

Facultad de Medicina



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudio de posgrado

Cambios en el tiempo y factores de riesgo para la progresión de la disfunción cognitiva en pacientes con lupus eritematoso generalizado de una cohorte incipiente de pacientes mestizos-mexicanos.

TESIS

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

Wallace Rafael Arturo Muñoz Castañeda

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Hilda Fragoso Loyo

Ciudad Universitaria, Cd Mx., 2021



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.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	3
2. MARCO DE REFERENCIA	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	7
4. HIPÓTESIS	7
5. OBJETIVOS	7
6. MATERIAL Y MÉTODOS	8
7. DISEÑO DEL ESTUDIO	8
8. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.....	9
9. DEFINICIONES Y ANÁLISIS DE DATOS.....	10
10. RESULTADOS.....	11
11. DISCUSIÓN.....	16
12. REFERENCIAS.....	18

ANTECEDENTES

Aunque el término "lupus eritematoso" fue introducido por los médicos del siglo XIX para describir las lesiones cutáneas, hubo que esperar casi 100 años para darse cuenta de que es una enfermedad sistémica y no respeta ningún órgano. La prevalencia oscila entre 20 y 150 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la más alta la registrada en Brasil y es más común entre los afroamericanos y las mujeres.^{1,4}

El lupus neuropsiquiátrico (LEGNP) hace referencia a los trastornos neurológicos y psiquiátricos que se complican con el lupus eritematoso generalizado (LEG) y que pueden suponer un reto para los médicos. El LEGNP tiene un amplio espectro y una gran heterogeneidad de fenotipos clínicos, incluyendo cefaleas, síntomas psiquiátricos y neuropatía periférica. Se ha informado de que varios efectores inmunitarios contribuyen a la patogénesis, como las citocinas, la inflamación mediada por células y los autoanticuerpos reactivos al cerebro.²

El LEG que se presenta con síntomas neuropsiquiátricos (NP) de nueva aparición o que empeoran, es un reto en la práctica clínica. Antes de atribuir las manifestaciones a la actividad de la enfermedad, hay que excluir los mimetismos, como las infecciones, los efectos secundarios inducidos por los medicamentos, las anomalías metabólicas, las neoplasias y los trastornos relacionados con el alcohol.³ La afectación del sistema nervioso se asocia a peores resultados y a tasas de mortalidad que oscilan entre el 2 y el 45%.⁵

La prevalencia de manifestaciones neurológicas del LEG oscila entre el 14 y el 95%, siendo más frecuente en niños que en adultos. Además, las manifestaciones neurológicas pueden ocurrir en ausencia de un LEG serológicamente activo y pueden ser los síntomas de presentación en el 39-50% de los casos. El Colegio Americano de Reumatología (ACR)

propuso un sistema de nomenclatura para los síndromes neuropsiquiátricos asociados al LES. La nomenclatura del (ACR) de 1999 organizó las condiciones heterogéneas del LEGNP en 19 "definiciones de caso". Éstas pueden clasificarse también como manifestaciones centrales, periféricas y vasculares, o alternativamente, como manifestaciones difusas y focales. El deterioro cognitivo, es una manifestación difusa común del SNC del LEGNP.

El deterioro cognitivo (DC) puede ser lentamente progresivo, y su presencia o progresión no se correlaciona necesariamente con la actividad de la enfermedad. Los pacientes con LEG identifican al DC como uno de los síntomas más angustiosos que merman la calidad de vida; sin embargo, el DC, con unas métricas de cribado y diagnóstico deficientes, sigue estando muy poco reconocida por los reumatólogos. Su patogénesis es poco conocida y no hay tratamientos disponibles.⁵⁻⁶

La nomenclatura del ACR define DC como un déficit significativo en alguno o todos los siguientes dominios cognitivos: atención simple o compleja, razonamiento, habilidades ejecutivas, memoria, procesamiento visual-espacial, lenguaje y velocidad psicomotora. Estudios anteriores han revelado que la atención, la memoria y el lenguaje se encuentran entre los dominios más comúnmente afectados en el LEG.^{5,7}

MARCO DE REFERENCIA

El deterioro cognitivo (DC) representa una de las características neuropsiquiátricas más comunes en los pacientes con LEG, con una prevalencia que oscila entre el 6% y el 80%. Este amplio rango podría depender de varias razones, como la diferente población evaluada, las pruebas neurocognitivas aplicadas para evaluar la manifestación y la ausencia de grupos de control adecuados. Además, hay que tener en cuenta que algunos estudios sólo evaluaron a pacientes sintomáticos, mientras que otros aplicaron una evaluación universal.⁸⁻⁹

La disfunción cognitiva no se limita al LEG o a las enfermedades autoinmunes sistémicas, sino que también se desarrolla después de trastornos de salud agudos y crónicos, por ejemplo, cirugía mayor, cirugía de bypass coronario, enfermedades críticas, hipertensión sistémica, diabetes mellitus y hemodiálisis, entre otras. Otras variables asociadas al deterioro cognitivo en la población general son la edad y las enfermedades cerebrovasculares.⁷

Las pruebas neurocognitivas son el gold standard en el diagnóstico del DC en el LEGNP. Las baterías de pruebas más utilizadas son baterías tradicionales que suelen ser administradas por un psicólogo o un psicometrista entrenado o la Métrica de Evaluación Neuropsicológica Automatizada (ANAM); otras pruebas menos utilizadas son el Mini Mental (MMSE) modificado, el Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Test de Asociación Controlada de Palabras, el Test de aprendizaje verbal de Hopkins Revisado, así como diversos instrumentos adicionales. En cuanto a la búsqueda de un cribado apropiado para el DC en el LEG, un estudio comparó el MMSE, el MoCA y el Inventario de Síntomas Cognitivos, y encontró que el MoCA era el más sensible y estaba altamente correlacionado con la batería recomendada por la ACR.^{8,9,10}

En cuanto a la evaluación del DC relacionado con el LEG, el ACR propuso en 1999 una breve batería de investigación capaz de cuantificar estas disfunciones, la cual se sigue utilizando hasta la fecha con un alto rendimiento diagnóstico.⁵

Actualmente, los estudios que evaluaron el cambio del DC durante el tiempo en pacientes con LEG son pocos y en su mayoría, con un seguimiento a 5 y 10 años, sin embargo, ninguno ha evaluado una cohorte incipiente ni se ha realizado en población mexicana.⁹⁻¹⁵ En conjunto, estos estudios sugieren que el DC en pacientes con LEG puede mantenerse estable con el paso del tiempo y en algunas ocasiones presentar mejoría.

En el presente estudio, nos propusimos evaluar los cambios en el tiempo y los factores de riesgo para la progresión del DC en pacientes con LEG de una cohorte incipiente de pacientes mestizos-mexicanos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente existen pocos estudios que evalúen la evolución del DC en pacientes con LEG durante un seguimiento mayor a 5 años y los tamaños de muestra son pequeños

Es importante entender los cambios relacionados al DC en pacientes con LEG a lo largo del tiempo para poder realizar tamizajes más específicos para un diagnóstico oportuno. Se ha propuesto que los pacientes con DC y LEG tienen asociación con factores de riesgo cardiovasculares e inflamatorios, la identificación de estos factores sería de gran utilidad. Existen factores protectores relacionados al DC los cuales intervienen en el pronóstico a largo plazo de cada paciente que no se conocen completamente en la actualidad.

4.- HIPOTESIS

El deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de LEG se mantendrá estable o mostrará un incremento de menos 2 DE en al menos 1 dominio cognitivo comparado con su basal.

5.- OBJETIVOS

Primario: Evaluar los cambios (empeoramiento o mejoría) en el deterioro cognitivo en pacientes con LEG a 10 años de seguimiento.

Secundario: Determinar los factores de riesgo asociados con deterioro cognitivo en pacientes con LEG. Evaluar si existe una asociación con el estado funcional (laboral, escolar o físico) y el deterioro cognitivo. Identificar si existe una asociación entre depresión y deterioro cognitivo en pacientes con LEG.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico.

7.- DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Cohorte incipiente de pacientes con diagnóstico de LEG del departamento de reumatología del Insituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán con una media de duración del LEG al momento de la inclusión a la cohorte de 5.3 ± 3.7 meses y con un evaluación cognitiva basal hace 10 años.

Número total de pacientes del estudio: 45 pacientes

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

La función cognitiva fue evaluada con una **batería cognitiva de pruebas neuropsicológicas estandarizadas (7 dominios)** de 90 minutos de duración. Un neuropsicólogo certificado (**Cegado a la evaluación inicial**) aplicó y calificó las pruebas cognitivas.

Se aplicaron y calificaron cuestionarios sobre antecedentes laborales, escolares y físicos durante los últimos 10 años y una escala de evaluación de síntomas depresivos en las últimas dos semanas (CES-D).

DOMINIO COGNITIVO	PRUEBAS
Atención compleja	<ul style="list-style-type: none"> Retención de dígitos Test del trazo B Letras y números Test semántica Test de Stroop (Condición de interferencia)
Memoria	<ul style="list-style-type: none"> Figura compleja de Rey – Osterrieth
Visuoespacial	<ul style="list-style-type: none"> Figura compleja de Rey – Osterrieth (Copia)
Lenguaje	<ul style="list-style-type: none"> Test de asociación de palabras
Velocidad	<ul style="list-style-type: none"> Test del trazo A Sustitución de símbolos Test de Stroop (Palabras y colores)
Motor	<ul style="list-style-type: none"> Test de coordinación visomotora GROOVED
Razonamiento	<ul style="list-style-type: none"> Test de semejanzas

Tabla 1: Batería cognitiva (7 dominios, 13 pruebas).

CES-D				
A continuación, hay una lista de emociones y situaciones que probablemente hayas sentido o tenido. Por favor escribe durante cuantos días en la semana pasada te sentiste así.				
Describe cuantos días...	Escasamente (0-1 días)	Algo (1-2 días)	Ocasionalmente (3-4 días)	La mayoría (5-7 días)
1. Me molestaron cosas que usualmente no me molestan				
2. No me sentía con ganas de comer, tenía mal apetito				
3. Sentía que no podía quitarme de encima la tristeza, ni con ayuda de familiares y amigos				
4. Sentía que era tan buena persona como cualquiera otra				
5. Tenía dificultad para mantener mi mente en lo que estaba haciendo				
6. Me sentía deprimido				
7. Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo				
8. Me sentía optimista sobre el futuro				
9. Pensé que mi vida era un fracaso				
10. Me sentí con miedo				
11. Mi sueño era inquieto				
12. Estaba contento				
A continuación, hay una lista de emociones y situaciones que probablemente hayas sentido o tenido. Por favor escribe durante cuantos días en la semana pasada te sentiste así.				
Describe cuantos días...	Escasamente (0-1 días)	Algo (1-2 días)	Ocasionalmente (3-4 días)	La mayoría (5-7 días)
13. Hablé menos de lo usual				
14. Me sentí solo				
15. Sentí que la gente no era amigable				
16. Disfruté la vida				
17. Pasé ratos llorando				
18. Me sentí triste				
19. Sentí que no le cala bien a la gente				
20. No tenía ganas de hacer nada				

Figura 1: CES-D

DEFINICIONES

- Deterioro cognitivo: - 2 DE en un 1 dominio cognitivo.
- Mejoría: Incremento de por lo menos 2 DE en al menos 1 dominio cognitivo comparado con su basal.
- Progresión: Reducción de 2 DE de su basal en ≥ 1 dominio cognitivo en aquellos pacientes sin deterioro cognitivo en la evaluación basal ó reducción de ≥ 1 DE del dominio previamente afectado en la primera evaluación (empeoramiento).
- Persistencia: Presencia de -2 DE en un 1 dominio cognitivo comparado con su basal.

ANÁLISIS DE DATOS

Las variables nominales se reportan en frecuencias y porcentajes, las variables numéricas se presentan como medianas y rango intercuartil (RIQ) o medias y desviación estándar dependiendo la distribución. Se utilizó la prueba T de Student de muestras relacionadas o prueba de Wilcoxon (dependiendo de la distribución) así como prueba de X^2 o test de Fisher según corresponda. Se realizó un análisis de regresión logística para demostrar la asociación entre los hallazgos encontrados con la evaluación neuropsiquiátrica y las variables a relacionar (Diagnóstico, sexo, edad, autoanticuerpos, antecedente de deterioro cognitivo, actividad de la enfermedad, etc.).

RESULTADOS

Se analizaron 45 pacientes con diagnóstico de LEG con una evaluación cognitiva basal con un rango de edad entre 39 y 60 años con una media de 49.5. En la segunda evaluación cognitiva se observó persistencia del DC en 2%, progresión del DC en 13%, se identificó mejoría en el 25% de los pacientes y el 60% persistió sin DC en la segunda evaluación. (Figura 2) Dentro de las características demográficas y factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con LEG al momento del cribado del deterioro cognitivo (2da evaluación), los pacientes con deterioro cognitivo (n=7) tenían más edad, años de educación y presentaron un IMC basal (kg/m^2) al momento de la inscripción a la cohorte comparado con los pacientes con LEG sin deterioro cognitivo. No existieron diferencias con respecto a la actividad física, laboral o escala de depresión (Tabla 2).

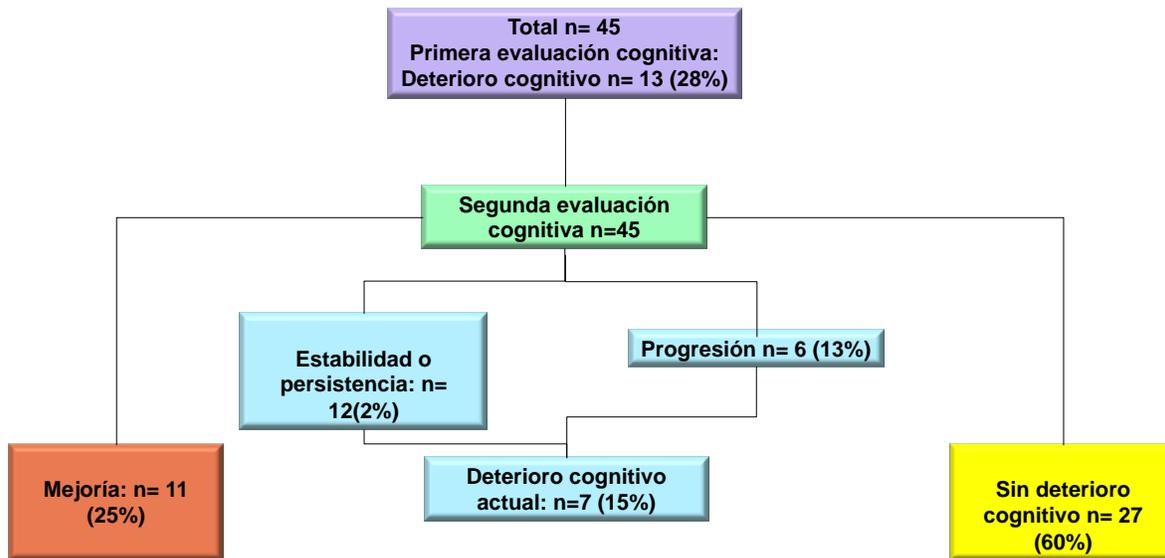


Figura 2: Flujograma

Características demográficas y factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con LEG en el cribado de disfunción cognitiva (2da evaluación)			
Demográficas y factores cardiovasculares	Deterioro cognitivo n = 7	Sin deterioro cognitivo n = 38	P
Edad, años	49 ± 11.2	42 ± 6.2	0.039*
Mujer, n (%)	6 (85%)	36 (94%)	0.405
Educación, años	9 (6-10)	13 (11-15)	0.047*
Academicamente activo, n (%)	2 (28%)	13 (34%)	0.571
Laboralmente activo, n (%)	6 (85%)	28 (73%)	0.445
Físicamente activo, n (%)	2 (28%)	20 (52%)	0.226
CES D, n (%)	2 (28%)	10 (26%)	0.613
Posmenopáusicas, (n) %	2 (26.8%)	2 (5.7%)	0.123
Índice de masa corporal, kg/m ² basal	28 (25-28.2)	22.9 (20-25.3)	0.004*
Índice de masa corporal, kg/m ² actual	26.8 (25.4-28.1)	23.6 (21.9-27.4)	0.088
Cintura, (cm)	88 (77-93)	83.5 (73.7-92.5)	0.549
Índice cintura / cadera	0.85 (0.80-0.90)	0.84 (0.80-0.88)	0.988
Placa, n (%)	0 (0%)	2 (5.3%)	0.710
CAC +, n (%)	0 (0%)	3 (7.9%)	0.595
Aterosclerosis, (n) %	0 (0%)	5 (13.2%)	0.411
Hipertensión, n (%)	0 (0%)	8 (21.1%)	0.227
Diabetes, n (%)	2 (26.8%)	0(%)	0.021*
Fumador actual, n (%)	0 (0%)	6(15.8%)	0.339
Colesterol, mg/dl			
Total (basal), mg/dl	200 (160-312)	170.5 (153.7-217.5)	0.093
Total (actual), mg/dl	202 (157-205)	175 (155-206)	0.740
LDL (basal), mg/dl	122 (94-192)	93 (79.7-127.5)	0.023*
LDL (actual), mg/dl	109.8 (90-143.2)	99 (84-119)	0.432
HDL (basal). mg/dl	49 (31-57)	47 (42-53.2)	0.879
HDL (actual), mg/dl	44 (31-48)	48 (40-57)	0.125
Triglicéridos (basal), mg/dl	245 (64-365)	136.5 (101.5-212.5)	0.508
Triglicéridos (actual), mg/dl	172 (91-347)	106 (84-139)	0.115
Homocisteína, mg/dl	10 (7.7-12.1)	9.3 (8-12.4)	0.885
Apo B, mg/dl	81.9 (69.3-106.0)	80.5 (70-90)	0.797
Proteína C reactiva ultrasensible, mg/dl	2.2 (0.59-4.4)	2.0 (1.0-4.8)	0.632
Score de Framingham	1 (1-2)	1 (1-1)	0.460

Tabla 2: Características demográficas y factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con LEG en el cribado de disfunción cognitiva (2da evaluación)

Con respecto a la comparación de los valores Z de los dominios cognitivos en pacientes con ó sin deterioro cognitivo (2da evaluación), la atención compleja, el razonamiento y el lenguaje fueron los más afectados, siendo este último el que presentaba mayor diferencia estadísticamente significativa al momento del análisis (Figura 3).

Al momento de realizar la comparación de dominios cognitivos en pacientes con LEG con ó sin progresión de DC en la segunda evaluación, los pacientes con progresión, el lenguaje, la velocidad y el razonamiento se vieron más afectados mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 3).

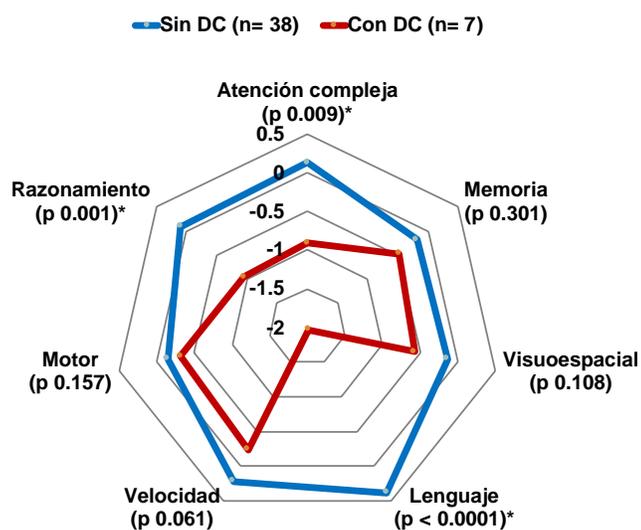


Figura 3: Comparación de valores Z de los dominios en pacientes con y sin deterioro cognitivo (2da evaluación).

COMPARACIÓN DE DOMINIOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON LEG CON Y SIN PROGRESIÓN			
Domínio	Progresión n = 6	Sin progresión n= 39	P
Atención compleja	-0.07 (-0.93:0.04)	0.11 (-0.27:0.35)	0.073
Memoria	-0.28 (-0.47:0.41)	-0.28 (-0.67:0.65)	0.986
Visuoespacial	-0.35 (-1.67:0.85)	-0.13 (-0.57:0.46)	0.636
Lenguaje	-1.96 (-2.78:-1.02)	0.38 (-0.08:0.38)	<0.0001*
Velocidad	-0.23 (-0.45: -0.21)	0.21 (-0.35: 0.33)	0.041*
Motor	-0.16 (-0.40 :1.83)	-0.25 (-0.62:0.53)	0.515
Razonamiento	-1.47 (-1.47:-1.42)	0.09 (-0.82 : 1.14)	0.008*

Tabla 3: Comparación de dominios cognitivos en pacientes con LEG con y sin progresión.

Características de la enfermedad, manifestaciones clínicas y autoanticuerpos de los pacientes con LEG según la presencia de disfunción cognitiva (2da evaluación)			
Características LEG	Deterioro cognitivo n = 7	Sin deterioro cognitivo n = 38	P *
Edad al diagnóstico, años	31 (22-40)	23 (19-29)	0.53
Duración de la enfermedad, años	5.13 (3.7-5.8)	8.3 (4-10.2)	0.108
Duración de seguimiento, años	5 (3.0-5.1)	8.1 (3.8-9.6)	0.167
Número de criterios LEG (Acumulados)	6 (5-7)	6 (5-8)	0.316
SLEDAI-2K score (basal)	2 (0-6)	5 (2-8)	0.331
SLICC, Puntuación del índice de daño, años (basal)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.939
SLICC, Puntuación del índice de daño, años (Acumulado)	1 (0-1)	1 (0-1)	0.988
Anti-dsDNA IU/mL	9.9 (4.9-27.0)	10.5 (8.2-27.1)	0.470
Niveles C3, mg/dl	79.4 (58.6-109)	74.1 (59.9-101)	0.702
Niveles C4, mg/dl	19.8 (10.7-27.7)	11.5 (7-16.1)	0.066
Anticuerpos al momento de la inscripción			
Anti-DNAc, n (%)	3 (42.9)	16 (42.1)	0.641
Anti- Sm, n (%)	3(42.9)	19 (50)	0.526
Anti RNP/Sm, n (%)	2 (28.6)	12 (31.6)	0.626
Anti-SSA, n (%)	5 (71)	19 (50)	0.267
Anti-SSB, n (%)	3 (42.9)	11 (28.9)	0.374
Antifosfolípidos			
Anti-cardiolipinas IgM, n (%)	1 (14.3)	8 (21.1)	0.570
Anti-cardiolipinas IgG, n (%)	3 (42.9)	6 (15.8%)	0.131
Anti- B2GPI IgM, n (%)	0 (0)	6 (15.8%)	0.339
Anti-B2GPI IgG, n (%)	0 (0)	6 (15.8%)	0.339
Anticoagulante lúpico, n (%)	0 (0)	3 (8.1%)	0.587
Tratamientos			
Prednisona (alguna vez), n (%)	7 (100)	38 (100)	-
Dosis acumulada de prednisona, gr	13.5 (10.9-29.3)	20.3 (11.6-33.3)	0.591
Azatioprina (alguna vez), n (%)	5 (71.4)	33 (86.8)	0.296
Ciclofosfamida (alguna vez), n (%)	1 (14.3)	12 (31.6)	0.334
Cualquier inmunosupresor, n (%)	5 (71.4)	33 (86.8)	0.296
Antimaláricos (Alguna vez). n (%)	5 (71.4)	28 (73.7%)	0.613
Dosis bajas de aspirina (Alguna vez), n (%)	5 (71.4)	21 (55.3)	0.359
Uso de antihipertensivos, años	11.5 (2.9-12.0)	15 (12-17)	0.034*
Anticuerpos			
Anti-NMDA U/mL	9.3 (4-40)	6.2 (6-19.2)	0.841
Nucleosomas U/mL	112.7 (17.4-509.7)	37.9 (32.8-413.6)	0.988
P- ribosomal U/ml	11.5 (8.3-17.9)	11.5 (5.6-23.2)	0.904
RNP70 U/mL	7.7 (6.7-23.9)	7 (6.3-23.2)	0.602
Anti-dsDNA IU/mL	20 (11.9-37.4)	21.4 (15.6-39.8)	0.659
β2GP1-IgG U/mL	3.8 (2.4-17.5)	6.4 (2.5-20.1)	0.659
β2GP1-IgM U/mL	3.6 (2.5-31.1)	5.8 (2.7-23.2)	0.659
aCL-IgG UGPL	8 (4.8-25.6)	7 (5.6-17.3)	0.841
aCL-IgM UMPL	6.4 (4.-74.5)	15.4 (4.9-25.5)	0.397

Tabla 4: Características de la enfermedad, manifestaciones clínicas, autoanticuerpos y tratamientos en los pacientes con LEG según la presencia de disfunción cognitiva (2da evaluación)

Con respecto a las características específicas de los pacientes con LEG con o sin DC, destacó que los pacientes con DC tenían una mayor edad al diagnóstico de LEG (31 años (22-40) vs 23 (19-29) $p=0.53$), menor duración de la enfermedad (5.13 (3.7-5.8) $p=0.108$), el índice de daño, SLICC, fue similar (1 (0-1) vs 1 (0-1) $p=0.988$), no se encontraron diferencias entre el nivel de complemento ni en la presencia/ausencia o niveles de anticuerpos. Con respecto a los tratamientos entre ambos grupos, el 100% de los pacientes recibieron prednisona, con una dosis acumulada de prednisona similar entre ambos grupos (13.5 (10.9-29.3) vs 20.3 (11.6-33.3) $p=0.296$). No se encontraron diferencias entre el porcentaje de uso de azatioprina, ciclofosfamida, antimaláricos o dosis bajas de aspirina pero sí con el uso de años de antihipertensivos (11.5 (2.9-12) vs 15 (12-17) $p=0.034$). (Tabla 4)

Cuando se realizó el análisis de las variables de riesgo cardiovascular entre los pacientes con LEG con ó sin progresión de DC, los pacientes con progresión habían presentado mayores niveles de LDL al momento de la inscripción (152 (155-198) vs 93 (80.5-122.7) $p=0.006$), mayores niveles de Apo B a la inscripción de la cohorte (136 (89.3-196) VS 87 (72.1-106.7) $P=0.033$), mayor IMC basal (28 (25.2-29) vs 23.2 (20.8-25.4) $p=0.011$) y mayor porcentaje de positividad de anticuerpos anti-cardiolipina IgG (60% vs 15%) $p=0.047$. (Tabla 5)

Análisis de variables en pacientes con ó sin progresión del deterioro cognitivo			
Variables	Progresión (n=5)	Sin progresión (n=39)	P
LDL (basal), mg/dl	152 (115-198)	93 (80.5-122.7)	0.006*
Apo B (basal), mg/dl	136 (89.3-196.0)	87 (72.1-106.7)	0.033*
IMC (basal) kg/m ² basal	28 (25.2-29)	23.2 (20.8-25.4)	0.011*
Uso de antihipertensivos, años	11 (1-11)	14.5 (12-17)	0.036*
Anticuerpos ACL-IgG, n (%)	3 (60%)	6 (15%)	0.047*

Tabla 5: Análisis de variables de riesgo cardiovascular en pacientes con ó sin progresión del DC.

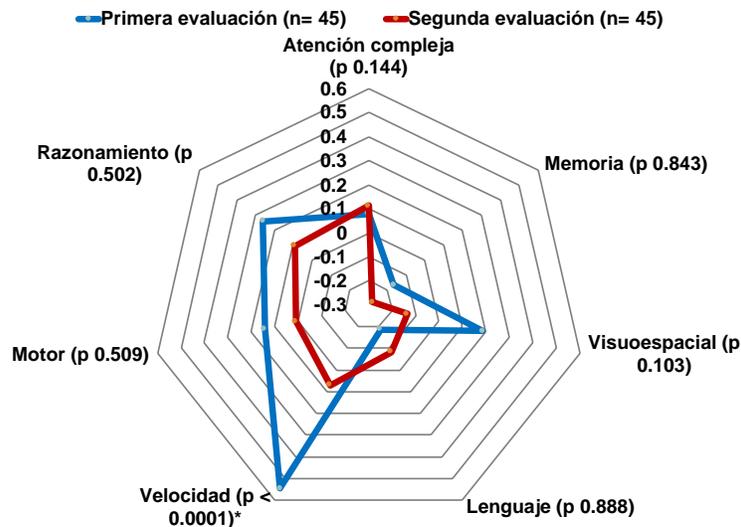


Figura 4: Comparaci3n de valores Z de los dominios cognitivos durante la primera y segunda evaluaci3n

DISCUSI3N

En el presente estudio longitudinal, se evaluaron los cambios del DC tras 10 a1os de una evaluaci3n cognitiva basal en pacientes con LEG procedentes de una cohorte incipiente de pacientes mestizos-mexicanos. Se observ3 un mejor3a del DC en la mayor3a de los pacientes evaluados, con una persistencia y progresi3n del 2 y el 13% respectivamente. Adem3s, todos los dominios cognitivos empeoraron y se obtuvo una diferencia estad3sticamente significativa para la atenci3n compleja, velocidad y el razonamiento.

Carlomagno et. al, demostraron una estabilidad en el DC en m3s del 90% de los pacientes con LEG.¹³ Una evaluaci3n a 5 a1os de 70 pacientes con LEG identific3 una prevalencia del DC en una segunda evaluaci3n del 13% (Basal 21%)¹² El 3nico estudio que ha encontrado un empeoramiento en el DC ha sido el de Gao et. al, quienes describieron d3ficits de memoria y aprendizaje significativamente mayores y persistentes en comparaci3n con los pacientes sin LEGNP y controles sanos durante el periodo de reevaluaci3n de 12 meses.¹⁵

Anteriormente, se había evaluado una cohorte de 45 pacientes con LEG para valorar la prevalencia del DC; en la evaluación basal se observó un déficit cognitivo en los dominios de memoria, razonamiento y visoespacial. En el presente estudio, reevaluamos a los mismos 45 pacientes (100%) observando déficits cognitivos en los dominios de atención compleja, razonamiento y el lenguaje tras 10 años de seguimiento.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la actividad de la enfermedad, por lo cual, podríamos hipotetizar que el DC no se encuentra en relación con la actividad del LEG, sino, con la presencia de factores cardiovasculares, esto último, se demostró en nuestros resultados, donde los pacientes con progresión del DC presentaron mayores niveles de colesterol LDL, niveles Apo B, IMC basal y presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG. En estudios previos, ya se demostró que los factores de riesgo cardiovascular se relacionan con el DC en pacientes con LEG.¹⁶

Cabe destacar que no se documentó alguna diferencia estadísticamente significativa con respecto al uso de prednisona o algún otro FARME. La única diferencia observada, fue con respecto al uso de antihipertensivos años, sin embargo, ningún paciente en el grupo de DC tenía diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y probablemente el uso de antihipertensivos entre los pacientes con DC era secundario a comorbilidades de LEG.

CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en una cohorte incipiente de pacientes mexicanos donde se evaluaron los cambios del DC en pacientes con LEG después de 10 años de seguimiento. La progresión del DC se identificó en el 11% de los pacientes. Los factores de riesgo para la progresión del DC fueron una menor educación, un mayor índice de masa corporal y anticuerpos anticardiolipina IgG positivos.

REFERENCIAS

- 1.- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMra1100359. PMID: 22129255.
- 2.- Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2020 Dec;43(4):135-141. doi: 10.1080/25785826.2020.1770947. Epub 2020 May 27. PMID: 32459601.
- 3.- de Amorim JC, Torricelli AK, Frittoli RB, Lapa AT, Dertkigil SSJ, Reis F, Costallat LT, França Junior MC, Appenzeller S. Mimickers of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Oct;32(5):623-639. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.020. Epub 2019 Feb 22. PMID: 31203921.
- 4.- Shaban A, Leira EC. Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Nov 26;19(12):97. doi: 10.1007/s11910-019-1012-1. PMID: 31773306.
- 5.- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F. PMID: 10211873.
- 6.- Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):137-152. doi: 10.1038/s41584-018-0156-8. PMID: 30659245; PMCID: PMC8023338.
- 7.- Duarte-García A, Romero-Díaz J, Juárez S, Cicero-Casarrubias A, Fragoso-Loyo H, Núñez-Alvarez C, Llorente L, Sánchez-Guerrero J. Disease activity, autoantibodies, and inflammatory molecules in serum and cerebrospinal fluid of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Cognitive Dysfunction. *PLoS One*. 2018 May 3;13(5):e0196487. doi: 10.1371/journal.pone.0196487. PMID: 29723220; PMCID: PMC5933704.
- 8.- Rayes HA, Tani C, Kwan A, Marzouk S, Colosimo K, Medina-Rosas J, Mustafa A, Su J, Lambiris P, Mosca M, Touma Z. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):240-255. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.007. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29571540.
- 9.- Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S, Ceccarelli F, et al. Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *PloS one*. 2012; 7(3):e33824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033824> PMID: 22461897
- 10.- Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, Marianetti M, Spinelli FR, Valesini G, Conti F. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS One*. 2018 May 3;13(5):e0196103. doi: 10.1371/journal.pone.0196103. PMID: 29723209; PMCID: PMC5933733.

- 11.- Kello N, Anderson E, Diamond B. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: A Case for Initiating Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1413-1425. doi: 10.1002/art.40933. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31102496; PMCID: PMC6716992.
- 12.- Hanly JG, Cassell K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum.* 1997 Aug;40(8):1542-3. doi: 10.1002/art.1780400825. PMID: 9259438.
- 13.- Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol.* 2000 Apr;247(4):273-9. doi: 10.1007/s004150050583. PMID: 10836619.
- 14.- Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Apr;41(4):411-5. doi: 10.1093/rheumatology/41.4.411. PMID: 11961171.
- 15.- Gao Y, Lau EY, Wan JH, Lau CS, Mok MY. Systemic lupus erythematosus patients with past neuropsychiatric involvement are associated with worse cognitive impairment: a longitudinal study. *Lupus.* 2016 May;25(6):637-44. doi: 10.1177/0961203315624022. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26700182.
- 16.- Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniatti L, Casu C, Conti F, De Vita S, Doria A, Farina I, Ferraccioli G, Gremese E, Mansutti E, Mosca M, Padovan M, Piga M, Tincani A, Tola MR, Tomietto P, Taglietti M, Trotta F, Valesini G, Zen M, Mathieu A; Italian Society of Rheumatology. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jan;51(1):157-68. doi: 10.1093/rheumatology/ker310. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22075066.