.0-10.8)	0.999
HAS	6 (54.5)	7 (14.3)	0.003 μ**	1.10 (0.0-8.2)	0.999
Obesidad	7 (63.6)	13 (26.5)	0.025**	4.38 (0.1-14.8)	0.998
Dislipidemia	4 (36.4)	3 (6.1)	0.017**	3.75 (0.1-8.9)	0.999
Cognición con discapacidad	10 (90.9)	26 (53.1)	0.020**	7.84 (0.1-19.3)	0.999
Movilidad con discapacidad	11 (100.0)	21 (42.9)	<0.0001**	8.60 (0.0-14.3)	0.999
Cuidado personal con discapacidad	8 (72.7)	17 (34.7)	0.025**	1.00 (0.0-7.1)	0.999
Relaciones con discapacidad	10 (90.9)	30 (61.2)	0.056	1.01 (0.0-5.1)	1.000
Actividades cotidianas con discapacidad	10 (90.9)	28 (57.1)	0.034**	45.4 (0.0-57.7)	1.000
Participación con discapacidad	10 (90.9)	31 (63.3)	0.071	3.15 (0.0-9.9)	0.999
WHODAS 2.0 puntaje total	11 (100.0)	24 (49.0)	0.001**	4.11 (0.0-7.1)	0.999

DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, WHODAS: cuestionario para la evaluación de la discapacidad de la organización OMS.

π Prueba exacta de Fisher.

μ Prueba de chi cuadrada.

* Regresión logística binaria

** Estadísticamente significativo.

Finalmente en pacientes con SAF, no se encontró diferencia en los puntajes MoCA actuales con los reportados previamente (24.00, RIC 22.0-26.9 vs 24.00, RIC 23.0-26.0, p 0.346), pero si existió diferencia entre las distribuciones de categorías reportadas (p <0.0001). Existió una progresión del DC en 20.6% y regresión en 15.9% (Tabla 8). Ninguna variable evaluada se asoció con progresión del DC.

Tabla 8. Diferencia entre el deterioro cognitivo previo (2018) y actual (2019) en pacientes con SAF (n: 63).

Variables	MoCA 2018, n (%)	MoCA 2019, n (%)	p
Puntaje total*	24.00 (23.0-26.0)	24.00 (22.0-26.0)	0.346**
Categorías			
Ausente	22 (34.9)	22 (34.9)	<0.0001***
Leve	37 (58.7)	35 (55.6)	
Moderado	3 (4.8)	5 (7.9)	
Severo	1 (1.6)	1 (1.6)	
Progresión del DC		13 (20.6)	-
Regresión del DC		10 (15.9)	-

DC: deterioro cognitivo.

* Mediana y rangos intercuartiles.

** Prueba de Wilcoxon.

*** Prueba de chi cuadrada.

DISCUSION

En este estudio, encontramos una relación entre la discapacidad funcional y el estado cognitivo en pacientes con SAF primario. Detectamos una correlación inversa significativa entre el puntaje total WHODAS 2.0 y el DC medido por MoCA. Es conocido que el SAF propicia DC como parte de sus manifestaciones neurológicas, sin embargo múltiples mecanismos se han propuesto para explicar éste daño (40). No se cuenta con reportes previos que evalúen el estado funcional y DC en SAF ni LES y son escasos los estudios que valoran esta correlación en otros contextos clínicos. Al respecto, Dotchin y cols. (41) en adultos mayores, identificaron una correlación significativa entre todos los dominios WHODAS 2.0 y el Instrumento Comunitario de Detección de la Demencia. En pacientes con enfermedad de Parkinson, Wang y cols. (42) reportaron una asociación entre DC y mayor discapacidad funcional. Por otro lado, Slavkovic y cols. (43) en esclerosis múltiple confirmaron una correlación inversa significativa entre el WHODAS 2.0 y deterioro neurológico medido con el EDSS (Escala de Discapacidad Expandida). Sobre esta relación, un reciente meta-análisis estableció por un lado, que el DC lleva al paciente a experimentar cambios funcionales y por otro lado, que la varianza funcional es predictor de la progresión hacia demencia (44). Al igual que los estudios realizados en otras patologías crónicas, encontramos una correlación inversa significativa entre el estado funcional y DC en una cohorte de pacientes con SAF primario. Esta correlación podría ser resultado de los eventos trombóticos de repetición que suceden a pesar del tratamiento óptimo, que originan daño orgánico y secuelas crónicas, en particular aquellas neurológicas (45), deteriorando el estado funcional del paciente, lo que a su vez contribuiría al DC. Por lo tanto, es esperado que a lo largo de la evolución crónica de la enfermedad, los daños acumulados trombóticos originen deterioro funcional y esto condicione DC o viceversa.

El impacto de cada uno de los dominios WHODAS 2.0 sobre el MoCA no ha sido descrito en estudios previos. Nuestro reporte indicó que únicamente el deterioro en los dominios personales como lo son la cognición, movilidad, cuidado personal y actividades cotidianas condicionaron mayor DC; sin hallar relación

con aquellos dominios que incluyen interacción social (relaciones y participación). Durante el seguimiento de los pacientes con SAF, hasta un 29% cursará con daño orgánico con secuelas, predominando las neurológicas y posttrombóticas (46), por lo que es esperado un deterioro en componentes que dependan totalmente del paciente como el aprendizaje, ponerse de pie, higiene y actividades laborales, condicionando un estado basal con discapacidad neurológica que finalmente deteriore la capacidad cognitiva.

No se cuenta con análisis previos que cuantifiquen la discapacidad en SAF, sin embargo, en LES, Ekblom-Kullberg y cols. (47) concluyeron que la discapacidad laboral fue dos a tres veces más común, mientras que Pisoni y cols. (48) de igual forma, encontraron una elevada prevalencia de discapacidad laboral. En el mismo sentido que estos reportes, pero evaluando un ámbito más amplio, nuestros resultados indicaron que en comparación con el grupo control, los pacientes con SAF cuentan con mayor discapacidad no sólo en el aspecto laboral, sino que en todo el espectro de actividades personales, de pensamiento, motrices y sociales. Los pacientes con SAF cursan con una evolución caracterizada por el acúmulo de daño orgánico que eventualmente deteriora la funcionalidad y otros aspectos de la calidad de vida, por lo que el rol de una adecuada prevención secundaria es esencial para asegurar una mejoría en la autonomía, desempeño en la vida diaria y laboral así como la integración comunitaria.

Por otra parte, de nuestro conocimiento, no existen investigaciones previas que evalúen el nivel de estrés percibido ni su relación con DC en pacientes con SAF. En LES, el estudio llevado a cabo por Platinga y cols. (28) identificó que el incremento en el PSS se asoció con mayor olvido y dificultad para concentrarse, sobretodo en pacientes con enfermedad activa, mientras que Sumner y cols. (49) describieron que el estrés percibido en pacientes deprimidos originó discapacidad. Estos informes documentaron asociación del nivel de estrés con discapacidad y datos de alteración cognitiva, a diferencia del nuestro que no encontró relación entre estrés y DC. Lo anterior probablemente se debió a que la mayoría de nuestros pacientes contaban con adecuado control, INR en rangos terapéuticos, baja frecuencia de depresión, sin cursar con hospitalización o evento trombotico recientes y carecían de otra comorbilidad psiquiátrica.

Nuestros datos no reportaron diferencia del nivel de estrés percibido con respecto al grupo control. Diversos factores podrían explicar lo anterior, de especial importancia es la resiliencia, rasgo que previamente se reportó como característico de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias reumáticas, puesto que suponen un ambiente estresante crónico, ante el cual el paciente suele adaptarse conforme mayor tiempo de evolución de la enfermedad, llegando a presentar niveles de estrés similares a la de los pacientes sanos y en consecuencia siendo más tolerantes al estrés percibido (50,51). Particularmente en LES, estudios previos cuantificaron altos niveles de resiliencia (51,52). Al igual que lo que sucede en otras enfermedades reumáticas, los pacientes con SAF primario de nuestro estudio podrían cursar con altos niveles de resiliencia, especialmente debido a su larga evolución, originando niveles de estrés percibidos dentro de rangos normales y en consecuencia sin presentar relación alguna al DC; por lo tanto, sería interesante evaluar el efecto de la resiliencia en el estado funcional y nivel de estrés en pacientes con SAF.

Similar a lo descrito por Rosa y cols. (53) y por Coín y cols. (54), la mayoría de nuestros pacientes con SAF contaron con DC, con un porcentaje significativamente mayor que en los controles. El DC es una manifestación “extra-criterio” frecuentemente encontrada en SAF, con porcentajes variables entre 31.8% y 80.0% (53,54). Estos hallazgos encontraron que la presencia de DC es variable pero constante en cualquier población de SAF primario, lo que demuestra su importante rol como complicación que conduce hacia mayor daño irreversible.

En nuestros pacientes con SAF, los eventos trombóticos arteriales fueron factores de riesgo independiente asociados a DC. Estos resultados contrastaron con diversos informes previos que correlacionan factores como livedo reticularis, edad, aCL, aPL en títulos elevados y anticuerpos Anti-N-metil-D-aspartato receptor 2A (anti-NMDAR2A) con compromiso neurocognitivo (16,55,56). Sin embargo, al tomar en cuenta que la gran mayoría de los eventos trombóticos arteriales correspondieron con eventos isquémicos cerebrales, nuestro reporte coincidió de cierta forma con el de Zhu y cols. (57) quienes documentaron en SAF con compromiso neurológico múltiples infartos asimétricos distribuidos en área subcortical y cortical. Diversas líneas de investigación en SAF atribuyen

múltiples mecanismos de lesión, mediados y no mediados por aPL a compromiso neurológico, incluyendo estado inflamatorio, lesión endotelial, aterosclerosis acelerada, vasculopatía inflamatoria, desmielinización, neurodegeneración, activación del complemento, entre otros, lo que conduciría hacia trombosis y microembolismos de repetición en el SNC, progresando hacia DC (40,58). Por lo anterior, a pesar de que el tratamiento anticoagulante es la piedra angular del tratamiento en SAF, es necesario que nuevas terapias se enfoquen en optimizar el control de factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos así como aminorar el estado inflamatorio y vasculopatía persistentes.

Sobre las variables demográficas en SAF, encontramos que la edad, alta frecuencia de género femenino y dislipidemia coincidieron con aquellos en la literatura (46,59). Sin embargo, de acuerdo al tiempo de seguimiento, nuestro estudio incluyó una media de aproximadamente 14 años, mayor que en otros estudios.

En nuestros pacientes con SAF, la frecuencia de EVC fue alta, presente en casi un tercio de los pacientes. Estos resultados fueron diferentes con lo reportado por Cervera y cols. (2) y De Amorim y cols. (60) quienes hallaron frecuencias más bajas de esta manifestación trombótica. En nuestra población, la mayor frecuencia de EVC se puede atribuir a mayor tiempo de evolución, así como alta frecuencia de factores de riesgo tradicionales como hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad. La positividad y alta frecuencia para LA e IgG aCL fue similar a lo cuantificado por un meta-análisis reciente de Islam y cols. (61) y Chock y cols. (62).

Una quinta parte de nuestros pacientes presentaron progresión del DC, lo que demuestra que los pacientes con SAF primario podrían cursar con mayor deterioro hacia demencia conforme mayor tiempo de evolución. No se cuenta con reportes en SAF que analicen la progresión del DC, sin embargo en LES, Kozora y cols. (63) identificaron en la resonancia magnética que los cambios micro estructurales en el volumen cerebral se relacionaron con un estado inflamatorio constante y actividad neuropsiquiátrica de la enfermedad. En el mismo sentido, Liu y cols. (64) concluyeron que la atrofia cerebral por neuroimagen se relacionó con la edad y propusieron el posible efecto protector

del tratamiento inmunosupresor sobre el daño cerebral y progresión hacia demencia. El rol del tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor sobre el daño neurológico en LES y SAF sigue siendo incierto, por lo que sería recomendable evaluar el impacto de estos medicamentos sobre el DC así como los cambios estructurales en estudios de imagen y su relación con DC en SAF.

Con respecto a las limitaciones del presente estudio, no todos los pacientes contaban con determinaciones actuales de aCL y aβ2GP1 actuales. La evaluación neurocognitiva únicamente se basó en el MoCA, sin estudiar otros aspectos cognitivos por una batería más amplia de test, debido que son menos prácticos, más tardados y requieren personal especializado para su correcta aplicación. Fortalezas del estudio: este es el primer reporte que cuantificó el estado funcional y estrés percibido así como su efecto sobre el DC en pacientes con SAF, evalúa la progresión del DC así como los factores asociados y la inclusión de una población homogénea de pacientes con SAF.

CONCLUSIONES

En pacientes con SAF primario, la discapacidad cuantificada por el WHODAS 2.0, especialmente los dominios personales, contaron con una interdependencia con la capacidad cognitiva. Se encontró una adecuada tolerancia al nivel de estrés percibido sin relacionarse con el DC. Los eventos tromboticos arteriales fueron factores de riesgo independientes para DC y, posterior a un año de evolución, algunos pacientes presentaron progresión del DC. Por lo tanto, de acuerdo a nuestros resultados, es necesario optimizar la prevención secundaria trombotica, control de comorbilidades y factores de riesgo cardiovasculares así como implementar nuevas estrategias de estimulación neurocognitivas con la finalidad de mantener la funcionalidad y prevenir mayor deterioro cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378(21):2010-21.
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151(Suppl1):43-7.
3. 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. *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295–306.
4. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2017;31(6):406–17.
5. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke Central Neurologic Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(2):11.
6. González F, Buonanotte F, Cáceres MM. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Neurol Arg* 2015;7(1):51-8.
7. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med* 2013;29(4):753-72.
8. Mejia-Arango S, Gutierrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health* 2011;23(7):1050-74.
9. Etemadifar M, Dehghani L, Tahani S, Toghianifar N, Rahaimi M, Eskandari N. Neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Iran J Neurol* 2013;12(4):172-5.
10. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007;69(14):1442–50.
11. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease. Expression in a Cohort of 1 000 Patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):1019-27.
12. Rawtaer I, Gao Q, Nyunt MS, Feng L, Chong MS, Lim WS, et al. Psychosocial Risk and Protective Factors and Incident Mild Cognitive Impairment and

- Dementia in Community Dwelling Elderly: Findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *J Alzheimers Dis* 2017;57(2):603-11.
13. 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.
 14. Erkan D, Lockshin MD. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19(4):424–7.
 15. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(52):19854-9.
 16. Tektonidou AG, Varsou N, Kotoulas G. 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.
 17. Qiu C, Xu W, Fratiglioni L. Vascular and Psychosocial Factors in Alzheimer's Disease: Epidemiological Evidence Toward Intervention. *J Alzheimers Dis* 2010;20(3):689–97.
 18. Rodríguez-Torres J. Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y factores de riesgo asociados (Tesis). [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma De México, Facultad De Medicina; 2018. 40 p.
 19. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Palacios-García AA, Samudio-Cruz A, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Rev Colomb Psiquiat* 2018;47(4):237–43.
 20. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2012;78(5):342–51.
 21. Vassilaki M, Aakre JA, Cha RH, Kremers WK, St Sauver JL, Mielke MM, et al. Multimorbidity and Risk of Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(9):1783–90.
 22. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Follow-

- up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol* 2016;73(4):456-63.
23. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, et al. Physical Exercise and Mild Cognitive Impairment: A Population Based Study. *Arch Neurol* 2010;67(1):80–6.
 24. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* 2017;33(3):325-37.
 25. Holwerda TJ, Deeg DJ, Beekman AT, van Tilburg TG, Stek ML, Jonker C, et al. Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(2):135-42.
 26. Krell-Roesch J, Vemuri P, Pink A, Roberts RO, Stokin GB, Mielke MM, et al. Association Between Mentally Stimulating Activities in Late Life and the Outcome of Incident Mild Cognitive Impairment, With an Analysis of the APOE ϵ 4 Genotype. *JAMA Neurol* 2017;74(3):332-8.
 27. Geda YE, Topazian HM, Roberts LA, Roberts RO, Knopman DS, Pankratz VS, et al. Engaging in cognitive activities, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(2):149-54.
 28. Plantinga L, Lim SS, Bowling CB, Drenkard C. Perceived stress and reported cognitive symptoms among Georgia patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2017;26(10):1064-71.
 29. Gallagher D, Coen R, Kilroy D, Belinski K, Bruce I, Coakley D, et al. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(2):166-72.
 30. Gimson A, Schlosser M, Huntley JD, Marchant NL. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8(4):e019399.
 31. Hernández-Molina G, González-Pérez I, Pacheco-Molina C, Cabral AR. Quality of life in patients with antiphospholipid syndrome is related to disease burden and anticoagulant therapy. *Int J Rheum Dis* 2017;20(6):755-9.
 32. Alba P, Gómez-Puerta JA, Goycochea-Robles MV, Amigo MC. Organ Damage and Quality of Life in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(2):7.

33. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler* 2017;23(9):1258-67.
34. Chen JH, Hong CT, Wu D, Chi WC, Yen CF, Liao HF, et al. Dementia-Related Functional Disability in Moderate to Advanced Parkinson's Disease: Assessment Using the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(12):2230.
35. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Ávila-Funes JA, Juárez-Cedillo T, Bernal-López C, Hernández-Favela CG. Clinical and Demographic Predictors of Conversion to Dementia in Mexican Elderly with Mild Cognitive Impairment. *Rev Invest Clin* 2017;69(1):33-39.
36. Organización Mundial de la Salud. Medición de la salud y la discapacidad: manual para el cuestionario de evaluación de la discapacidad de la OMS: WHODAS 2.0. Servicio Nacional de Rehabilitación;2015.
37. Lee EH. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. *Asian Nurs Res* 2012;6(4):121-7.
38. Ramírez MT, Hernández RL. Factor structure of the Perceived Stress Scale (PSS) in a sample from Mexico. *Span J Psychol* 2007;10(1):199-6.
39. Moral de la Rubia J, Martínez Rodríguez J. Reacción ante el diagnóstico de cáncer en un hijo: estrés y afrontamiento. *Psicología y Salud* 2009;19(2):189-96.
40. Bucci T, Menichelli D, Pignatelli P, Triggiani M, Violi F, Pastori D. Relationship of Antiphospholipid Antibodies to Risk of Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2019;69(2):561-76.
41. Dotchin CL, Paddick SM, Gray WK, Kisoli A, Orega G, Longdon AR, et al. The association between disability and cognitive impairment in an elderly Tanzanian population. *J Epidemiol Glob Health* 2015;5(1):57-64.
42. Wang CY, Chan L, Wu D, Chi WC, Yen CF, Liao HF, et al. Effect of Cognitive Disability and Ambulation Status on Functioning in Moderate-to-Advanced Parkinson Disease. *Front Neurol* 2020;10:1360.
43. Slavkovic S, Golubovic S, Vojnovic M, Nadj C. Influence of Cognitive and Motor Abilities on the Level of Current Functioning in People with Multiple Sclerosis. *Zdr Varst* 2019;58(2):54-61.
44. Mcalister C, Schmitter-Edgecombe M, Lamb R. Examination of Variables That May Affect the Relationship Between Cognition and Functional Status in

- Individuals with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2016;31(2):123-47.
45. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018;27(9):1404-14.
46. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol* 2017;44(8):1165-72.
47. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Education, employment, absenteeism, and work disability in women with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2015;44(2):157-62.
48. Pisoni CN, Muñoz SA, Tamborenea MN, García M, Curti A, Cappuccio A, et al. Work disability in Argentinian patients with systemic lupus erythematosus is prevalent and it is due to ethnic, socioeconomic and disease-related factors. *Int J Rheum Dis* 2018;21(11):2019-27.
49. Sumner LA, Olmstead R, Azizoddin DR, Ormseth SR, Draper TL, Ayeroff JR, et al. The contributions of socioeconomic status, perceived stress, and depression to disability in adults with systemic lupus erythematosus. *Disabil Rehabil* 2020;42(9):1264-9.
50. Rojas M, Rodriguez Y, Pacheco Y, Zapata E, Monsalve DM, Mantilla RD, et al. Resilience in women with autoimmune rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 2018;85(6):715-20.
51. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, León-Vázquez J, Méndez-Martínez S, Munguía-Realpozo P, Etchegaray-Morales I, et al. Associations between resilience and sociodemographic factors and depressive symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *J Psychosom Res* 2019;122:39-42.
52. Faria DA, Revoredo LS, Vilar MJ, Chaves Maia EM. Resilience and treatment adherence in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J* 2014;8:1-8.
53. Rosa RF, Ugolini-Lopes MR, Gandara APR, Vendramini MBG, Campanholo KR, Dutra L, et al. Cognitive dysfunction and serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in primary anti-phospholipid syndrome (PAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2020:keaa252.

54. Coín MA, Vilar-López R, Peralta-Ramírez I, Hidalgo-Ruzzante N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, et al. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24(8):875-9.
55. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Cognitive disorders and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1193-8.
56. Gerosa M, Poletti B, Pregolato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, et al. Antigliutamate Receptor Antibodies and Cognitive Impairment in Primary Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2016;7:5.
57. Zhu DS, Fu J, Zhang Y, Li SX, Zhang GX, Guan YT, et al. Neurological antiphospholipid syndrome: Clinical, neuroimaging, and pathological characteristics. *J Neurol Sci* 2014;346(1-2):138-44.
58. Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(4):547-60.
59. Núñez-Álvarez CA, Hernández-Molina G, Bermúdez-Bermejo P, Zamora-Legoff V, Hernández-Ramírez DF, Olivares-Martínez E, et al. Prevalence and associations of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies with clinical phenotypes in patients with primary antiphospholipid syndrome: aPS/PT antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2019;174:141-7.
60. de Amorim LC, Maia FM, Rodrigues CE. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus* 2017;26(5):529-36.
61. Islam MA, Alam F, Wong KK. Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017;16(5):512-22.
62. Chock YP, Moulinet T, Dufrost V, Erkan D, Wahl D, Zuily S. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019;18(11):102395.
63. Kozora E, Filley CM, Erkan D, Uluğ AM, Vo A, Ramon G, et al. Longitudinal evaluation of diffusion tensor imaging and cognition in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018;27(11):1810-8.

64. Liu S, Cheng Y, Zhao Y, Yu H, Lai A, Lv Z, et al. Clinical Factors Associated with Brain Volume Reduction in Systemic Lupus Erythematosus Patients without Major Neuropsychiatric Manifestations. *Front Psychiatry* 2018;9:8.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios de clasificación de Sidney para SAF (2006) (3)

CRITERIOS CLÍNICOS	
Trombosis vascular	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 episodio clínico de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos. La trombosis debe ser objetivamente confirmada. Si se utiliza confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin inflamación de la pared del vaso
Morbilidad del embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 muerte inexplicada de un feto morfológicamente normal de ≥ 10 semanas de gestación (SDG). • ≥ 1 parto prematuro de un feto morfológicamente normal < 34 SDG por preeclampsia grave o eclampsia (definidos por la ACOG) o características reconocidas de insuficiencia placentaria (pruebas de vigilancia fetal anormales o no tranquilizadoras, análisis de forma de onda de velocimetría de flujo Doppler anormal que sugiere hipoxemia fetal, oligohidramnios o un peso de nacimiento postnatal menor que el percentil 10 para la edad gestacional). • ≥ 3 abortos involuntarios consecutivos inexplicables de < 10 SDG, con exclusión de factores maternos y paternos.
CRITERIOS DE LABORATORIO: Los criterios de laboratorio son la presencia de aPL en ≥ 2 ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia y < 5 años antes de las manifestaciones clínicas, según lo demostrado por ≥ 1 de los siguientes.	
	Presencia de LA en plasma (detectado según los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia)
	Títulos medio-alto de aCL (> 40 GPL o MPL o ≥ 99 percentil) de inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM) en plasma
	Títulos ≥ 99 percentil de $\alpha\beta 2$ GPI isotipos IgG o IgM presentes en plasma.

Para llevar a cabo la clasificación de SAF, debe estar presente ≥ 1 criterio clínico y ≥ 1 criterio de laboratorio.

Anexo 2. Criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo menor y mayor del DSM-5 de la APA (6)

Tabla I. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo menor.

- A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos:
1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas
 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente
-
- B. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p. ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia
-
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un *delirium*
-
- D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)
-

Tabla II. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor.

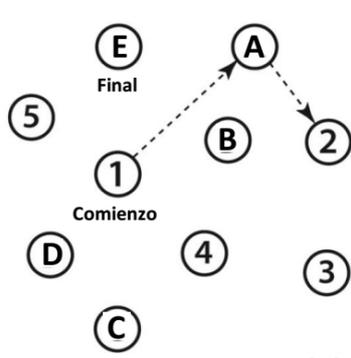
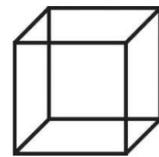
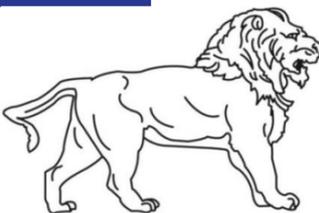
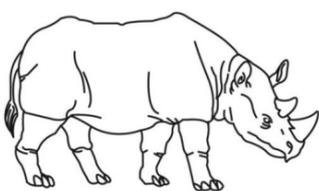
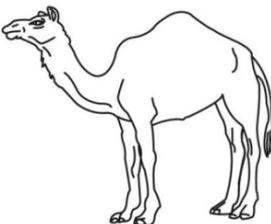
- A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:
1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas
 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente
-
- B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero)
-
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un *delirium*
-
- D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)
-

Anexo 3. Cuestionario MoCA (19)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA®) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Versión 8.1 Spanis(Spain)

Nombre: _____ Fecha de nacimiento: _____
 Nivel de estudios: _____ SEXO: _____ 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.	1 ^{er} INTENTO	2 ^o INTENTO	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	NINGÚN PUNTO	
		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
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					
		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					
		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.	[]			El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación.			[]		
								_ / 2		
		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	(MIS) Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente MIS = ____ / 15			
Puntuación de la escala de memoria (MIS)		[]	[]	[]	[]	[]				
X3										
X2		Pista de categoría								
X1		Pista de elección múltiple								
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. Sume todos los puntos obtenidos en el margen derecho de la hoja. Añada un punto si el paciente tiene 12 años o menos de estudios, hasta un máximo de 30 puntos. Una puntuación igual o superior a 26 se considera normal. De 18 a 25 puntos como DC leve, de 10 a 17 DC moderado y <10 DC severo.

Anexo 4. Cuestionario para la evaluación de la discapacidad WHODAS 2.0 versión 36 preguntas autoadministrable (36)



WHODAS 2.0

CUESTIONARIO PARA LA
EVALUACIÓN DE DISCAPACIDAD 2.0

Versión de 36-preguntas, Auto-administrable

Este cuestionario incluye preguntas sobre las dificultades debido a condiciones de salud. Condición de salud se refiere a una enfermedad o enfermedades u otros problemas de salud de corta o larga duración, lesiones, problemas mentales o emocionales (o de los nervios) y problemas relacionados con el uso de alcohol o drogas

A lo largo de toda esta entrevista, cuando esté respondiendo a cada pregunta me gustaría que pensara en los últimos 30 días. Al responder a cada pregunta piense y recuerde cuanta dificultad ha tenido para realizar las siguientes actividades. Para cada pregunta, por favor circule sólo una respuesta

En los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para:						
Comprensión y Comunicación						
D1.1	<u>Concentrarse en hacer algo durante diez minutos?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D1.2	<u>Recordar las cosas importantes que tiene que hacer?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D1.3	<u>Analizar y encontrar soluciones a los problemas de la vida diaria?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D1.4	<u>Aprender una nueva tarea, como por ejemplo llegar a un lugar nuevo?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D1.5	<u>Entender en general lo que dice la gente?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D1.6	<u>Iniciar o mantener una conversación?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
Capacidad para moverse en su alrededor (entorno)						
D2.1	<u>Estar de pie durante largos periodos de tiempo, como por ejemplo 30 minutos?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D2.2	<u>Ponerse de pie cuando estaba sentado(a)?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D2.3	<u>Moverse dentro de su casa?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D2.4	<u>Salir de su casa?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D2.5	<u>Andar largas distancias, como un kilómetro (o algo equivalente)?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo

Por favor continúe con la página siguiente..

En los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para:						
Cuidado Personal						
D3.1	<u>Lavarse todo el cuerpo (Bañarse)?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D3.2	<u>Vestirse?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D3.3	<u>Comer?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D3.4	<u>Estar solo(a) durante unos días?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
Relacionarse con otras personas						
D4.1	<u>Relacionarse con personas que no conoce?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D4.2	<u>Mantener una amistad?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D4.3	<u>Llevarse bien con personas cercanas a usted?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D4.4	<u>Hacer nuevos amigos?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D4.5	<u>Tener relaciones sexuales?</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
Actividades de la vida diaria						
D5.1	<u>Cumplir con sus quehaceres de la casa</u>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D5.2	Realizar <u>bien</u> sus quehaceres de la casa más importantes?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D5.3	Acabar <u>todo</u> el trabajo de la casa que tenía que hacer?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D5.4	Acabar sus quehaceres de la casa <u>tan rápido</u> como era necesario?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo

Por favor continúe con la página siguiente..

Si la "persona" trabaja (remunerado, sin paga, autoempleado) o va a la escuela complete las preguntas: D5.5-D5.8. De lo contrario vaya al dominio 6.1

Debido a su condición de salud en los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para						
D5.5	Llevar a cabo su <u>trabajo diario</u> o las <u>actividades escolares</u> ?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D5.6	Realizar <u>bien</u> las tareas más importantes de su trabajo o de la escuela?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D5.7	Acabar todo el trabajo que necesitaba <u>hacer</u> ?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D5.8	Acabar su trabajo <u>tan rápido</u> como era necesario?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo

Participación en Sociedad						
En los últimos 30 días:						
D6.1	Cuánta dificultad ha tenido la para <u>participar, al mismo nivel que el resto de las personas</u> , en actividades de la comunidad (por ejemplo, fiestas, actividades religiosas u otras	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D6.2	Cuánta dificultad ha tenido debido a <u>barreras u obstáculos</u> existentes en su alrededor (entorno)?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D6.3	Cuánta dificultad ha tenido para vivir con dignidad (o respeto) debido a las actitudes y acciones de otras <u>personas</u> ?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D6.4	Cuánto tiempo ha dedicado a su "condición de salud" o a las consecuencias de la misma?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D6.5	Cuánto le ha afectado <u>emocionalmente</u> su "condición de salud"?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D6.6	Qué <u>impacto económico</u> ha tenido usted o su familia su "condición de salud"?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D6.7	Cuánta dificultad ha tenido usted o su <u>familia</u> debido a su condición de salud?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo
D6.8	Cuánta dificultad ha tenido para realizar cosas que le ayuden a <u>relajarse o disfrutar</u> ?	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Extrema o no puede hacerlo

Por favor continúe con la página siguiente..

La pregunta D6.4 cuestiona el tiempo, las opciones de respuesta no me parece que apliquen, sin embargo es solo una observación, así esta en la versión en inglés y en la versión traducida al español.

H1	En los últimos 30 días, durante <u>cuántos días</u> ha tenido esas dificultades?	<i>Anote el número de días</i> ____
H2	En los últimos 30 días, cuántos días fue no pudo <u>realizar nada</u> de sus actividades habituales o en el trabajo debido a su condición de salud?	<i>Anote el número de días</i> ____
H3	En los últimos 30 días, sin contar los días que <u>no pudo realizar nada</u> de sus actividades habituales cuántos días tuvo que <u>recortar o reducir</u> sus actividades habituales o en el trabajo, debido a su condición de salud?	<i>Anote el número de días</i> ____

Con esto concluye nuestra entrevista, muchas gracias por su participación.

Puntaje complejo

El método de puntaje más complejo es el denominado puntaje sobre la base de la “teoría de respuesta al ítem”. Tiene en cuenta múltiples niveles de dificultad para cada pregunta de WHODAS 2.0. Este tipo de puntaje para WHODAS 2.0 permite un análisis más detallado que utiliza toda la información de las categorías de respuestas para el análisis comparativo a través de las poblaciones y subpoblaciones. Toma la codificación para cada respuesta como “ninguna”, “leve”, “moderada”, “severa”, y “extrema” por separado, y luego utiliza una computadora para determinar el puntaje total ponderando diferencialmente las preguntas y los niveles de gravedad.

Básicamente, el puntaje tiene tres pasos:

Paso 1 – Suma de los puntajes recodificados de las preguntas dentro de cada dominio.

Paso 2 – Suma de todos los puntajes de los seis dominios

Paso 3 – Conversión del puntaje total en un sistema métrico que oscile entre 0 y 100 (donde 0=sin discapacidad; 100=discapacidad completa). El programa de computación se encuentra disponible en el sitio web de la OMS.

Anexo 5. Escala de estrés percibido de 14 ítems autoadministrable en español adaptada por González y Landero para población mexicana (38)

Adaptation of the PSS (14 items) for Mexico [in Spanish]

Marca la opción que mejor se adecúe a tu situación actual, teniendo en cuenta <i>el último mes</i> .					
<i>Durante el último mes:</i>	Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
E1. ¿Con qué frecuencia has estado afectado/a por algo que ha ocurrido inesperadamente?	0	1	2	3	4
E2. ¿Con qué frecuencia te has sentido incapaz de controlar las cosas importantes de tu vida?	0	1	2	3	4
E3. ¿Con qué frecuencia te has sentido nervioso/a o estresado/a (lleno de tensión)?	0	1	2	3	4
E4. ¿Con qué frecuencia has manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?	0	1	2	3	4
E5. ¿Con qué frecuencia has sentido que has afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en tu vida?	0	1	2	3	4
E6. ¿Con qué frecuencia has estado seguro/a sobre tu capacidad de manejar tus problemas personales?	0	1	2	3	4
E7. ¿Con qué frecuencia has sentido que las cosas te van bien?	0	1	2	3	4
E8. ¿Con qué frecuencia has sentido que no podías afrontar todas las cosas que tenías que hacer?	0	1	2	3	4
E9. ¿Con qué frecuencia has podido controlar las dificultades de tu vida?	0	1	2	3	4
E10. ¿Con qué frecuencia has sentido que tienes el control de todo?	0	1	2	3	4
E11. ¿Con qué frecuencia has estado enfadado/a porque las cosas que te han ocurrido estaban fuera de tu control?	0	1	2	3	4
E12. ¿Con qué frecuencia has pensado sobre las cosas que no has terminado (pendientes de hacer)?	0	1	2	3	4
E13. ¿Con qué frecuencia has podido controlar la forma de pasar el tiempo (organizar)?	0	1	2	3	4
E14. ¿Con qué frecuencia has sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puedes superarlas?	0	1	2	3	4

Esta escala es un instrumento de auto informe que evalúa el nivel de estrés percibido durante el último mes, consta de 14 ítems con un formato de respuesta de una escala de cinco puntos (0 = nunca, 1 = casi nunca, 2 = de vez en cuando, 3 = a menudo, 4 = muy a menudo). La puntuación total de la PSS se obtiene invirtiendo las puntuaciones de los ítems 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13 (en el sentido siguiente: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 y 4=0) y sumando entonces los 14 ítems. La

puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido. Una puntuación de 30 puntos o más define un alto estrés psicosocial percibido.

Anexo 6. Instrumento de recolección de datos

Fecha de aplicación		No. participante	
Nombre del paciente			
Numero de seguridad social		Edad	
Educación (años)		Sexo	
Estado civil		Situación laboral	
Vive solo	Si () No ()	Antecedentes familiares de DC	Si () No ()
Características de la enfermedad			
Edad de diagnóstico de SAF		Trastornos de audición	
Duración de la enfermedad			
Número de eventos trombóticos		Trastornos de visión	
Tipo de evento trombótico (aa/vv)		Comorbilidades Control / No control	
Evento vascular cerebral		Ansiedad	
Traumatismo craneoencefálico		Depresión	
Perfil de aPL	(Positividad inicial/actual)	Hipotiroidismo	
AL		Diabetes mellitus	
aCL IgG		Hipertensión arterial sistémica	
aCL IgM		Obesidad	
Anti-β2GP1 IgG		Dislipidemia	
Anti-β2GP1 IgM			
		Opioides	
Persistencia aPL títulos altos		Relajantes musculares	
aCL IgG		Ansiolíticos	
aCL IgM		Antiepilépticos	
Anti-β2GP1 IgG		Antipsicóticos	
Anti-β2GP1 IgM		Antihistamínicos	
		Antidepresivos	
Perfil aPL triple positivo		Puntuación global del cuestionario WHODAS	
		Puntuación del cuestionario WHODAS en cada uno de los 6 dominios:	
		Cognición	

		Movilidad	
		Cuidado personal	
		Relaciones interpersonales	
		Actividades cotidianas	
		Participación social	
Tratamiento		Puntuación PSS-14	
AAS		Alto nivel de estrés percibido () Bajo nivel de estrés percibido ()	
ACO		Puntuación MoCA	
Cloroquina		Deterioro cognitivo Leve () Moderado () Severo ()	
Glucocorticoides		Progresión del DC	
Inmunosupresores		Puntuación Moca de 2018	
Factores de riesgo cardiovascular		Con progresión () Sin progresión ()	
Enfermedad arterial coronaria			
Tabaquismo			
Enfermedad pulmonar obstructiva			

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: **“Estado funcional y nivel de estrés percibido como factores asociados a deterioro cognitivo y su progresión en pacientes con síndrome antifosfolípido primario”**

Patrocinador externo (si aplica)*: No aplica

Lugar y fecha: Ciudad de México, 2019.

Número de registro institucional:

Justificación y objetivo del estudio: Le invitamos a participar en la investigación para conocer algunos factores asociados a la presencia de alteraciones en la memoria, atención, lenguaje, concentración, cálculo, orientación, entre otras alteraciones, conocidas como alteraciones cognitivas o mentales, presentes en algunos pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario. Esto se realizará a través de la aplicación de

tres cuestionarios. El primer cuestionario se le aplicará por uno de los investigadores, se aplica en aproximadamente 10 minutos, éste cuestionario evalúa la presencia de las alteraciones antes mencionadas y permitirá conocer si existe progresión de estas alteraciones al comparar el resultado actual con el que obtuvo el año pasado en éste mismo cuestionario. El segundo cuestionario es auto contestable y le toma alrededor de 5 minutos completarlo, evalúa la dificultad que las personas tienen para llevar a cabo actividades básicas de la vida cotidiana que incluyen su cuidado personal, capacidad para realizar quehaceres de su casa, de su trabajo o de la escuela, la capacidad para comunicarse y relacionarse con la gente y para moverse dentro y fuera de su hogar. Así mismo también se evaluará por medio de un tercer cuestionario auto contestable que le toma 8 a 10 minutos responder, el nivel de estrés debido a que en otros estudios se ha encontrado su asociación con alteraciones cognitivas o mentales; siendo que estas condiciones no son consideradas habitualmente en las investigaciones y en el caso de su enfermedad no se han evaluado previamente.

Procedimientos:

Si usted acepta participar en el estudio se le harán preguntas sobre algunos datos clínicos de su enfermedad, cuestionarios que detectan alteraciones mentales, dificultad para realizar actividades cotidianas de la vida y nivel de estrés que le tomarán 30 minutos de su tiempo aproximadamente.

Posibles riesgos y molestias:

Podría tardar más de 30 minutos de su tiempo completar los cuestionarios.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer si padece alteraciones en las funciones mentales y saber si presentó progresión de estas alteraciones en un año, así mismo conocer si su enfermedad, le ocasiona dificultades para llevar a cabo funciones cotidianas de la vida. Por otra parte sabrá su nivel de estrés y si éste pueda en alguna manera contribuir a empeorar sus funciones mentales. En caso de encontrarse estas alteraciones, será enviado con el especialista que corresponde para su tratamiento y seguimiento.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados obtenidos se le informarán en su próxima cita en la consulta externa de pacientes con síndrome antifosfolípido primario, de ameritar seguimiento y tratamiento se referirá a un especialista.
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 y los resultados se mantendrán en forma confidencial.

Declaración de consentimiento:

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

- Sí 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 extensión 23015.

Colaboradores: Dr. José Luis Jiménez López Médico Psiquiatra del Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS. Teléfono: 55 5724 5900 extensión 24058.

Dra. Raquel Bonilla Vázquez Médico residente de 4º año Medicina Interna, CMN La Raza, IMSS. Teléfono: 57 24 59 00 extensión 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
o representante legal

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