

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

2
E/2



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

Título:

**"ALTERACIONES COGNOSCITIVAS Y
Y TRASTORNOS PSIQUIATRICOS EN
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO"**

Alumno: Juan Antonio Aviña Zubieta

[Handwritten signature]

ASESORES

Dr Carlos Lavallo Montalvo

Dr Juan
Limón

[Handwritten signature]

FACULTAD
DE MEDICINA

Manuel Miranda

MAR. 16 1993

SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADOS
E/2

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**Tesis para obtener el grado de:
"Especialista en Reumatología"**



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 está 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.

1. MARCO TEORICO:

1.1 GENERALIDADES

a) Diagnóstico:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, con manifestaciones clínicas y laboratoriales diversas, un curso impredecible, y periodos variables de remisión y exacerbación. No existe ninguna anormalidad específica que permita afirmar el diagnóstico, y por ello, la Asociación Reumatológica Americana (actualmente Colegio Americano de Reumatología) estableció los siguientes criterios diagnósticos que permitieran estudios más homogéneos (1):

Criterios	Definición
1.- Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares. que tiende a dejar indemnes los pliegues nasolabiales.
2.- Exantema discoide	Placas eritematosas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento de los folículos; pueden aparecer cicatrices atróficas en lesiones antiguas.
3.- Fotosensibilidad	Exantema cutáneo consecutivo a reacción desproporcionada a la luz solar, por interrogatorio u observación del médico.
4.- Ulceras bucales	Ulceras bucales o nasofaríngeas, por lo general indoloras, documentadas por el médico.

- 5.- Artritis Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por aumento en la sensibilidad, edema o derrame.
- 6.- Serositis a) Pleuritis, antecedentes convincentes de dolor pleural, frote escuchado por el médico o datos de derrame pleural. O BIEN
b) Pericarditis, demostrada por electrocardiograma, frote o datos de derrame.
- 7.- Trastornos Renales a) Proteinuria persistente mayor de 0.5gr por día o de 3 + cuando no se cuantifica. O BIEN
b) Cilindros celulares, que pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
- 8.- Trastorno neurológico a) Convulsiones en ausencia de fármacos o de alteraciones metabólicas como uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico. O BIEN
b) Psicosis en ausencia de medicamentos conocidos, de trastornos metabólicos como uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico.
- 9.- Trastornos Hematológicos a) Anemia hemolítica con reticulocitosis. O BIEN
b) Leucopenia menor de $4000/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones. O BIEN
c) Linfopenia menor de $1500/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones. O BIEN
d) Trombocitopenia menor de $100,000/\text{mm}^3$ en ausencia de medicamentos potencialmente causales.
- 10.- Trastornos inmunológicos a) Células LE positivas. O BIEN
b) Anti DNA: anticuerpos a DNA natural en títulos anormales.
c) Anti Sm: presencia de anticuerpos a antígeno nuclear Sm. O BIEN
d) Pruebas serológicas para sífilis positivas falsas por lo menos durante 6 meses confirmado por inmovilización de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anti cuerpo de *treponema fluorescente*.

11.- Anticuerpo
antinuclear.

Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos que potencialmente pueden asociarse a un síndrome de "Lupus medicamentoso".

* La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Con objeto de identificar a los enfermos durante episodios clínicos, se considera que un paciente sufre LES cuando están presentes cuatro o más de los 11 criterios señalados, al mismo tiempo o en momentos diferentes durante cualquier lapso de observación.

b) Epidemiología:

El LES es reconocido como una causa mayor de enfermedad en todo el mundo, con cifras de prevalencia tan altas como 1 por cada 2000 habitantes. Es un padecimiento que predomina en mujeres jóvenes, con una edad pico de inicio entre los 15 y los 40 años (2).

c) Etiopatogenia:

A menudo se clasifica al LES como un trastorno del complejo inmunitario. Esta es, en todo caso una sobre simplificación del problema pues, aunque es cierto que se trata de una enfermedad mediada por anticuerpos, en muchos casos esto no es suficiente para explicar todas las manifestaciones clínicas o complicaciones que produce la enfermedad (3).

Aunque la causa del LES permanece desconocida, diversos mecanismos patogénicos han sido aclarados. Tanto factores genéticos como ambientales han sido implicados en la inducción y la perpetuación de la enfermedad. Los factores ambientales implicados incluyen a la luz ultravioleta, productos químicos (hidrazinas, fijadores de cabello, drogas), algunos alimentos, y posiblemente agentes infecciosos (3).

El Lupus está mediado por el sistema inmune. Los pacientes tienen números mayores de células formadoras de anticuerpos, incluyendo aquellas que producen anticuerpos reactivos con antígenos propios. Los pacientes también tienen un número aumentado de células T activadas, algunas de las cuales ayudan a las células B a producir autoanticuerpos. Una pérdida de tolerancia es una anomalía crítica en el lupus; muchas de las células T facilitadoras activadas pueden resultar de una falla en los mecanismos normales de tolerancia. Un defecto en las células madre hematopoiéticas podría originar los defectos en células B y T. Dicha anomalía en las células madre pudiera llevar, tanto a la pérdida de auto tolerancia y a la activación de células B policlonales.

La expansión dependiente de células T, inducidas por antígenos de clones de células B, produciría los autoanticuerpos patogénicos de la enfermedad, incluyendo los anti-DNA (4).

1.2 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS EN LES.

a) Historia y epidemiología:

Los trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con LES han sido reconocidos por más de un siglo inicialmente descritas por Kaposi y posteriormente por Sir William Osler en 1895 (10).. Daly en 1945, fué el primer observador en enfatizar la variedad de presentaciones neurológicas y psiquiátricas asociadas con LES y describió un "delirium tóxico" con confusión, desorientación, así como psicosis con datos paranoides.

A pesar de que el pronóstico de la enfermedad ha mejorado en los últimos años, el lúpus neuropsiquiátrico (LES-NP) continúa siendo un acontecimiento frecuente, que afecta a un 50 a 66% de los pacientes con la enfermedad. Estudios diversos demuestran que la afección a SN es el primer órgano afectado en sólo el 3 a 6% de los pacientes (10).

Feinglass y cols demostraron que la afección a sistema nervioso (SN) es un hecho que se produce dentro de los primeros 12 meses después del diagnóstico en 2 tercios de los pacientes

que la presentan (23). Sin embargo, en un 25% de los casos de su estudio, el LES-NP se produjo 2 años o más después del diagnóstico.

No parece haber ningún elemento entre los antecedentes demográficos o clínicos hasta el momento que discriminen a los pacientes con afección a SN de los que no la presentan (10).

b) Clasificación:

El LES-NP puede ser separado en eventos primarios, que es cuando las aberraciones inmunológicas características del LES actúan directamente sobre el SN; y secundarios que resultan indirectamente a partir de la afección a otros órganos, tales como la uremia, la hipertensión o el desequilibrio hidroelectrolítico de la nefritis lúpica. Los eventos secundarios pueden resultar también de complicaciones de la terapia, como la psicosis por esteroides o neuroinfecciones sobreañadidas (5).

Se han descrito múltiples manifestaciones de la afección al SN. Bresnihan describe en la siguiente tabla una clasificación de ellas: (6, modificada)

 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS EN EL LES.

Disfunción CerebralNo Focal (35-60%)

- * Trastorno Organico Cerebral
- * Psicosis
- * Trastornos afectivos
- * Neurosis

Deficits Focales (10-35%)

- * Infartos
- * Mielitis transversa
- * Neuropatías craneales
 - deficits visuales
 - Neuritis óptica
 - Infarto retiniano
 - Nistagmus
 - Oftalmoplejias
 - Ptosis
 - Pérdida de audición
 - Tinnitus y vértigo
 - Neuralgia de Trigémino
 - Plasia facial

Otros

- * Cefalea (frecuente)
- * Meningitis aséptica
- * Esclerosis Múltiple-like
- * Síndrome Eaton-Lambert
- * Miastenia Gravis
- * Infección
- * Afección del S.N. autónomo.

Convulsiones (15-35%)

- * Gran Mal
- * Pequeño mal
- * Lóbulo temporal
- * Focal

Neuropatías periféricas (10-15%)

- * Lesión en guante
- * Guillain-Barré
- * Mononeuritis multiplex

Trastornos del Movimiento (<5%)

- * Atetosis
- * Corea
- * Hemibalismo
- * Parkinson-like
- * Infartos cerebelares

Recientemente, Demburg y cols (7) propusieron un sistema de clasificación para el Lupus neuropsiquiatrico (LES-NP), basado en una extensión de los sistemas previos. Las manifestaciones NP que

no fueran claramente atribuibles a causas diferentes del proceso de la enfermedad (LES), se dividieron en signos y síntomas mayores y menores, como se muestra en la tabla siguiente:

CRITERIOS CLINICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LES-NP

(A) Neurológicos

* Mayores

- Eventos cerebrovasculares
- Neuropatía (Periférica o craneal)
- Trastornos del movimiento
- Convulsiones
- Síndrome Orgánico Cerebral
- Meningitis

* Menores

- Parestesias o aturdimiento (subjetivos)
- Cefalea
- Alteración cognoscitiva

(B) Psiquiátricos

* Mayores

- Trastorno Afectivo
- Trastorno esquizofreniforme

* Menores

- Variaciones afectivas
- Reacción de ajuste

Nota: El LES-NP se diagnostica en pacientes con LES que llenan un criterio "mayor"; o un criterio menor más una anomalía en el EEG, TAC, LCR o angiograma cerebral. Otras causas de la sintomatología, ej. drogas (excluyendo esteroides) o trastornos metabólicos deben ser excluidas.

c) Mecanismos Patogénicos propuestos para el LES-NP:

A continuación se mencionan las principales teorías que han tratado de explicar el LES-NP, aclarando de antemano que es aun desconocido el mecanismo específico. Existen dos mediadores inmunopatológicos del LES, los complejos inmunes y los autoanticuerpos reactivos a membranas a los que son atribuibles casi todas las manifestaciones clínicas del LES. Se planteaba el hecho de que los complejos inmunes producían vasculitis y que ésta era la causante de la "vasculitis del SNC" y la "cerebritis lúpica". Sin embargo, los estudios patológicos de pacientes con LES-NP revelaron que una vasculitis verdadera es sorpresivamente poco frecuente (8).

Se ha propuesto que la acumulación de complejos inmunes en los plexos coroideos, juega un papel "permisivo" sobre las uniones estrechas del endotelio de los vasos pequeños del cerebro, lo que lleva a una permeabilidad alterada en la barrera hemato-encefálica, que permite el acceso de sustancias como autoanticuerpos al tejido cerebral (9,10).

Como hipótesis alternativa, varios investigadores han implicado a anticuerpos antineuronales en la patogénesis del LES-NP. La presencia de dichos anticuerpos fué inicialmente sugerida por la observación de una reacción cruzada de los anticuerpos anti linfocíticos con las células neuronales (11). Posteriormente se encontraron anticuerpos anti neurona hasta en 75% de pacientes

con LES-NP (12). Aunque los anticuerpos anti neuronales en suero no correlacionan bien con las manifestaciones NP, la correlación de dichos anticuerpos en líquido cefalorraquídeo (LCR) es mucho mayor (13).

Se ha sugerido que tipos específicos de LES-NP, incluyendo síndromes orgánicos cerebrales y convulsiones, probablemente se asocian más a este mecanismo que a problemas vasculares o neuropatías craneales. Se ignora aún si estos anticuerpos entran al SNC debido a una barrera hemato encefálica dañada, o si son sintetizados de novo dentro del propio SNC.

Demburg y cols (13) encontraron que los anticuerpos anti neuronales y linfocitotóxicos tenían una relación positiva con la alteración cognoscitiva en su grupo de pacientes, a pesar de que no correlacionaban con la presencia de LES NP mayores.

El anticuerpo a la proteína P ribosomal se encontró en 18 de 20 pacientes con psicosis lúpica contra 3 de 20 pacientes con otras manifestaciones neurológicas y en ninguno de 13 pacientes con otras psicosis (15). Este hallazgo parecía prometedor, pero posteriormente se corroboró que dicha correlación era más bien con manifestaciones cutáneas que a su vez se relacionan con las manifestaciones a nivel de SN.

Hanson y cols (24) reportaron recientemente una inmunorreactividad moderada a intensa en 19 de 20 casos con LES-

NP contra una proteína de membrana neuronal de 50-KD, tanto en suero como en LCR, mientras que los controles lúpicos sin afección a SN no la presentaron. Las implicaciones de este hallazgo son aun difíciles de evaluar, pues falta replicación y conocimiento más profundo sobre la función de dicha proteína neuronal.

d) Laboratorio:

Ya que la mayoría de los eventos ocurren dentro de un cuadro de actividad del LES (10), las anomalías laboratoriales clásicas: hipocomplementemia y niveles elevados de anticuerpos anti DNA de doble cadena, están presentes. Sin embargo, cuando el LES NP ocurre como evento clínico aislado, dichas pruebas están generalmente normales (15).

El análisis del LCR puede ser clínicamente útil para excluir algunos eventos neurológicos no relacionados con la enfermedad, como infecciones o sangrados, así como para identificar el carácter orgánico de un evento psiquiátrico. En aquellos casos donde se producen las anomalías del LCR, un seguimiento puede ser útil para determinar el curso del cuadro.

El único parámetro inmunológico que ha probado ser de cierta utilidad diagnóstica en LES-NP es el de anticuerpos anti neuronales. Los niveles de IgG y fracciones de complemento (C₄) se han asociado a la manifestación pero no son sensibles.

Los estudios de gabinete como tomografía axial computarizada y resonancia magnética han sido utilizados para evaluar pacientes con lupus, encontrándose en ocasiones las lesiones producidas por zonas de infarto o hemorragia, o bien una atrofia cortical de leve a moderada, que se ha debatido si se debe al proceso de la enfermedad o a el uso prolongado de esteroides (11). Los resultados son contradictorios y la evidencia es desde series con 74% de atrofia en pacientes con esteroides, hasta series en las que no se distingue correlación independientemente de la dosis del corticoide (17).

1.3 TRASTORNOS PSIQUIATRICOS EN LES

No se pueden hacer afirmaciones definitivas sobre la distribución de las complicaciones psiquiátricas del LES. La mayoría de los estudios, especialmente los escritos antes de 1970 sufren de múltiples sesgos de selección, ausencia de grupos comparativos, criterios diagnósticos pobremente definidos y presentación inconsistente de los datos. Es por lo anterior, que la prevalencia descrita especialmente para trastornos psiquiátricos tiene un rango tan amplio que vá de 3 a 82%. Los

datos se modifican especialmente si los estudios son retrospectivos, si se excluyen síntomas psiquiátricos menores, o si un psiquiatra o psicologo participa directamente en la evaluación (25).

La mayoría de lo que se sabe de la prevalencia del LES-NP se basa en estudios de pacientes con padecimiento severos que han requerido admisiones repetidas a hospitales universitarios mayores o instituciones de investigación que pudieron haber requerido interconsulta psiquiátrica. Estudios de pacientes que no esten enfermos agudamente o que no requirieran interconsulta psiquiátrica son mucho menos frecuentes. Esto puede producir el efecto de incrementar la frecuencia de trastornos psiquiátricos severos y de disminuir los leves y moderados (25).

Con la aparición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su 3a edición (DSM-III) por la Asociación Psiquiátrica Americana (18), la calidad de las investigaciones mejoraron drásticamente, aunque persisten otros de los sesgos ya indicados.

Ferry (25) aplicó con precaución los criterios del DSMIII a los estudios previos y concluyó que las categorías diagnósticas asociadas al LES son las mostradas en la tabla siguiente:

DIAGNOSTICOS PSIQUIATRICOS DEL DSMIII ASOCIADOS COMUNMENTE AL LES

I. Factores psicológicos que afectan enfermedades físicas.

II. Trastornos por Adaptación

- A. Con ánimo deprimido
- B. Con aislamiento
- C. Con trastornos de la Conducta
- D. Con datos emocionales mixtos

III. Trastornos Organicos Mentales

- A. Delirium
 - B. Demencia
 - C. Alucinosis orgánica
 - D. Trastorno orgánico delirante
 - E. Trastorno orgánico Afectivo
 - F. Trastornp orgánico de la personalidad
-

La frecuencia de las dos primeras categorías diagnósticas no ha sido estudiada directamente, y sólo se disponen de estimaciones indirectas.

Otro problema relacionado con el diagnóstico del LES-NP es la ya remota distinción que se pretenda hacer en psiquiatría entre trastornos orgánicos y trastornos funcionales. El término funcional debe ser reservado para aquellos trastornos mentales que son una respuesta directa al estrés (trastornos por adaptación), o bien que los síntomas sean una manifestación de una enfermedad para la cual no se ha establecido algún factor orgánico establecido (esquizofrenia) (25, 26, 27).

Evidentemente, durante el curso de la enfermedad, un paciente puede desarrollar un trastorno mental funcional. En

dicha situación, el estudio completo del paciente es necesario antes de poder afirmar definitivamente que los síntomas no se deben al lupus (25).

Psicopatología Iatrógena.

Se sabe que los pacientes con enfermedades neurológicas o sistémicas son especialmente propensos a desarrollar los efectos secundarios de índole psiquiátrico de cualquier medicamento (26).

El pilar del tratamiento del LES son los corticoides, y su efecto sobre el SN es conocido y ha sido ampliamente estudiado. Se han descrito múltiples cuadros relacionados con el uso crónico de corticoides (Síndrome de Cushing iatrógeno) que van desde ligeras variaciones en el estado de ánimo, hasta cuadros depresivos severos, manía y psicosis paranoide. Inicialmente esto trajo una seria confusión, sobre si un cuadro psiquiátrico era producido por la enfermedad o por su tratamiento. Pronto, quedó establecido, que las alteraciones psiquiátricas por esteroides son mucho menos frecuentes que las causadas por el LES, y que además eran el tratamiento más adecuado para ellas (29, 30, 31). Por ejemplo, se sabe que si se disminuye la dosis de un paciente que esta manejando dosis altas, existen probabilidades que se inicien o reinstalen manifestaciones mentales.

1.4 ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN LES

a) Evaluación neuropsicológica.

Una batería de pruebas neuropsicológicas utiliza parámetros seleccionados para evaluar la expresión conductual de una lesión orgánica cerebral. Las principales funciones estudiadas son las habilidades cognoscitivas e intelectuales, las funciones perceptual y sensorial, las habilidades psicomotoras y motoras, el lenguaje, las habilidades espaciales y los logros académicos. Cada modalidad sensorial (auditiva, táctil, visual) y cada modo de respuesta (oral, escrito, motor) son evaluados, cuando es posible, en el exámen de cada una de dichas funciones.

Los resultados de las pruebas neuropsicológicas se usan para establecer la presencia de daño neural y determinar el sitio, tipo y duración de una disfunción del SNC. Aunque existen diferencias entre las distintas baterías neuropsicológicas con respecto a los métodos de recolección de los datos, las conclusiones sobre la presencia de daño cerebral se basan en 4 parámetros principales de estudio: el nivel esperado de desempeño, la presencia de signos patognomónicos específicos, la comparación de la función interhemisférica y el análisis del perfil (32, 33).

La contribuciones clínicas de estas pruebas psicométricas son: distinguir entre enfermedades orgánicas o funcionales que

afectan al SNC, proporcionar una evaluación cuantitativa de los déficits funcionales, monitorizar el curso y la severidad de las afecciones al SNC y evaluar la efectividad del tratamiento destinado a suprimir los signos y síntomas de la enfermedad del SNC.

b) Alteraciones cognitivas en LES:

El primer reporte sobre la prevalencia de alteraciones cognitivas en LES data de 1986. Carbotte y cols (16) estudiaron a 62 pacientes consecutivos con LES comparados con 35 sujetos sanos y con 12 portadores de artritis reumatoide (AR). El instrumento que utilizaron para la evaluación neuropsicológica es compuesto a partir de diversas pruebas que abarcan la mayoría de las funciones mentales superiores con base en el texto de Lezak (33). La duración en la aplicación de la batería fué de 2 a 3 horas.

En dicho trabajo (16), los pacientes con LES fueron separados en 3 grupos: LES-NP activo (evento neuropsiquiátrico mayor presente al momento de la evaluación), LES-NP inactivo (con historia de afección a SNC pero sin evidencia de actividad al momento de la evaluación) y sin LES-NP (sin historia o evidencia actual de afección a SNC).

De acuerdo a los criterios utilizados, el grupo de pacientes con LES-NP activo y el inactivo tuvieron una proporción de 87 y 81% de alteración a nivel cognoscitivo respectivamente. El grupo de pacientes con LES sin historia de LES-NP, tuvo una proporción de alteración del 42%, ambos superiores significativamente a sus grupos controles (16). No encontraron correlación entre las funciones cognoscitivas y las dosis acumuladas de esteroides que recibían los pacientes.

Los autores concluyen que la evaluación neuropsicológica en la investigación clínica de los pacientes con LES está indicada, tanto para determinar el estatus cognoscitivo presente, como un índice de integridad del SNC en presencia de una progresión de la enfermedad, intervención con fármacos, etc.

Hasta el momento, han sido publicados 5 trabajos evaluando el mismo tema aparte del ya mencionado.

La tabla siguiente describe brevemente los hallazgos de los principales trabajos publicados hasta el momento sobre la prevalencia de alteraciones cognoscitivas en LES (16,32,36,37,38,39,40):

ESTIMADOS DE PREVALENCIA VARIABLE ENTRE ESTUDIOS

	Controles normales	Act(Inact)	Nunca	Total
Carbotte (86)	.06	.62(.74)	.38	.55
Demburg (92)	.06	.50(.58)	.35	.43
Hanly (92)	.04	.40(.20)	.20	.21
Hay (92)	n/d	.38(?)	?	?
Koffler (87)	.00	.88	.14	.40
Kutner (88)	n/d	.75	.50	.59
Papero (90)	n/d	n/d	.40	.43

n/d: no disponible

** Sólo criterios cuantitativos

Los sujetos estudiados hasta el momento en todos los estudios anteriores, pertenecen a muestras no seleccionadas de pacientes con LES, cuyos tiempos de evolución y tratamiento son altamente variables, y el control sobre otros antecedentes que potencialmente pueden afectar la evaluación neuropsicológica esta poco especificada. Estos factores son especialmente importantes en el grupo de pacientes supuestamente sin afección a SN (sin LES-NP).

Aunque parece haber consistencia con la presencia de alteraciones cognoscitivas en pacientes con LES, aún sin haber tenido algún evento neuropsiquiátrico mayor, la prevalencia es variable y ello puede deberse a diversas consideraciones

metodológicas (40) que van desde el uso de baterías neuropsicológicas diferentes, hasta sesgos en la susceptibilidad de los sujetos y controles.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES son uno de los problemas más frecuentes de la enfermedad, con una frecuencia aproximada al 66% (7). La necesidad de un conocimiento más profundo sobre el curso, pronóstico y etiología de dichas manifestaciones ha sido apuntado por diversos autores (8, 13).

Los hallazgos recientes sobre las alteraciones cognoscitivas en pacientes con LES, abre nuevos caminos a la comprensión del problema. Sin embargo, hay diversos puntos que quedan por ser evaluados en este sentido.

La posibilidad de estudiar un grupo de pacientes con LES con diagnóstico reciente permitirá definir la situación de los pacientes en fases en las que el efecto de las causas de daño cerebral secundarias (eventos vasculares, insuficiencia renal, alteraciones hematológicas, etc) se minimizan, así como el tiempo de exposición a tratamiento esteroideo.

Por esta razón, se pretende en la presente investigación, analizar un grupo de pacientes con LES, que nunca hayan

presentado manifestaciones NP, con un tiempo de tratamiento esteroideo corto, y correlacionar los hallazgos con el sitio de afección sistémica principal y con el tratamiento utilizado.

La pregunta principal a responder fué:

¿Existe una prevalencia aumentada de alteraciones cognoscitivas en pacientes con LES sin antecedentes neuropsiquiátricos, con tiempo corto de evolución y tratamiento, en comparación con un grupo control?

3. OBJETIVOS

- 1.- Determinar la prevalencia de alteraciones cognoscitivas en un grupo de pacientes sin antecedentes de LES-NP, y con tiempo de tratamiento menor a 6 meses.
- 2.- Comparar la prevalencia de alteraciones cognoscitivas de un grupo de pacientes con LES sin antecedentes de LES-NP y un grupo control de pacientes con otra enfermedad crónica (Artritis reumatoide).
- 3.- Establecer la correlación entre las alteraciones cognoscitivas de los pacientes y algunos parámetros de

actividad del LES (anticuerpos anti DNA, niveles de complemento, anticuerpos antifosfolípido, etc).

- 4.- Determinar la prevalencia de trastornos psiquiátricos en un grupo de pacientes con LES de reciente diagnóstico y sin evidencia de trastornos psiquiátricos mayores.
- 5.- Comparar la prevalencia de trastornos psiquiátricos en un grupo de pacientes con LES de reciente diagnóstico y sin evidencia de trastornos psiquiátricos mayores y un grupo control de pacientes con artritis reumatoide.

4. POBLACION A ESTUDIAR

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa de los servicios de Reumatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se recabaron los pacientes en estudio tipo censo y fueron seleccionados de acuerdo a los sujetos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión durante los meses de enero de 1992 a diciembre de 1992.

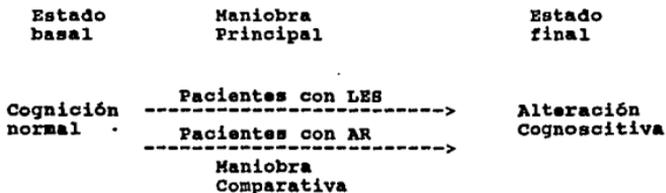
Los controles para la evaluación neuropsicológica fueron pareados por sexo y escolaridad, y se seleccionaron entre los pacientes con artritis reumatoide (AR) en clases funcionales I y II y que no tuvieran antecedentes neuropsiquiátricos tal y como fueron evaluados los casos. Se seleccionaron controles con AR debido a la poca cooperación que encontramos entre sujetos normales para someterse a la evaluación neuropsicológica, aunque es un hecho que son el mejor control posible. Una ventaja de usar pacientes con AR es que su calidad de portadores de una enfermedad crónica los hace igualmente susceptibles a factores de estrés inespecíficos similares a los de LES.

5. MATERIAL Y METODO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se expone la arquitectura de la investigación de acuerdo a Feinstein (34). Se realizó un estudio comparativo, de impacto, de escrutinio, transversal y homodémico.

El esquema básico de la investigación se muestra a continuación:



5.2 CRITERIOS DE INCLUSION DE CASOS

- a) Pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a la ARA (1982) (1).
- b) Tiempo de tratamiento menor a seis meses y con dosis de Prednisona <30 mg/día o equivalente. Si el tiempo de tratamiento era menor a 3 meses, los pacientes fueron candidatos a ingresar al estudio independientemente de la dosis de esteroide.
- c) Sin antecedente, determinado por historia clínica, de un evento neuropsiquiátrico mayor de acuerdo a los criterios de Demburg y cols (7).
- d) Primaria terminada.

- e) Consentimiento informado por escrito para la participación en el proyecto.

CRITERIOS DE EXCLUSION DE CASOS

- a) Antecedente previo al diagnóstico del LES de un problema neurológico o psiquiátrico que potencialmente afectara la evaluación neuropsicológica. determinado por interrogatorio estructurado.
- b) Presencia de un evento neuropsiquiátrico mayor activo.
- c) No excluyó del protocolo la presencia de actividad a nivel de otros órganos o sistemas.

SELECCION DE CONTROLES

El grupo control fué seleccionado, pareando por sexo y escolaridad de ser posible, entre los pacientes con AR diagnosticados con base en los criterios de la ARA (41) en estadios funcionales I y II determinado clínicamente. Los criterios de exclusión aplicaron igual que en los casos.

5.3 VARIABLES E INSTRUMENTOS: (Ver anexo 1)

5.4 PROCEDIMIENTO:

Se seleccionaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión en los servicios de Reumatología de los hospitales, por parte de los encargados del protocolo en cada unidad. Una vez seleccionados, se procedió a determinar los siguientes parámetros de ingreso, anotando los resultados en la hoja de vaciamiento del protocolo (anexo 2):

a) Evaluación del Servicio de Reumatología:

- 1) Historia Clínica y exploración física completa
- 2) Escala de actividad del LES "Systemic Lupus Activity Measure" (SLAM) (42).
- 3) Exámenes de Laboratorio de rutina (Biometría Hemática (BH), Química sanguínea, Electrolitos, Velocidad de sedimentación globular, plaquetas, tiempo de tromboplastina y de protrombina.
- 4) Exámenes para diagnóstico y seguimiento de LES (Anticuerpos Antinucleares, Anticuerpos Anti-DNA de doble cadena, Anticuerpos Anticardiolipina, Niveles de complemento en sus fracciones C₃, C₄ y CH₅₀).
- 5) Exámenes basales de gabinete (Tomografía axial computarizada craneal y Electroencefalograma).

- 6) Examen neurológico completo. A efectuar por el miembro del protocolo de dicha especialidad de acuerdo a la entrevista semiestructurada de la Clínica Mayo (35).

Dentro de un lapso de 2 semanas, los pacientes fueron canalizados a la consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría, donde se procedió a aplicar:

b) Evaluación de los servicios de Psiquiatría y Neuropsicología:

- 1) Entrevista psiquiátrica estructurada para el DSMIII. (22)
- 2) Escala autoaplicada de síntomas psiquiátricos (Hopkins Symptom Checklist SCL90) (21).
- 3) Examen cognoscitivo breve (Mini mental state examination test (20).
- 4) Batería Neuropsicológica de Luria Nebraska (19).

Los controles con AR fueron sometidos exactamente a la misma rutina de estudio que los casos en cuanto a la evaluación del SNC. Las variables que no incumben la evaluación de la AR (seguimiento laboratorial de LES) no fueron practicados en el grupo control.

METODOS DE EVALUACION Y ANALISIS ESTADISTICO:

Se procedió inicialmente a determinar medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estandar y varianza) para las variables continuas y polígonos de frecuencia para las variables discretas.

La evaluación del estado cognoscitivo fué computada y comparada de acuerdo a los criterios de Demburg y cols (7,40). De acuerdo a ellos, un paciente se consideró como portador de una alteración cognoscitiva si tenía 3 o más subescalas neuropsicológicas alteradas. En su último artículo (40), son todavía más estrictos y utilizaron 4 o más escalas como criterio de alteración cognoscitiva importante. Además de ese análisis, se procedió a hacer comparaciones entre los valores crudos de cada subescala convertidos en valores t.

Como prueba de hipótesis se utilizaron pruebas no paramétricas porque la distribución de las variables dependientes no era normal. Se seleccionó la prueba de U de Mann Whitney para variables continuas y la χ^2 para las discretas, fijando el nivel de significancia en 0.05 con dos colas.

Se utilizó además la prueba de correlación de Pearson para relacionar las variables inmunológicas con el estado cognoscitivo y los diagnósticos psiquiátricos.

7. RESULTADOS

a) Descripción de Variables Demográficas y Clínicas:

Se evaluaron a un total de 25 pacientes con LES y 10 controles con AR, todos del sexo femenino. La edad media de los casos fué de 27.7 (± 3.1) años y de los controles de 36.3 (± 4.0), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($U=48$, $p=0.03$).

El promedio de años de escolaridad para lupus fué de 10.2 (± 3.1) y para AR de 9.4 (± 4.0), con diferencias no significativas ($U=97.5$, $p=.32$).

En cuanto al estado civil, 14 casos (56%) y 8 (80%) controles eran casados, siendo la diferencia con tendencia a la significancia ($\chi^2 = 5.56$, GL 2, $p = 0.06$)

El nivel crítico, medida que involucra a la edad y escolaridad en una fórmula matemática y que resume el nivel esperado de funcionamiento neuropsicológico de cada sujeto fué de 59.9 (± 5.1) para el LES y de 62.7 (± 6.8) para AR, siendo no significativa la diferencia entre grupos ($U=84.0$, $p=0.14$). Esta comparación garantiza, de alguna manera, la similitud de los grupos desde el punto de vista neuropsicológico.

Los parámetros de actividad de LES utilizados no estuvieron disponibles en el presente análisis para todos los pacientes. Los resultados se muestran en la tabla # 1 con las n correspondientes, así como los hallazgos del EEG y la TACC.

b) Psicopatología y Trastornos Psiquiátricos:

Un total de 11 (44%) de los pacientes con LES y 2 (20%) de los controles con AR cumplieron con criterios para algún diagnóstico psiquiátrico. La diferencia no es estadísticamente importante ($\text{Chi}^2=.03$, $\text{GL}=1$, $p=.84$).

En la tabla # 2 se muestran desglosados los trastornos psiquiátricos encontrados. Cabe resaltar que un 72.7% de los diagnósticos, correspondieron a alguna variedad de los trastornos por ansiedad.

En cuanto a la comparación de la escala de seguimiento de síntomas psiquiátricos, el SCL90, las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas: media LES 78.2(± 47.8 , $n=21$) y media AR 75.4(± 41.9 , $n=10$), ($U=85$, $p=1.0$). Las n son diferentes a la de la población total porque fué imposible obtener los valores para todos los casos.

c) Alteraciones Cognoscitivas:

Utilizando los criterios de Demburg y cols (7), de 2 o más subescalas alteradas, 10 (40%) pacientes con LES presentaron alteración cognoscitiva contra 2 (20%) de los controles. Aunque la proporción parece importante, no fué estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2=1.26$, $\text{GL}=1$, $p=.26$ Yates). Con el criterio más estricto de los mismos autores (40), de 3 o más subescalas alteradas, los resultados fuéron de 3 (12%) de casos con LES afectados y 1 (10%) de controles, la diferencia persiste sin ser significativa ($\text{Chi}^2=0.02$, $\text{GL}=1$, $p=.86$ Yates).

La comparación de los valores crudos de las subescalas de la batería neuropsicológica de Luria Nebraska, transformados a valores T en casos y controles se muestra en la figura # 1. Es claramente visible que no existen diferencias importantes entre los dos grupos.

En la figura # 2 se muestra la comparación de la proporción de sujetos que sobrepasaron su propio nivel crítico en cada una de las subescalas. Esto implica que dicha función estuvo alterada en el sujeto en cuestión. Como se puede apreciar, la única función diferente entre casos y controles fué la de procesos intelectuales ($\text{Chi}^2=4.57$, $\text{GL}=1$, $p=.03$ Yates).

El examen cognoscitivo breve (minimental state examination test), que es una prueba cognoscitiva de aplicación rápida, no

mostró diferencias entre casos (media 27.8 ± 1.7) y controles (media 28.8 ± 1.5) ($U=67.0$, $p= .11$).

d) Relación entre Parámetros de Actividad de LES con las Alteraciones Cognoscitivas y los Trastornos Psiquiátricos.

El contraste entre los pacientes con alteración cognoscitiva y los que no la tenían, definidos de acuerdo a Demburg y cols (7) en cuanto a los parámetros de actividad del LES, no arrojó diferencias estadísticamente significativas en los anticuerpos anti-DNA y en las fracciones de complemento C_3 y C_4 . Sin embargo, en el rubro de los anticuerpos anti-fosfolípido, el 100% de los casos con alteración cognoscitiva tuvo títulos positivos, contra 44.4% de los que no la tenían (Fisher $p=0.04$).

Al comparar la proporción de cada uno de los parámetros laboratoriales anormales de actividad de LES (anticuerpos Anti-DNA, anticuerpos Antifosfolípido y fracciones de complemento C_3 y C_4), entre los sujetos que habían alterado alguna de las subescalas de las funciones cognoscitivas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La misma comparación, pero entre los sujetos que presentaban algún diagnóstico psiquiátrico y los que nó, arrojó resultados igualmente negativos.

Las correlaciones entre la escala de actividad de LES, el SLAM y las subescalas de la batería de Luria Nebraska no fueron estadísticamente significativas, a pesar de que en 2 de ellas los valores fueron moderadamente buenos: en la función de ritmo ($r=-.48$) y en la función visual ($r=-.55$).

8.- DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación no corroboran los hallazgos previamente reportados en cuanto a la mayor prevalencia de alteraciones cognoscitivas en comparación con los controles. Cabe mencionar sin embargo, que la proporción encontrada de sujetos con alteración cognoscitiva (40%) es similar a la reportada por otros autores (40). Es probable que la falta de diferencias estadísticamente significativas en nuestro trabajo se debió al número reducido de sujetos control, y a la ausencia de un grupo control con sujetos sanos.

Un hallazgo interesante y no reportado previamente, es la afección hasta en un 60% de los casos con lupus de la función de procesos intelectuales. Esta función abarca las funciones más complejas del SN (43), y es lógico pensar que se pueden alterar primero, si es que en el LES existe una progresión en la afección al SNC. Este aspecto amerita un estudio más profundo con un seguimiento a largo plazo en el desempeño neuropsicológico de los pacientes con la enfermedad.

En cuanto a los diagnósticos psiquiátricos, los datos encontrados en este trabajo, son una primera aproximación a la prevalencia de trastornos psiquiátricos en LES de corta evolución. De alguna manera, responde inicialmente al planteamiento de Perry (25) sobre la necesidad de un estudio cuidadoso de dichos aspectos. El hecho de que los trastornos encontrados no tengan relación con los parámetros usuales de seguimiento de la enfermedad (anti DNA, complemento, SLAM) orienta a la posibilidad de la participación de factores psicosociales importantes, aunque ello se descarta la posible presencia de algún factor biológico desconocido en la génesis de dicha ansiedad en cualquiera de sus formas.

Un hallazgo altamente interesante es la relación entre alteración cognositiva y la seropositividad a anticuerpos anti-fosfolípido (100% de nuestra serie). En el estudio de Carbotte y cols (16) no se encontró dicha relación, pero en un estudio posterior, encontraron clara relación con anticuerpos anti-

neuronales (13). De persistir nuestro hallazgo en una serie mayor de pacientes, ello podría hablar de la posible participación de los anticuerpos anti-fosfolípido en la afección subclínica al SNC.

CONSIDERACIONES METODOLOGICAS

El primer sesgo del trabajo es el relacionado a la comparabilidad de los controles. A pesar del pareo en escolaridad y sexo, y de que el nivel crítico fué similar, la selección de controles con una patología crónica tiene posibles efectos, sobre todo en la comparación de los síntomas y trastornos psiquiátricos. El número reducido de controles hace bajar inevitablemente la potencia estadística del estudio.

7. BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Tan EM, Cohan AB, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
- 2.- Hughes G. Systemic Lupus Erythematosus. *Postgraduate Medical Journal* 1988;64:517-521.
- 3.- Steinberg, A. Lupus Eritematoso Sistémico. EN: Wyngaarden JB. *Cecil.Tratado de Medicina Interna*. Ed Interamericana. 17 ed.1987.pp 2154-2163.
- 4.- McCune, JW; Golbus, J. Neuropsychiatric Lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14(1):149-167.
- 5- Steinberg, AD; Gourley, MF; Klinman, DM et al. NIH conference. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Int Medicine* 1991;115(7):548-559.
- 6.- Bersnihan, B. CNS Lupus. *Clin Rheum Dis* 1982;8:188-195.
- 7.- Denburg, SD; Carbotte,RM; Demburg, JA. Cognoscitive impairment in Systemic Lupus Erythematosus: A Neuropsychological Study of Individual and Group deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987;9(4):323-339.

- 8.- Bluestein HG. Lupus Neuropsychiatric Manifestations. Memorias Congreso SINGAPUR.1990.
- 9.- Lampert, FW; Oldstone MBA. Host Immunoglobulin G and complement deposits in the choroid plexus during spontaneous immune complex disease. Science 1973;180:408.
- 10.- Bluestein, HG. Neuropsychiatric Disorders in Systemic Lupus. EN: Lahita RG (ed): Systemic Lupus Erythematosus. New York, John Wiley and Sons. 1987.
- 11.- Bresnihan, B; Oliver, M; Williams, B. An antineuronal antibody cross-reacting with erythrocytes and lymphocytes in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1979;22:313-320.
- 12.- Bluestein, HG; Williams, GW; Steinberg, A. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: Association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. Am J Med 1981;70:240-245.
- 13.- Demburg, JA; Carbotte, RM; Demburg SD. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. Neurology 1987;37:464-467.

- 14.- Bonfa, E; Golombek, SJ; Kaufman, LD. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. N Engl J Med 1987;317:265-271.
- 15.- Winfield, JB; Brunner, CM; Koffler, D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system disfunction. Arthritis Rheum 1978;21:289.
- 16.- Carbotte, RM; Demburg, SD; Demburg, JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. J Nerv Ment Dis 1986;174(6):357-364.
- 17.- Bentson, J; Reza, M; Winter, J; Wilson, G. Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. J Comput Assist Tomography 1978;2(1):16-23.
- 18.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. III edition revised. 1987.
- 19.- Golden, CJ; Hammeke, TA; Purisch, AD. A manual for the Luria Nebraska Neuropsychological Battery. Los Angeles, Western Psychological Services. 1980.
- 20.- Folstein, MF; Folstein, SE; McHugh, PR. Mini mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198.

- 21.- Derogatis, LR; Lipman, RS; Covi, L. SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale. Psychopharmacol Bull 1973;9:13-28.
- 22.- Robins, LN; Helser JE; Croughan J: National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: its history, characteristics and validity. Arch Gen Psychiatry 1981;38:381-389.
- 23.- Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. Medicine (Baltimore) 1976;55:323.
- 24.- Hanson VG, Horowitz M, Rosenbluth D, Spiera H, Puzkin S. Systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement show autoantibodies to a 50-kD neuronal membrane protein. J Exp Med 1992;176:565-573.
- 25.- Perry SW. Psychiatric aspects of systemic lupus erythematosus. EN: Lahita RG. Systemic Lupus Erythematosus. New York, John Wiley and Sons. 1987.
- 26.- Hall RCW, Stickney SK, Gardner ER. Psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. Psychosomatics 1981;22:215.

- 27.- Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE. Non-organic-non-psychotic psychopathology (NONPP) in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1982;11:182.
- 28.- Reus VI. Behavioral side effects of drugs. Primary care 1979;6:283.
- 29.- Cares RM, Weimberg F. The influence of cortisone on psychosis associated with lupus erythematosus. *Psychiatr Q* 1958;32:94.
30. Carpenter WT, Bunney WE. Behavioral effects of cortisol in man. *Semin Psychiatry* 1971;3:421.
31. Hall RCW, Popkin MK, Stickney SK, y col. Presentation of the steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1979;167:229.
32. Koffler S. The role of neuropsychological testing in systemic lupus erythematosus. EN: Lahita RG. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, John Wiley and Sons. 1987.
33. Lesak MD. *Neuropsychological assesment*. (2nd ed). New York. Oxford University. 1983
34. Feinstein AR. *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*. USA, W.B. Saunders Company. 1985.

35. Clinica Mayo. Exámen clínico neurológico. México DF, La Prensa Médica Mexicana. 1980.
36. Ginsburg KB, Wright EA, Larson MG, Fossel AH, Albert M, Schur P, Liang MH. A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:776.
37. Hanly Jg, Fisk JD, Sherwood G, Jones E, Jones JV, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:562.
38. Kutner KC, Busch HM, Mahmood T, Racis SP, Krey PR. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus (abstr). *Arthritis Rheum* 1988;31:R4.
39. Hay EM, Black D, Bernstein RM, Huddy A, Tomenson B, Holt FJL. Psychiatric disorders and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus (abstr). *Arthritis Rheum* 1990;33:S102.
40. Demburg SD; Carbotte RM, Demburg JA, Hamilton ON. Cognitive deficit in non-neuropsychiatric SLE. Poster presentations reproduction. American College of Rheumatology 56th Annual Scientific meeting. October 11-15, 1992. Atlanta. C251.

41. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

42. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:1107-1118.

43. Luria AR. *El cerebro en acción*. Ed trillas. 1982.

Tabla No 1
DESCRIPCION DE PARAMETROS DE ACTIVIDAD LUPICA
Y ESTUDIOS DE GABINETE

Variable	No (%)
ELECTROENCEFALOGRAMA	
n=17 (Normal)	13 (76.5%)
(Anormal)	4 (23.5%)
TOMOGRAFIA COMPUTADA	
n=16 (Normal)	14 (87.5%)
(Anormal)	2 (12.5%)
ANTICUERPOS ANTI-DNA	
n=18 (Positivos)	6 (33.3%)
(Negativos)	12 (66.7%)
C-3	
n=17 (Positivo)	1 (5.9%)
(Negativo)	16 (94.1%)
C-4	
n=17 (Positivo)	1 (5.9%)
(Negativo)	16 (94.1%)
ANTICUERPOS ANTI-FOSFOLIPIDO	
n=15 (Positivo)	10 (66.7%)
(Negativo)	5 (33.3%)

DIAGNOSTICOS PSIQUIATRICOS

TABLA No 2

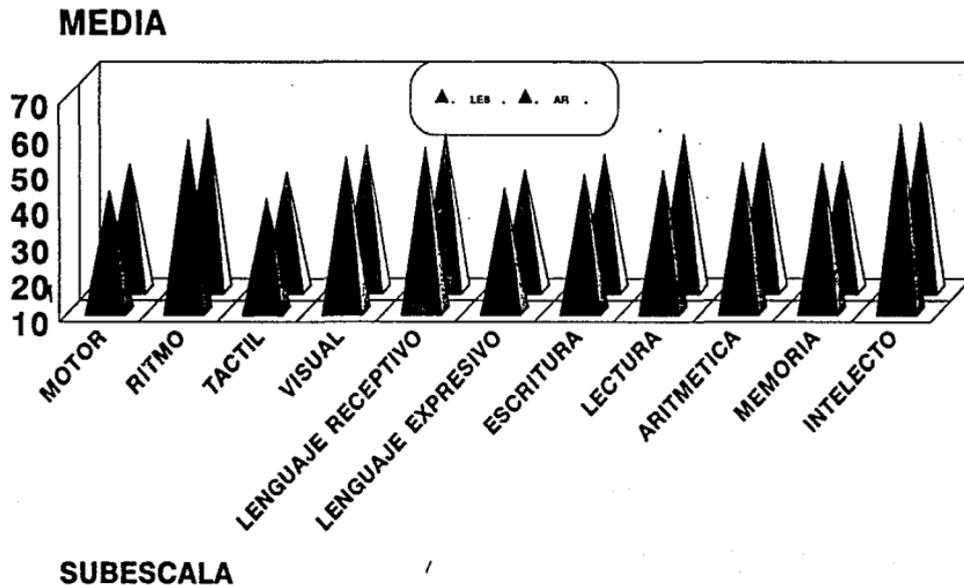
	LES (n=25) n (%)	AR (n=10) n (%)
Trastornos Afectivos	3 (12)	--
Depresión Mayor	2 (8)	
Distimia	1 (4)	
Trastornos por Ansiedad	5 (20)	2 (20)
T.Ansiedad Gral.	1 (4)	
T.Crisis de Pánico	1 (4)	
Fobia Simple	2 (8)	
T.Estrés Postraumático	1 (4)	
Trastornos de Adaptación	3 (12)	--
SIN DX	14 (56)	8 (80)
TOTAL	25 (100)	10 (100)

Chi 2= no significativa.

SUBESCALAS DE LA BATERIA LURIA NEBRASKA

Comparación de Valores T

FIGURA No 1



Nivel Critico: LES (59.9±5.1) AR (62.7±6.8)

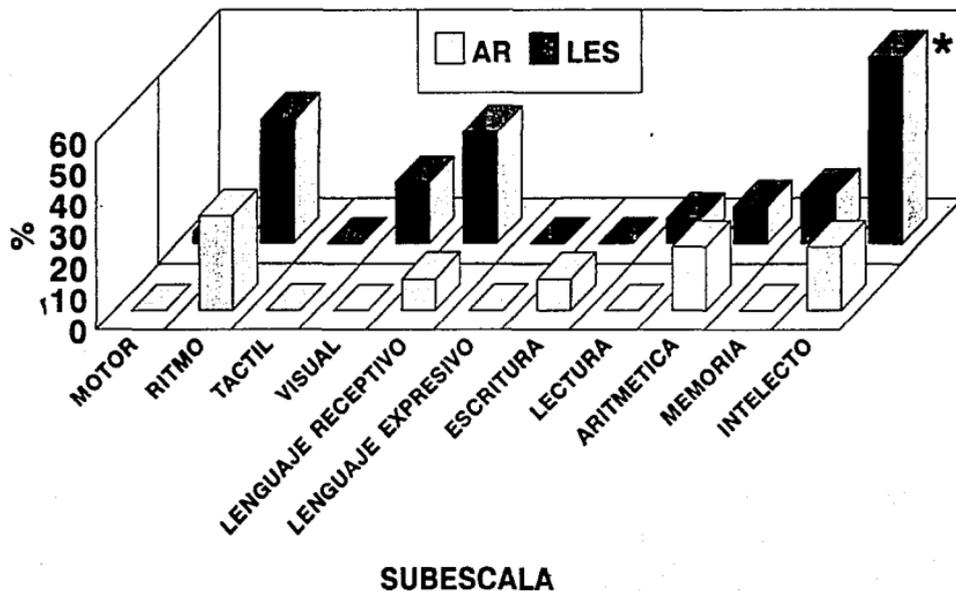
(t de student N.S.)

LES (n=25) AR (n=10)

BATERIA NEUROPSICOLOGICA DE LURIA NEBRASKA

Proporción de Sujetos con Subescalas Alteradas

FIGURA No 2



N.S. = no significativo

* $p < 0.05$ (Yates)

LES (n=25) AR (n=10)