

01921  
165



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGIA**

**EVALUACION NEUROPSICOLOGICA  
Y POLISOMNOGRAFICA EN PACIENTES  
CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**LICENCIADO EN PSICOLOGIA**

P R E S E N T A :

**JOSEFINA } MONTES ROJAS**

DIRECTOR DE TESIS: **DRA. MATILDE VALENCIA FLORES**

REVISOR: **DRA. FEGGY OSTROSKY SOLIS**



MEXICO, D.F.

Mayo, 2003

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

*Dedicó esta tesis con todo mi amor a las personas más importantes en mi vida:*

**MAMÁ, ELDA Y BETITO**

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

A los miembros del comité por sus comentarios en la revisión de este trabajo:

Dra. Matilde Valencia Flores  
Dra. Feggy Ostrosky- Solís  
Dra. Irma Yolanda Del Rio Portilla  
Dr. Jose Mendez Venegas  
Dr. Rafael Salin Pascual

A la Dr. Matilde Valencia Flores, por darme la oportunidad y la confianza de formar parte de su equipo de trabajo, pero sobre todo, por la orientación y el tiempo dedicado a este trabajo.

Muy en especial a la Dr. Feggy Ostrosky, por todo el tiempo, interés y conocimiento que apporto a este trabajo, también por permitirme tener el acercamiento y el acceso a su equipo y bases de trabajo, sin los cuales no se hubiera podido concretar esta tesis.

Al Dr. Guillermo Garcia Ramos, Jefe del departamento de Neurología y Psiquiatría del INCMNSZ por todo el apoyo y facilidades para el desarrollo de este trabajo y el desempeño de mis labores en el laboratorio de trastornos del dormir y en Neurofisiología.

Al Dr. Donato Alarcón Segovia, Ex director del INCMNSZ, estímulo, apoyo y facilidades para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Al Dr. Mario H. Cardiel, adscrito al departamento de Reumatología del INCMNSZ, por su invaluable colaboración en la valoración de los pacientes con LEG.

B

A los mejores amigos y compañeros del laboratorio de Trastornos del Dormir:

Ale, Mary Vicky, Montse, Erica, Lydia, Rosa,  
Jorge, Miguel, Carlitos, Oscar, Cesar y Marcos.

Muchas gracias... por el agradable trabajo de equipo, por el esfuerzo tan grande que significa cada noche de desvelo, por la molestia de los electrodos extras, pero sobre todo por los bellos y divertidos momentos.

ELDA, no tengo palabras con las cuales demostrarte todo mi cariño, admiración y agradecimiento por ser mi mejor amiga, confidente y hermana.

BETITO, gracias por ser mi hermanito y mi apoyo en cada momento de mi vida.

Mi agradecimiento y admiración a Ale Castaño, por tú invaluable amistad, por todas las enseñanzas, por esas agradables charlas mientras calificábamos y por apoyarme siempre y en todo momento.

Mary, gracias por tú amistad, apoyo y por trasmitirme un poquito del cariño y entrega que le dedicas a la Neuropsicología.

Gracias a mi mejor amigo, Jorge Sumano por todos los momentos compartidos, por el apoyo, las coincidencias, los enojos, las diferencias, y por tu presencia a lo largo de estos años de amistad.

Al Dr. Martín Talavera, gracias por la linda amistad, por tener siempre las palabras correctas en cada momento, las cuales me han ayudado a mantener los pies sobre la tierra y a dejar la imaginación en el aire.

Vicki y Montse, mil gracias por su amistad, por todas sus enseñanzas y por ayudarme siempre y que lo he necesitado.

C

Muchas gracias a las Neuropsicólogas: Sandra Juárez y Lidia Gómez por su amistad, entusiasmo y por todo el apoyo en la realización de este trabajo, sin los cuales creo que no hubiera podido concluir esta tesis.

Al Ingeniero Alberto Martinel por el tiempo y los comentarios realizados en la revisión de la redacción y ortografía de este trabajo.

A Imelda, Rosel, Claudia y Jorge, por ser mis mejores amigas en la facultad, por compartir conmigo aficiones, cosas buenas y malas que van más allá del ámbito académico, y por que, ahora que tenemos caminos distintos, hay algo más fuerte que las distancias o el tiempo que aun nos une.....nuestra amistad.

Al Dr. Joel Padilla, al Dr. Raineiro Bush y al Dr. Francisco Téllez por la amistad, paciencia y apoyo que siempre recibí de ustedes.

Agradezco especialmente a LOS PACIENTES CON LEG, por que a pesar de padecer esta enfermedad, todavía tienen mucho valor y corazón para colaborar en las investigaciones y así poder ayudar a más personas que la padecen.

Agradezco el apoyo recibido por parte del proyecto 34937-H, titulado "Trastornos del dormir y nivel de fatiga en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado" aprobado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Al Programa de Becas para Tesis de Licenciatura en Proyectos de Investigación (PROBETEL), por la beca de seis meses que me fue otorgada en el segundo periodo del año 2001.

D

## ÍNDICE

Índice de Tablas y Figuras.....	I
Lista de abreviaturas .....	II
Resumen .....	III
<b>I. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES .....</b>	<b>1</b>
<b>1. LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.</b>	
1.1 Definición .....	1
1.2 Etiología y Patogenia .....	1
1.3 Diagnóstico .....	5
1.4 Actividad de la enfermedad de LEG .....	6
1.5 Manifestaciones (signos y síntomas) .....	7
<b>2. ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN LEG</b>	
2.1 Prevalencia .....	11
2.2 Implicaciones de la actividad de LEG en las funciones cognoscitivas .....	12
2.3 Implicaciones del tratamiento con corticoesteroides en las funciones cognoscitivas .....	13
2.4 Influencia de la depresión en las funciones cognoscitivas en LEG ..	14
2.5 Funciones cognoscitivas alteradas en LEG .....	16
2.6 Evaluación neuropsicológica .....	17
<b>3. PATRÓN DE SUEÑO EN PACIENTES LEG .....</b>	<b>19</b>
<b>4. SUEÑO Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS .....</b>	<b>21</b>
4.1 Funciones cognoscitivas y somnolencia excesiva diurna .....	22
4.2 Funciones cognoscitiva y síndrome de apnea e Hipopnea del sueño .....	23
<b>II. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA .....</b>	<b>26</b>
<b>III. OBJETIVOS .....</b>	
3.1 Objetivo general .....	28
3.1.1 Objetivos particulares .....	28
<b>IV. HIPOTESIS .....</b>	
4.1 Hipótesis de trabajo .....	29
4.2 Hipótesis estadística .....	30

E

<b>V. MÉTODO</b>	
5.1 Variables .....	32
5.2 Definición conceptual .....	32
5.3 Definición operacional .....	35
5.4 Sujetos .....	40
5.5 Diseño .....	41
5.6 Aparatos, material e instrumentos .....	43
5.7 Procedimiento .....	44
5.8 Análisis estadístico .....	47
<b>VI. RESULTADOS</b> .....	48
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	60
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	69
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	71
<b>X. APÉNDICE</b> .....	78
1- Clasificación de LEG ( <i>American College of Rheumatology</i> ) .....	78
2- MEX-SLEDAI .....	80

F

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas pacientes LEG y sujetos control.....	40
Tabla 2. Organo o Sistema involucrado en la enfermedad de LEG .....	41
Tabla 3. Clasificación de pacientes con LEG de acuerdo al tamisaje de la prueba de NEUROPSI .....	48
Tabla 4. Comparación de funciones cognitivas entre el grupo LEG y el grupo Control .....	49
Tabla 5. Comparación de la prueba de atención de Wilkinson entre el grupo LEG y el grupo Control .....	52
Tabla 6. Comparación de la prueba Auditivo –Verbal de Rey entre el grupo LEG y el grupo Control .....	53
Tabla 7. Trastornos del Patrón de sueño en los pacientes LEG y Grupo Control con polisomnografía .....	54
Tabla 8. Clasificados de pacientes con LEG, de acuerdo a su rendimiento cognoscitivo y al trastorno del dormir .....	55
Tabla 9. Estructura y patrón de sueño del grupo LEG y el grupo Control .....	56
Tabla 10. Índices de Alteración en la respiración y saturación de oxígeno nocturna en el grupo control y el grupo LEG .....	57
Tabla 11. Número de pacientes LEG sin y con alteraciones cognitivas de acuerdo a los datos del MEX-SLEDAI y el índice terapéutico .....	58
Tabla 12. Clasificados de pacientes con LEG, de acuerdo a su rendimiento cognoscitivo y al nivel de depresión .....	59

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Fluidez Verbal Semántica .....	50
<b>Figura 2.</b> Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Fluidez Verbal Fonológica .....	50
<b>Figura 3.</b> Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Memoria, evocación espontanea .....	51
<b>Figura 4.</b> Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Semejanzas .....	51

H

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	Colegio Americano de Reumatología
AR	Artritis Reumatoide
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiografía
CO <sub>2</sub>	Bióxido de Carbono
ES	Eficiencia de sueño
IAR	Índice de Alteraciones en la Respiración (Apneas + Hipopneas)
IgG	Inmunoglobulina de alta afinidad
IgM	Inmunoglobulina de baja afinidad
IMPE	Índice de Movimientos Periódicos de las Extremidades
LEG	Lupus Eritematoso Generalizado
LMS	Latencias Múltiples a Sueño
LS	Latencia a sueño
MEX-SLEDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Generalizado adaptado a la población mexicana
MOR	Sueño de Movimientos Oculares Rápidos
NEUROPSI	Evaluación Neuropsicológica Breve en Español
NPLEG	Lupus Eritematoso Generalizado con afección Neuropsiquiátrica
RM	Resonancia Magnética
SaO <sub>2</sub>	Saturación de Oxígeno en sangre
SAHOS	Síndrome de Apnea e hipopnea Obstructiva de Sueño
SED	Somnolencia Excesiva Diurna
SNC	Sistema Nervioso Central
TTC	Tiempo Total en Cama
TTS	Tiempo Total de Sueño

## RESUMEN

El *Lupus Eritematoso Generalizado* (LEG) es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por presentar diferentes anormalidades del sistema inmunológico que producen daño a los tejidos. La enfermedad puede afectar cualquier sistema u órgano del cuerpo, entre los más afectados se encuentra el Sistema Nervioso Central (SNC) por lo que las funciones cognitivas parecen ser una de las principales manifestaciones del LEG. Recientemente se ha encontrado que los pacientes con LEG presentan alteraciones del sueño tales como; alteraciones en el patrón de sueño; trastornos en la respiración; y trastornos del movimiento. El objetivo del presente trabajo es determinar las alteraciones cognitivas y las alteraciones en el patrón de sueño de los pacientes LEG, así como evaluar si existe alguna relación entre estos dos factores. **Método:** Se estudio una muestra total de 84 sujetos a través de un muestreo *no probabilístico* o de conveniencia y se estudiaron 42 mujeres diagnosticadas con LEG de la consulta de Reumatología del INCMNSZ con una edad promedio de  $39.5 \pm 11.8$  años y escolaridad  $11.1 \pm 4.1$  años y a 42 mujeres sanas pareadas en edad y escolaridad. Las mujeres se estudiaron durante dos noches consecutivas bajo técnicas estándares de *polisomnografía* (PSNG) y después de la segunda noche se les realizaron la prueba de *Latencias Múltiples a Sueño* (LMS), la *valoración neuropsicológica* a través de la *evaluación neuropsicológica Breve en Español* (NEUROPSI), la *prueba de atención de Wilkinson* y la *prueba Auditivo-Verbal de Rey*. La actividad de la enfermedad de LEG fue valorada mediante el MEX-SLEDAI y el índice terapéutico de corticosteroides se cuantificó de acuerdo a la dosificación del paciente un año antes del estudio. **Resultados:** se encontró que el 38% de pacientes LEG presentron alteraciones cognitivas en las funciones de fluidez verbal.

H

evocación y semejanzas, que sugieren un daño a nivel cortical, afectando principalmente áreas frontales y temporales.

En cuanto a las variables *polisomnográficas* el 83% de las mujeres con LEG presentaron trastornos relacionados con: alteraciones en la respiración a causa del síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño, desaturación nocturna, movimientos periódicos de las extremidades e insomnio. Los factores que se asociaron a las alteraciones cognitivas fueron desaturación nocturna y fragmentación del sueño. Las alteraciones cognitivas no fueron explicadas por su asociación o por la ingesta de corticoesteroides, con el periodo de actividad de la enfermedad o bien por el nivel de depresión. **Conclusiones:** La fragmentación del sueño y la desaturación nocturna tienen un papel importante en la patogenia de las alteraciones cognitivas en los pacientes con LEG.

K

## **1- LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

### **1.1 DEFINICION**

El LEG es una enfermedad inflamatoria crónica, con manifestaciones clínicas y de laboratorio diversos, con un curso impredecible de periodos alternantes entre remisión y exacerbación de la enfermedad que afectan a diversos órganos, aparatos y sistemas. Las personas que padecen esta enfermedad se caracterizan por presentar diferentes anormalidades del sistema inmunológico; particularmente en la producción de complejos antígeno-anticuerpo, los cuales participan en el daño de tejidos (Schur, 1996).

Se estima que el LEG es una enfermedad que afecta aproximadamente a una de cada dos mil personas de la población en general. Es un padecimiento con predominio en mujeres jóvenes. La proporción está dada por un hombre de cada nueve mujeres. Se ha hecho una clasificación de LEG considerando la edad de inicio de la enfermedad. En los adultos, la edad promedio de inicio oscila entre los veinte y los cuarenta años, pero también se suele presentar en pacientes menores de 16 años, a este tipo de LEG se le denomina como LEG infantil, y su comportamiento, generalmente, es grave. Es una enfermedad que afecta a todas las razas, siendo más frecuente y más grave en la raza negra (Cons-Molina, 1997).

### **1.2 ETIOLOGIA Y PATOGENIA**

La etiopatogenia del LEG es sumamente compleja y aún no se han determinado de manera precisa los factores que se encuentran involucrados. Sin embargo, los avances del conocimiento muestran evidencias de los factores inmunológicos, genéticos, hormonales y ambientales.

Las características inmunológicas principales que se han encontrado en pacientes con LEG son:

- Título alto de anticuerpos antinucleares (patrón difuso o delineado por inmunofluorescencia).
- Anticuerpos anti-ADN de una o de doble tira y anti-Sm.
- Niveles deprimidos de complemento en el suero.
- Depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal glomerular y en la unión dermoepidérmica.
- Otros anticuerpos numerosos.

Muchas de las enfermedades reumatológicas, como en el caso del LEG, son de naturaleza autoinmune. Los componentes principales son los autoanticuerpos o también llamados inmunoglobulinas que son las moléculas proteicas que portan actividad de anticuerpos, es decir, la propiedad de combinarse específicamente con el antígeno que provocó su formación, de las cuales, hay cinco clases en el humano, siendo designadas como: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Todos tenemos un número limitado de inmunoglobulinas generalmente del tipo IgM de baja afinidad que no es patógena y cuyo posible papel es la eliminación de restos celulares o la defensa contra agentes infecciosos, en cambio, los pacientes con LEG producen una gran cantidad de autoanticuerpos del tipo IgG de alta afinidad, patógenos y que pueden unirse con los receptores de células inflamatorias activando así el sistema del complemento, el cual, es un reactivo serológico complejo de nueve proteínas, que contribuyen de manera notoria a la inmunidad, la inflamación, la coagulación celular, la disolución de complejos inmunitarios y otros fenómenos inmunológicos. En los pacientes LEG esta producción excesiva de anticuerpos contra sus propios antígenos refleja una falla en el control del sistema inmunológico, que no distingue entre antígenos

propios y antígenos extraños, y es conocida como falla en la tolerancia inmunológica. La tolerancia inmunológica inicia cuando el organismo *aprende a reconocer* sus propios antígenos en la glándula del timo en las primeras etapas del desarrollo, que a través de un proceso de selección negativa, los linfocitos se reconocen y se unen a antígenos propios recibiendo una señal, la cual induce su propia destrucción mediante apoptosis o *suicidio programado*, activando enzimas capaces de fragmentar el ADN. Así, la selección negativa elimina la mayoría de los linfocitos con capacidad para reaccionar contra los antígenos propios, y establece la tolerancia inmunológica. Los linfocitos que se escapan de la selección negativa por no haber estado en contacto con antígenos propios conservan la capacidad de auto-reacción y son responsables de la producción normal de autoanticuerpos.

El resultado final de estas alteraciones inmunológicas es la formación de autoanticuerpos dirigidos contra una gran cantidad de autoantígenos, incluyendo ADN, factores de transcripción, ribonucleoproteínas celulares, antígenos citoplasmáticos y de membrana, células sanguíneas y fosfolípidos, los cuales pueden ser responsables del daño de las células y de los tejidos mediante dos mecanismos principales: 1) la unión directa entre anticuerpos y células favoreciendo su eliminación por el sistema mononuclear fagocítico del hígado, o su destrucción por activación del complemento, o por citotoxicidad de las células y; 2) la unión entre anticuerpos y antígenos circulantes para formar complejos inmunes que se depositan en tejidos que activan el complemento induciendo daño en algún órgano (Ramírez-Peredo, 1997).

En cuanto a los factores genéticos, estudios realizados con familiares y gemelos idénticos, sugieren predisposición de este tipo en el LEG, ya que se ha

encontrado que hasta un 12% de pacientes con LEG tienen un pariente de primer grado con la enfermedad y se presenta una mayor concordancia con los gemelos idénticos de hasta en un 60%.

Como ya se mencionó anteriormente el LEG afecta predominantemente a mujeres, y en diversos estudios se ha demostrado que en general, los estrógenos incrementan la producción de autoanticuerpos deprimiendo la inmunidad celular; y los andrógenos disminuyen la síntesis de autoanticuerpos. En experimentos de inducción de tolerancia inmunológica en ratones, se observó que el sexo es un factor importante, ya que fue posible inducir la tolerancia inmunológica en los machos pero no en las hembras, la principal diferencia se debió a las hormonas sexuales, ya que la castración de los machos no permitió la inducción de la tolerancia inmunológica acelerando el proceso de la enfermedad y en las hembras la administración de andrógenos indujo tolerancia inmunológica.

Los agentes infecciosos se han relacionado con el desarrollo de autoinmunidad por mecanismos diversos, estos pueden dar lugar a una falla en la tolerancia inmunológica o a un estímulo anormal de la respuesta inmune, por ejemplo la infección causada por el virus del herpes (Kahla, 1994). Además existen múltiples factores ambientales que pueden alterar la respuesta inmunológica y desarrollar la enfermedad, entre éstos cabe mencionar la luz ultravioleta (UV), los metales pesados como el mercurio, cadmio y oro; algunos alimentos como las semillas o germen de alfalfa; y fármacos que inducen la producción de anticuerpos antinucleares como la precainamida, hidralazina, clorpromazina, isoniazida y anticonvulsivantes (Ramírez, 1997).

### 1.3 DIAGNÓSTICO

El curso altamente variable entre exacerbación y remisión de la enfermedad de LEG ha imposibilitado la definición exacta de un cuadro clínico, sin embargo, se puede considerar una serie de síntomas y manifestaciones generales como la fatiga, fiebres muy altas, náuseas, cefalea, hematomas, pérdida del apetito, pérdida de peso o inflamación de las articulaciones las cuales pueden ser muy severas o persistentes (Schur, 1996).

En algunos casos las manifestaciones clínicas pueden originar sospecha de la enfermedad y posteriormente son confirmadas con hallazgos serológicos autoinmunes, en otros pacientes, los hallazgos de laboratorio afirman lo que no se manifiesta clínicamente, lo que dificulta aun más el diagnóstico. En 1971 la *American Rheumatism Association* (ARA) actualmente *American College of Rheumatology* (ACR), creó un comité de evaluación para desarrollar los criterios preliminares para la clasificación de la enfermedad de LEG, y en 1982 realizó una nueva revisión en la cual los criterios alcanzaron una sensibilidad y especificidad del 96%. Esta propuesta de clasificación de LEG se basa en once criterios que pretenden identificar pacientes en estudio clínico que presenten cuatro o más de los criterios señalados durante cualquier intervalo de observación. Su utilidad como criterios diagnósticos radica principalmente en poder diferenciar al LEG de una gran variedad de enfermedades autoinmunes como la Artritis Reumatoide, la Esclerodema, y la Dermatopolimiositis, entre otras (Apéndice 1).

#### 1.4 ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE LEG

En los pacientes con LEG no es suficiente el diagnóstico, puesto que éste padecimiento se caracteriza por la presencia de periodos de exacerbación de la enfermedad, los cuales se distinguen principalmente por dos aspectos generales: 1) la presencia de nuevos síntomas o signos del órgano involucrado y 2) el empeoramiento alrededor del órgano o sistema implicado (Lahita, 1987).

La definición cuantitativa está sustentada principalmente en parámetros basados en la prueba desarrollada y estandarizada en determinadas poblaciones principalmente en Estados Unidos y Canadá; debido a que estos parámetros no pueden ser considerados como universales, Guzmán y cols. (1992), propusieron una escala que permite determinar la actividad de la enfermedad y el grado de severidad en la población mexicana. La escala recibe el nombre de MEX – SLEDAI (Apéndice 2). Esta escala se obtuvo modificando y simplificando las 37 variables del original *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), desarrollado en la Universidad de Toronto. En esta validación participaron tres grupos de científicos mexicanos especialistas en Reumatología, los cuales, seleccionaron las diez variables más significativas que reflejan la actividad de la enfermedad, comparándose la confiabilidad, la validez y la sensibilidad contra los criterios de actividad de las siguientes tres pruebas: *Lupus Activity Criteria Count* (LACC), *Disease Activity in a Visual Analog Scale* (VAS), el (SLEDAI), y el (MEX-SLEDAI), obteniéndose correlaciones estadísticamente significativas que establecieron al MEX-SLEDAI como un instrumento válido para determinar el periodo de actividad de la enfermedad de LEG en la población mexicana.

## 1.5 MANIFESTACIONES (SIGNOS Y SÍNTOMAS)

Las clasificaciones del cuadro clínico varían de acuerdo al órgano o sistema involucrado. En el desarrollo de la enfermedad, las manifestaciones específicas de cada órgano se presentan como se describe a continuación:

**Manifestaciones cutáneas:** dos terceras partes de los pacientes con LEG presentan fotosensibilidad, definida como precipitaciones en la piel relacionados con rayos ultravioleta del sol o la luz ultravioleta artificial de fotocopiadoras y lámparas de luz fluorescente. Las lesiones cutáneas características en el LEG son erupciones eritematosas que en algunos casos desaparecen o pueden ocasionar la formación de cicatrices, hipo o hiperpigmentación.

**Manifestaciones musculoesqueléticas:** dolores musculares o artralgias generalmente con duración de unos minutos y la artritis poco severa con rigidez matutina son las manifestaciones más comunes en el LEG. La artritis en el LEG se manifiesta como inflamaciones de los músculos y se caracterizan por ser frecuentes, migratorias, asimétricas, de duración de sólo unos días y con periodos de remisión. Se estima que más del 76% de los pacientes desarrollan artritis, sin embargo sólo el 10% desarrollará deformidades en las articulaciones (Cronin, 1988).

**Manifestaciones cardíacas:** se puede presentar en algunos casos, insuficiencia cardíaca, arritmias y elevación de isoenzimas miocárdicas de la creatincinasa como consecuencia de la miocarditis. La prevalencia de valvulopatías en pacientes con LEG se ha reportado del 18 al 74% dependiendo

de la técnica de diagnóstico y del tiempo de la enfermedad (Boumpas y cols. 1995).

**Manifestaciones pulmonares:** las manifestaciones más frecuentes son la pleuritis bilateral que puede estar acompañada de derrame pleural pequeño, moderado o masivo. La neumonitis lúpica se presenta en el 10% de los pacientes (Widemann y Matthay, 1989). Por su parte, la hipertensión arterial pulmonar se desarrolla en el 25% de los pacientes con un mal pronóstico en la mayoría de los casos (Asherson y Oakley, 1986).

**Manifestaciones renales:** el riñón es uno de los órganos más afectados en el LEG, aproximadamente en el 75% de los pacientes se presentan cambios clínicos evidenciados por biopsias renales o pruebas de función renal. (Globus 1994). La nefritis intersticial se presenta en el 50% de los pacientes.

**Manifestaciones del sistema nervioso:** las manifestaciones neurológicas en pacientes con LEG han sido reconocidas desde hace más de un siglo, inicialmente con Kaposi, en 1875 que describió al estupor y al coma como manifestaciones terminales de la enfermedad y posteriormente se han descritos múltiples síntomas. Cuando se habla de manifestaciones neurológicas en los pacientes LEG, es importante distinguir si la sintomatología es el resultado del proceso inflamatorio de la actividad inmunológica sobre el SNC o si se trata de síntomas secundarios de la afección a otros órganos o sistemas. En estos pacientes es casi imposible que se observe una consistencia en los síntomas, signos o resultados de pruebas de laboratorios, por lo que ha resultado una tarea sumamente compleja realizar un listado de síntomas específicos para la

clasificación de LEG con afección a SNC. Así en 1999, el Colegio Americano de Reumatología (CAR) desarrolló y estandarizó un sistema de nomenclatura y síndromes neuropsiquiátricos (NPLEG) en pacientes con LEG, el cual fue desarrollado por un comité internacional multidisciplinario conformado por reumatólogos, neurólogos, psiquiatras, neuropsicólogos y hematólogos. Se definieron 19 síndromes observados en pacientes LEG con criterios diagnósticos, criterios de exclusión y métodos de evaluación. Los 19 síndromes se presentan en la tabla 1.

<b>SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LEG</b>	
<b>SISTEMA NERVIOS CENTRAL</b>	<b>SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningitis aséptica</li> <li>- Enfermedad cerebrovascular</li> <li>- Síndrome desmielinizante</li> <li>- Dolor de cabeza (migraña e hipertensión intracraneal benigna)</li> <li>- Trastorno del movimiento</li> <li>- Mielopatía</li> <li>- Crisis convulsivas</li> <li>- Estado confusional</li> <li>- Trastornos de la ansiedad</li> <li>- Disfunción cognoscitiva</li> <li>- Trastornos del estado de animo</li> <li>- Psicosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliradiculopatía desmielinizante inflamatoria (síndrome de <i>Guillian-Barré</i>).</li> <li>- Trastornos Autonómicos</li> <li>- Mononeuropatías</li> <li>- Miastenia Gravis</li> <li>- Neuropatía Craneal</li> <li>- Plexopatía</li> <li>- Polineuropatía</li> </ul>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Aunado a la clasificación del síndrome, el CAR recomienda en la evaluación del paciente con LEG estudios de laboratorio, técnicas de imagen y evaluación neuropsicológica.

Se ha mostrado que la severidad de las manifestaciones neurológicas son indicadores de la afección al SNC, aproximadamente entre el 50 % y 60% de los pacientes con LEG las presentan en algún momento durante el curso de la enfermedad, y únicamente en el 3% de los pacientes el SNC es el primer sistema afectado (Bluestein, 1987).

Actualmente, no se conoce la etiología específica de la afección al SNC, sin embargo, como hipótesis alternativa se plantea la importancia de los anticuerpos antineuronales, los cuales, se han encontrado hasta en el 75% de pacientes NPLEG, y este mismo anticuerpo medido en el líquido cefalorraquídeo presenta una buena correlación con las manifestaciones neurológicas. En un estudio publicado por Denburg y cols. (1992) reportaron que los cuerpos antineuronales y linfocitotóxicos tienen una relación positiva con las alteraciones cognitivas, pero no así con otras manifestaciones neurológicas.

## **2. ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN LEG**

### **2.1 PREVALENCIA**

Las alteraciones cognoscitivas conforman uno de los 19 síndromes neuropsiquiátricos en LEG y también es uno de los que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con LEG. El primer estudio publicado sobre las alteraciones cognoscitivas fue el realizado por Carbotte y cols. (1986) en el cual reportan una prevalencia del 66% de una muestra de 62 mujeres diagnosticadas con LEG. Entre los estudios de prevalencia más representativos se encuentran el desarrollado por Henly y cols. (1992) con una clasificación de grupos de pacientes LEG igual a la utilizada por Carbotte y cols. (1986) reportando una prevalencia del 21% de alteraciones cognoscitivas de una muestra de 70 pacientes con LEG. Este mismo grupo de investigadores en 1994 reportaron una prevalencia menor del 12% de pacientes con LEG con alteraciones cognoscitivas de una muestra de 59 pacientes, tras una segunda evaluación con la misma batería de pruebas doce meses después. Por su parte, Hay y cols. (1992), consideraron como criterio principal de alteraciones cognoscitivas solo aquellos pacientes que resultaran con alteraciones en dos o más de las pruebas evaluadas. Reportaron una prevalencia de 26% en una muestra de 62 con pacientes LEG. Recientemente Ainiala y col. (2001) utilizando la nomenclatura y clasificación de la ACR, en 46 pacientes en un rango de edad de 16-65 años, reportaron una prevalencia del 81% de alteraciones cognoscitivas en pacientes LEG.

Como se puede observar, se han reportado datos de alteraciones cognoscitivas en un rango muy amplio, del 12 al 81%, esta variabilidad podría estar determinada por diferencias en el método, técnicas o instrumentos empleados, por ejemplo: tipos de poblaciones estudiadas, clasificación y selección

de los pacientes, sus diferencias demográficas, las baterías de pruebas neuropsicológicas utilizadas, y sus estándares de calificación. Independientemente de la variabilidad de las prevalencias reportadas, no se puede descartar que las alteraciones cognoscitivas se encuentran presentes en un importante porcentaje de pacientes diagnosticadas con LEG.

Las alteraciones cognoscitivas en los pacientes con LEG se han relacionado principalmente a los períodos de actividad de la enfermedad por la exacerbación de la sintomatología, así como con la toxicidad de los tratamientos farmacológicos los cuales se basan principalmente en la ingesta de corticoesteroides.

## **2.2 IMPLICACIONES DE LA ACTIVIDAD DE LEG EN LAS FUNCIONES COGNOSCITIVAS**

El LEG es una enfermedad inespecífica que puede afectar cualquier sistema u órgano. En un principio se pensó que las alteraciones cognoscitivas que se presentan en esta enfermedad, estaban relacionadas con los períodos de actividad de la enfermedad y que las presentaban principalmente aquellos pacientes con afección al SNC, por lo que varios investigadores han enfocado sus esfuerzos para dilucidar tal relación. Por ejemplo: Carbotte y cols. (1994) evaluaron dos grupos de pacientes LEG, uno con afección al SNC y otro sin afección a SNC, los cuales, fueron divididos en pacientes LEG en períodos de remisión de la enfermedad y pacientes LEG con actividad de la enfermedad. Estos autores reportaron que tanto los pacientes con afección al SNC como los pacientes sin implicación del mismo, presentaron alteraciones cognoscitivas, y no

encontraron una relación significativa entre la actividad de la enfermedad y las alteraciones cognitivas, lo que les lleva a concluir que éstas se presentan independientemente del sistema u órgano involucrado y la actividad de la enfermedad. Recientemente, confirmando estos hallazgos, Kozora y cols. (1996) y Carlomagno y cols. (2000), no encontraron cambios clínicos importantes o alguna relación entre la función cognoscitiva y la actividad de la enfermedad en pacientes LEG evaluados a lo largo de un año. También, Gladman y cols. (2000) estudiaron a 58 pacientes con LEG en período de remisión de la enfermedad y a 47 sujetos sanos, encontrando que las alteraciones cognoscitivas están presentes en el 43% de los pacientes con LEG en remisión, en comparación con el 9% del grupo control de sujetos sanos.

### **2.3 IMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS PACIENTES LEG EN LAS FUNCIONES COGNOSCITIVAS**

Uno de los factores más controvertidos en relación a la evaluación neuropsicológica de pacientes con LEG son los efectos del tratamiento farmacológico, el cual es muy variado, desde los tratamientos benignos que requieren solamente de terapia de apoyo y de ningún medicamento, hasta el manejo farmacológico consistente en medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y agentes inmunosupresores. La experiencia clínica señala que con la aproximación terapéutica farmacológica se obtiene un buen control en la mayoría de los casos, no obstante, a largo plazo se asocia con una significativa toxicidad. A este respecto existen hallazgos controvertidos, por una parte, se relaciona la ingesta de corticoesteroides con alteraciones cognoscitivas inespecíficas (Wolkowitz y cols. 1990), alteraciones específicas en la

memoria por daño en el hipocampo (Keenan y cols. 1996) e incluso con demencia (Varney y cols. 1984) principalmente con dosis que varían de 5 a 80mg de Prednisona al día por periodos mayores a un año, sin embargo, estos estudios no se habian enfocado a los pacientes con LEG. Demburg y cols. (1994) reportaron que la ingesta en dosis altas de corticoesteroides en los pacientes LEG produce alteraciones en la cognición y en el estado de ánimo, pero estos resultados no se han vuelto a replicar en otros estudios.

Por otra parte, Hay y cols. (1992), Carbotte y cols. (1994), Kozora y cols. (1996) y Carlomagno y cols. (2000) reportan que en pacientes con LEG no hay evidencia de una relación directa entre el tratamiento con corticoesteroides y las alteraciones en la función cognoscitiva.

A pesar de que en la literatura del tema se manifiesta que en la utilización en dosis altas de corticoesteroides se presentan alteraciones cognoscitivas y que estos aumentos en las dosis se presenten principalmente en los periodos de actividad de la enfermedad, los resultados parecen indicar que no hay una relación significativa entre la ingesta de corticoesteroides y la presencia de alteraciones cognoscitivas en los pacientes con LEG.

#### **2.4 INFLUENCIA DE LA DEPRESIÓN EN LAS FUNCIONES COGNOSCITIVAS EN LEG.**

La depresión es común en los pacientes con LEG, la etiología de esta manifestación involucra al SNC o puede ser un sintoma secundario a la alteración psicológica y social del paciente con LEG (Harrison, 2002). Clínicamente un cuadro depresivo frecuentemente se manifiesta como un aparente compromiso global de funciones intelectuales principalmente de memoria, en la cual existe

dificultad para evocar los recuerdos almacenados, y se manifiesta por el impedimento para representar un hecho o encontrar la palabra precisa en el momento que se desea y también se observa disminución en la capacidad de atención y concentración con una mala fijación de los hechos de la vida cotidiana. El paciente depresivo por lo general posee un sentimiento de minusvalía, exagera notoriamente las fallas y dificultades que presenta y no intenta realizar las tareas que se propone (Ardila y Ostrosky, 1991).

No se ha observado una relación directa entre el grado de depresión y las alteraciones cognoscitivas en los pacientes LEG, pero si se ha encontrado relación entre los síntomas somáticos y el rendimiento en el aprendizaje (Kozora, 1996). Por su parte, Seguí y cols. (2000), en un estudio longitudinal en 20 pacientes LEG a lo largo de un año, se valoró la función cognoscitiva, el nivel de depresión y los cambios de la actividad de la enfermedad. No encontraron diferencias significativas en las funciones cognoscitivas, la depresión y tampoco se relacionaron con los periodos de actividad de la enfermedad.

En un estudio realizado por Monastero y cols. (2001) con una muestra de 75 mujeres con LEG, reporta alteraciones cognoscitivas en las funciones de lenguaje verbal, en la copia y en la evocación de la figura compleja de Rey. A través de un análisis multivariado propone a la depresión como un factor predictivo de cambios cognoscitivos.

No se puede negar que la depresión puede afectar y alterar el rendimiento cognoscitivo, sin embargo, en los pacientes con LEG, se han encontrado resultados contradictorios y no concluyentes.

## 2.5 FUNCIONES COGNOSCITIVAS ALTERADAS EN LEG

Demburg y cols. (1987) identificaron alteraciones cognoscitivas en las funciones de memoria visoespacial y fluidez verbal. Hanly y cols. (1992), reportó diferencias significativas del rendimiento cognoscitivo en pacientes diagnosticadas con LEG y grupos control de sujetos sanos, principalmente alteraciones en memoria que se presentaron hasta en el 87% de los pacientes con LEG, construcción verbal en el 53% y habilidades psicomotoras y atención en el 40%. A la memoria la clasificó en memoria reciente, global y evocada, encontrando alteraciones en el 87% de los pacientes en su desempeño de memoria evocada, un 60% en la memoria reciente y un 33% en memoria global. Estos mismos autores en un estudio longitudinal publicado en 1994, realizaron una primera valoración y 12 meses después una segunda evaluación con la misma batería; al realizar la comparación de los datos se comportaron de manera fluctuante, de tal forma que las alteraciones cognoscitivas disminuyeron casi el 50%, sin que esa variación se haya relacionado con cambios clínicos de la actividad de la enfermedad, clasificación del grupo o cambios en la dosis de corticoesteroides. En un estudio más reciente Kazora y cols (1996) reportan diferencias significativas en las áreas de atención en el 21% de los pacientes LEG en comparación con el 4% del grupos control, y la fluidez verbal alterada en el 33% de los pacientes con LEG en comparación con el 7% del grupo control. Carlomagno y cols. (2000), describen alteraciones en la fluidez verbal y memoria. Por su parte, Ainiñalá y cols. (2001) reportaron alteraciones cognoscitivas principalmente en las funciones de memoria objetiva en el 43 % de los pacientes LEG y en las funciones de atención simple, proceso visoespacial y velocidad psicomotora en un 26% de los pacientes LEG

Resumiendo, las funciones cognitivas que se han reportado como alteradas con mayor porcentaje y persistencia en pacientes con LEG, son las funciones de memoria (principalmente evocación), fluidez verbal y atención. Así mismo, en menor porcentaje se han reportado también alteraciones en las funciones de memoria visoespacial y habilidades psicomotoras.

## **2.6 EVALUACIÓN NEUROPSICOLOGICA**

Además de las pruebas de imagen, una aproximación para el estudio de la integración funcional del SNC es la Neuropsicología. La función cognoscitiva es valorada principalmente a través de pruebas neuropsicológicas, las cuales, pueden aportar datos sobre la relación existente entre la función cerebral y la conducta basándose en el análisis sistemático de las alteraciones conductuales asociados a trastornos de la actividad cerebral provocadas por enfermedad, daño o modificaciones experimentales (Ardila y Ostrosky, 1991). Entre los principales objetivos de la evaluación neuropsicológica están: 1) evaluar la función cognitivo-conductual del paciente en el momento actual; 2) verificar la existencia de alteraciones cognitivas relacionados con daño cerebral y 3) determinar la magnitud relativa del daño (Crockett y cols, 1981).

Desde una perspectiva estadística se utiliza el concepto de cambios cognoscitivos "normal" o "anormal", los cuales son medidos a través de una adecuada comparación de cambios individuales de una población determinada y otra de referencia.

De acuerdo a los reportes en la literatura, las funciones cognitivas en los pacientes con LEG se pueden alterar por varios factores, entre los que se pueden mencionar: la actividad de la enfermedad, el efecto del medicamento, la depresión, eventos vasculares y la actividad inmunitaria; no obstante la variabilidad de los resultados obtenidos a lo largo de 12 años de investigación, no se ha establecido una relación causal con algún factor estudiado, lo cual nos lleva a ampliar el campo de investigación y a considerar otros factores de riesgo. Por ejemplo, recientemente se han encontrado en los pacientes con LEG evidencias de trastornos del dormir, algunos de los cuales pudieran repercutir en el rendimiento cognoscitivo durante la vigilia.

### **3- PATRON DE SUEÑO EN PACIENTES LEG**

En enfermedades autoinmunes, poco se ha estudiado sobre los trastornos del dormir. En pacientes con Artritis Reumatoide (AR) las quejas más frecuentes son la fragmentación de sueño, Apnea Obstructiva de Sueño (AOS) y Movimientos Periódicos de las Extremidades (MPE). Mahowald y cols. (1989) estudiando a pacientes con AR encontraron que la alteración de sueño más importante es la fragmentación, llegando a presentar hasta 265 despertares en un registro, por su parte, la prevalencia del síndrome de piernas inquietas en esta muestra fue del 30%.

Recientemente ha surgido la inquietud por estudiar los patrones de sueño en pacientes con LEG, en un estudio pionero realizado por Mckiley y cols. (1995), en el que se evaluaron a 48 mujeres con LEG y 27 mujeres sanas, encontrando que las pacientes con LEG reportaron más trastornos de sueño que el grupo control y presentaron una latencia a sueño alargada, sueño fragmentado y somnolencia diurna. Se encontró que las alteraciones en el inicio y continuidad del sueño reportadas por los pacientes con LEG tienen un efecto significativo sobre el nivel de vigilancia diurna.

No obstante una de las limitaciones metodológicas del estudio de Mckiley y cols. (1995) fue la evaluación de los trastornos del dormir a través del reporte subjetivo del paciente. Esta limitante fue superada en el primer estudio reportado en población mexicana por Valencia y cols. (1999) en el cual, se estudiaron objetivamente la presencia de trastornos del dormir en pacientes con LEG. En este estudio se valoraron catorce pacientes diagnosticadas con LEG y a once mujeres sanas a través de técnicas estándares de polisomnografía. Se

reportaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de LEG y el control en las variables de Índice de Alteraciones en la Respiración (IAR), valor mínimo de Saturación de Oxígeno (SaO<sub>2</sub>) durante el sueño e Índice de Movimientos Periódicos de las extremidades (MPE). Así mismo, se encontró que las pacientes con LEG presentaron mayor nivel de somnolencia diurna, la cual, se correlaciona significativamente con las variables que están relacionadas con la fragmentación del sueño, número de despertares y número de transiciones durante el sueño.

#### 4- SUEÑO Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS

Ya sea por causas intrínsecas o extrínsecas, los trastornos del sueño no se pueden disociar de la vigilia y la mayoría de ellos tiene consecuencias irrefutables sobre la conducta de la vigilia, que pueden ser desde leves hasta muy graves. Entre las consecuencias que una calidad inadecuada de sueño pueda tener sobre la vigilia están la somnolencia diurna, la ansiedad, la fatiga, y el deterioro de la capacidad de atender adecuadamente las demandas del ambiente (Corsi, 2000).

La función cognoscitiva se puede observar significativamente disminuida debido a la somnolencia diurna, la cual es un estado fisiológico que se presenta entre el sueño y la vigilia con disminución del nivel de vigilancia y propensión al sueño. El nivel de somnolencia diurna, está directamente relacionada con la cantidad y calidad de sueño nocturno (Neylan y Reynolds, 1991). Sin embargo, también se han investigado otros trastornos del dormir que contribuyen al déficit cognoscitivo.

Cuando existe patología cerebral (como en el caso de las demencias) se producen tanto trastornos del dormir como déficit cognoscitivo que pueden deberse en parte a la patología que altera la función cerebral y en parte al trastorno del sueño en sí mismo.

Se han descrito una serie de alteraciones neuropsicológicas en pacientes con trastornos del dormir, en particular en aquellos que cursan con Somnolencia Excesiva Diurna (SED) y Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS).

#### 4.1 FUNCION COGNOSCITIVA Y SOMNOLENCIA EXCESIVA DIURNA

La SED provoca alteraciones del nivel de vigilancia durante el día, se asocia con alteraciones neuropsicológicas y repercute seriamente en el grado de adaptación psicosocial de los pacientes, afectando su calidad de vida y aumentando el riesgo de accidentes.

Lo que caracteriza a un sujeto somnoliento, más que cualquier otra cosa, es la frecuencia con que cambia de un estado de vigilia a sueño, esta fluctuación será la resultante del interjuego entre la motivación y la presión incesante de una rápida transición. El contexto juega un papel primordial en el rendimiento, entonces, las variaciones en la cantidad, el tipo de estimulación y el significado que tenga para el sujeto modificaran de manera importante su rendimiento. Por ejemplo, la estimulación monótona o la situación que requiere una atención sostenida facilitará la habituación y con ello aumentará la presión para entrar a sueño por periodos cortos o *microsueños*, los cuales hacen que el cerebro realice lapsos o ausencias en la ejecución conductual. Así, se puede sugerir que a mayor somnolencia fisiológica, mayor dependencia del cerebro a la estimulación medioambiental y mayor vulnerabilidad a la monotonía (Valencia-Flores, 1998).

Se comparo la ejecución de estudiantes alertas y somnolientos utilizando la prueba de Aprendizaje Verbal Auditiva de Rey ( Rey, 1994 en Lezark, 1995) que consiste en el recuerdo de una lista de 15 palabras no relacionadas, de uso cotidiano en cinco ensayos y en un sexto ensayo se recuerdan palabras de una lista diferente, ya en el séptimo ensayo se evocan las palabras recordadas del primer listado y se ha reportado que los sujetos somnolientos pueden memorizar la misma cantidad de palabras que los sujetos alertas aunque cometiendo un

número mayor de errores, además, presentan inhibición pro activa en el recuerdo de una lista nueva de palabras, lo que indica interferencia con la adquisición de material novedoso. Es evidente que frente a la adquisición de información, un sujeto con somnolencia excesiva se encuentra en desventaja con respecto a un sujeto alerta (Valencia y cols. 1998).

#### **4.2 FUNCIÓN COGNOSCITIVA Y EL SÍNDROME DE APNEA E HIPOPNEA DE SUEÑO.**

Los pacientes con SAHOS muestran síntomas que tiene repercusión importante en el deterioro de la función cognoscitiva, ya que frecuentemente presentan problemas de concentración, atención y memoria, los cuales pueden convertirse en alteraciones cognoscitivas irreversibles, particularmente cuando el grado de hipoxemia es alto (Bédard y cols. 1993, Berry y cols. 1986, Yasavage y cols. 1985).

En la patogénesis de las alteraciones cognoscitivas asociadas al SAHOS parecen intervenir dos factores: la hipoxemia nocturna y la Somnolencia Excesiva Diurna, esta última debido a la fragmentación y privación del sueño que provocan las apneas. Para algunos autores la fragmentación del sueño y la somnolencia excesiva diurna juegan un papel de suma importancia en la génesis de las alteraciones cognoscitivas (Philip, Stoophs y Guilleminault, 1992), mientras que para otros, las alteraciones cognoscitivas se correlacionan principalmente con el grado de hipoxia (Findley y cols., 1986, Grant y cols., 1987., Greenberg y cols., 1987).

Bédard, Montplaisir, Malo y Richer (1991), refieren que cada uno de los factores etiológicos produce distintas alteraciones cognoscitivas: 1) la hipoxemia parece ser responsable de la disminución del rendimiento de las funciones ejecutivas, tales como planificación de la conducta y ejecución de las respuestas motoras (funciones mediadas por el Lóbulo Frontal), y 2) el deterioro de la vigilancia concomitante a la somnolencia excesiva diurna se asocia estrechamente con la disminución de la atención y de las capacidades *mnésicas*.

Greenberg y cols. (1987), compararon a 14 pacientes con SAHOS con 10 pacientes con Hipersomnolencia no asociada con alteraciones en la respiración y con 14 sujetos controles. No se encontró deterioro cognitivo en los pacientes con hipersomnolencia o en los sujetos control, mientras que los pacientes con SAHOS mostraron disminución estadísticamente significativa en la prueba neuropsicológica global, sugiriendo así, que la somnolencia diurna excesiva no es la que provoca alteración en la función cognoscitiva, sino las alteraciones en la respiración durante el sueño, es decir el Índice de Alteraciones en la Respiración o la desaturación de oxígeno nocturna.

Para tratar de diferenciar si las alteraciones cognoscitivas se deben más a la SED o a la Hipoxemia, Bédard y cols. (1993), en un estudio de seguimiento de tratamiento con Presión Positiva Continua en la vía Aérea (CPAP) encontró que el déficit cognoscitivo atribuido a la somnolencia excesiva diurna remite a corto plazo (de 3 a 6 meses) y que la mejoría progresa cuando se llevan de 12 a 14 meses de uso regular del CPAP, en cambio las alteraciones cognoscitivas atribuidas a la hipoxemia parece no revertirse a 6 meses de tratamiento con CPAP. Concluyendo que las alteraciones cognoscitivas residuales en los apneicos que utilizan CPAP

pueden deberse a una disfunción por hipoxia crónica previa, que pudo haber afectado al tallo cerebral ocasionando un deterioro irreversible.

A la fecha los estudios realizados en pacientes con LEG que se han enfocado a investigar las alteraciones cognoscitivas, no han podido establecer los factores determinantes de estas alteraciones. Recientemente se han comenzado a desarrollar estudios sobre alteraciones del sueño que pudieran explicar parte de las alteraciones cognoscitivas en los pacientes con LEG. Es por esto, que el objetivo del presente estudio fue evaluar neuropsicológicamente y polisomnográficamente una muestra de pacientes diagnosticadas con LEG comparándolo contra un grupo control de mujeres sanas, para determinar diferencias en alteraciones cognoscitivas y alteraciones en el patrón de sueño, así como evaluar si existe alguna relación entre estos dos factores.

### III JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LEG es una enfermedad auto inmune de manifestaciones clínicas diversas que afecta distintos órganos y sistemas de manera inespecífica que se desarrolla en periodos de remisión y exacerbación. Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres jóvenes entre los 20 y 40 años. Uno de los sistemas que más repercusiones tiene en la integridad física, mental y social es el SNC. Las alteraciones cognitivas han sido clasificadas de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (ACR) como uno de los 19 síndromes neuropsiquiátricos que implica daño a nivel de SNC en pacientes LEG. Desde que Carbotte y cols. (1986) reportaron por primera vez una prevalencia del 66% de alteraciones cognitivas en pacientes LEG, se han generado investigaciones que arrojan datos de prevalencia que oscilan entre el 12% y el 81%. Se han encontrado alteraciones en funciones como: atención, memoria, fluidez verbal, habilidades psicomotoras y construcción visual. A la fecha no existen estudios en la población mexicana que permitan determinar tanto la prevalencia de alteraciones cognitivas como los factores que las determinan.

Las alteraciones cognitivas en LEG no han podido ser relacionadas con el periodo de actividad de la enfermedad, a pesar de que en los reportes subjetivos los pacientes refieren que en este periodo de la enfermedad es cuando se ve más alterado su rendimiento general, tampoco se ha podido establecer su relación con la toxicidad que produce la ingesta de corticoesteroides, o con el grado de depresión de los pacientes LEG, por lo que otros factores deben de considerarse ya sean concomitantes o secundarios a la enfermedad. Dichos factores pueden influir en el rendimiento cognoscitivo en los pacientes con LEG, por ejemplo, alteraciones en el patrón de sueño que conlleven a un deterioro en el

rendimiento cognoscitivo durante el periodo de vigilia. Valencia y cols. (1999), reportaron de manera objetiva la presencia de alteraciones en la respiración, alteraciones de movimiento de las extremidades y somnolencia diurna en pacientes con LEG. Estas alteraciones de acuerdo a Bédard y cols. (1991), pudieran asociarse diferencialmente con alteraciones específicas en las funciones cognoscitivas.

El hecho de que el LEG es una enfermedad compleja y heterogénea con baja prevalencia en la población ha limitado su estudio sobre todo en nuestro país, por lo cual, la falta de información sobre todas las implicaciones de esta enfermedad ha generado que los pacientes con LEG no sean diagnosticados integralmente para poder recibir el tratamiento más adecuado que les permita mejorar su rendimiento y calidad de vida.

El objetivo del presente trabajo fue determinar las alteraciones en las funciones cognoscitivas en el paciente con LEG, así como los trastornos del sueño y la relación entre los mismos.

### **III- OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General.**

El objetivo del presente estudio fue evaluar neuropsicológicamente y polisomnográficamente una muestra de pacientes diagnosticadas con Lupus Eritematoso Generalizado comparándolo contra un grupo control de mujeres sanas para determinar diferencias en alteraciones cognoscitivas y alteraciones en el patrón de sueño.

#### **3.1.1 Objetivos Particulares:**

- 1- Determinar la prevalencia de alteraciones cognoscitivas en una muestra de pacientes LEG del INCMNSZ.
- 2- Determinar la prevalencia de alteraciones en el patrón de sueño en una muestra de pacientes LEG del INCMNSZ.
- 3- Determinar la relación entre las funciones cognoscitivas y las variables polisomnográficas de movimientos periódicos de las extremidades inferiores, fragmentación del sueño, variables respiratorias y estructura del sueño en pacientes con LEG.
- 4- Valorar si la actividad de la enfermedad, la ingesta de corticoesteroides y/o el nivel de depresión son factores determinantes en las alteraciones cognoscitivas.

## IV. HIPÓTESIS

### 4.1 Hipótesis de Trabajo:

- Existen alteraciones cognoscitivas en las pacientes diagnosticadas con LEG en comparación con el grupo control de mujeres sanas.
- Existen alteraciones en el patrón de sueño en las pacientes diagnosticadas con LEG en comparación con un grupo control de mujeres sanas.
- Las funciones cognoscitivas se relacionan con las variables del patrón de sueño de movimientos periódicos de las extremidades inferiores, fragmentación del sueño, variables respiratorias y estructura del sueño en pacientes con LEG.
- La actividad de la enfermedad de LEG, la ingesta de corticoesteroides y/o el nivel de depresión no son factores determinantes de alteraciones cognitivas en pacientes con LEG.

#### 4.2 Hipótesis Estadísticas:

##### ALTERNAS

H1. Existen diferencias estadísticamente significativas en las funciones cognitivas entre el grupo de pacientes LEG y el grupo control de sujetos sanos.

H1. Existen diferencias estadísticamente significativas en las variables del patrón de sueño entre el grupo de pacientes LEG y el grupo control de sujetos sanos.

H1. Existen correlaciones estadísticamente significativas en las funciones cognitivas y las variables del patrón de sueño de movimientos periódicos de las extremidades inferiores, fragmentación del sueño, variables respiratorias y estructura del sueño en pacientes con LEG.

H1 Existen correlaciones estadísticamente significativas del puntaje del MEXSLEDAI, el índice terapéutico de corticosteroides y el nivel de depresión de acuerdo al Inventario de depresión Beck con las funciones cognitivas en pacientes con LEG.

## NULAS

H0. No existen diferencias estadísticamente significativas en las funciones cognitivas entre el grupo de pacientes LEG y el grupo control de sujetos sanos.

H0. No existen diferencias estadísticamente significativas en las variables del patrón de sueño entre el grupo de pacientes LEG y el grupo control de sujetos sanos.

H0. No existen correlaciones estadísticamente significativas en las funciones cognitivas y las variables del patrón de sueño de movimientos periódicos de las extremidades inferiores, fragmentación del sueño, variables respiratorias y estructura del sueño en pacientes con LEG.

H0. No existen correlaciones estadísticamente significativas del puntaje del MEXSLEDAI, el Índice terapéutico de corticoesteroides y el nivel de depresión de acuerdo al inventario de depresión de Beck, con las funciones cognitivas en pacientes con LEG.

## V. MÉTODO

### 5.1 VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE: - Enfermedad de Lupus Eritematoso Generalizado

VARIABLES DEPENDIENTES: - Funciones Cognoscitivas  
- Patrón de sueño

VARIABLES INTERVINIENTES: - Actividad de la enfermedad de LEG.  
- Ingesta de corticoesteroides.  
- Depresión.

### 5.2 DEFINICION CONCEPTUAL

**VARIABLE INDEPENDIENTE:** El **Lupus Eritematoso Generalizado** es una enfermedad inflamatoria crónica de diversas manifestaciones clínicas y de laboratorio, con un curso impredecible de periodos variables entre remisión y exacerbación que afecta a diversos órganos, aparatos y sistemas. Los pacientes con LEG se caracterizan por presentar diferentes anormalidades del sistema inmunológico, en particular la producción de complejos antígeno – anticuerpo que participa en el daño de tejidos (Schur, 1996).

### **VARIABLES DEPENDIENTES:**

**-Funciones Cognoscitivas:** La cognición es la suma de las funciones intelectuales que se integran del proceso de recepción de estimulación externa, procesamiento de esa información y expresión de las funciones cognoscitivas que pueden conceptualizarse o incluirse en diferentes categorías de las cuales cada una involucra varios procesos cognitivos complejos. En la valoración de las funciones cognoscitivas es importante incluir las funciones de: 1) Orientación: permite valorar el nivel de conciencia y estado general de activación. 2) Atención, es la habilidad para "orientarse hacia" un estímulo específico, en tanto, la concentración es "enfocarse sobre" , es decir, la capacidad para sostener o mantener la atención. En esta prueba se identifica la deficiencia en el nivel de conciencia o estado de activación y la capacidad para mantenerla por períodos prolongados. 3) La memoria, es el proceso que permite conservar la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido la acción de dicha señal (Sokolov, 1970), lo cual nos permite almacenar experiencias y percepciones para evocarlas posteriormente. 4) El lenguaje es una herramienta básica de comunicación humana. Las alteraciones de lenguaje se pueden presentar a consecuencia de lesiones focales causando diversos tipos de afasias (Ardila y Ostrosky-Solís, 1991) o por lesiones difusas. 5) Las habilidades visoespaciales se encuentran alteradas en lesiones parieto-occipital. 6) Funciones ejecutivas incluyen la capacidad de planear, secuenciar y organizar información, términos que se han utilizado para describir las habilidades cognoscitivas más complejas (Lezaek, 1995). En general los lóbulos frontales son los que están involucrados para la ejecución adecuada de estas conductas, y 7) Lectura, escritura y cálculo: la ejecución de estas tareas involucra la interacción de zonas lingüísticas y no lingüísticas, y la participación de áreas del hemisferio izquierdo y del hemisferio y del derecho, cada una contribuyendo con aspectos específicos.

**Variables del patrón de sueño:** el patrón de sueño se basa en la cantidad y calidad de sueño (alteraciones de movimiento y respiración) de acuerdo con la documentación mediante polisomnografía (Roth, Roehrs, Carskadon and Dement, 1989).

**VARIABLES INTERVIENTES:**

**Actividad de la enfermedad de LEG:** El período de actividad se define conceptualmente a través de dos aspectos generales: 1) la presencia de nuevos síntomas o signos del órgano involucrado y 2) el empeoramiento alrededor del órgano o sistema implicado (Lahita, 1987).

**-Ingesta de corticoesteroides:** Los corticoesteroides son agentes hormonales con propiedades inmunológicas. La administración de un corticoesteroide como prednisona o dexametasona reduce el tamaño y contenido linfóide de los ganglios linfáticos, que al ser ingeridos en forma continua aumentan el índice catabólico fraccional de la IgG, la principal clase de inmunoglobulina, reduciendo así la concentración efectiva de anticuerpos específicos. Es asociada a largo plazo con una significativa toxicidad en dosis que pueden variar de 5 a 80mg de Prednisona al día por períodos mayores a un año. Su ingesta se ha relacionado también con alteraciones cognoscitivas inespecíficas (Wolkowitz y cols. 1990), alteraciones específicas en la memoria por daño en el hipocampo (Keenan y cols. 1996) e incluso con demencia (Varney y cols. 1984). Pueden llegar a ocasionar en algunos casos efectos colaterales como: alteraciones en la conducta, debilidad muscular, infecciones, osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteonecrosis, incremento de peso, hipertricosis, facies cushingoide, etc.

- **Depresión:** La depresión en los humanos origina cambios orgánicos así como estados mentales internos. En la depresión la conducta de pérdida de placer involucra pérdida del interés en la alimentación y en el sexo, así como en otras actividades físicas y relaciones sociales placenteras. Los pacientes pueden perder peso, apartarse de la familia y amigos y experimentar cambios en los patrones de sueño y vigilia, aunados a dificultad para pensar, además de verbalizar sentimientos de "dolor mental", falta de valor personal y culpa, y tales sentimientos llegan a ocupar la mayor parte de sus horas de vigilia. En los casos graves y persistentes, la sensación de desesperanza puede llevarlos al suicidio (Collins, 1997).

### 5.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE: El Lupus Eritematoso Generalizado ( LEG ).**

El Diagnóstico de LEG fue realizado por un médico especialista en Reumatología con la evaluación clínica y estudios de laboratorio de acuerdo a los criterios de diagnóstico establecidos por el Colegio Americano de Reumatología revisados en 1982.

#### **VARIABLES DEPENDIENTES:**

##### **Funciones Cognoscitivas**

Las funciones cognoscitivas serán valoradas a través de la aplicación de la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI (Ostrosky-Solis y cols. 1999), la cual, es una prueba neuropsicológica de tamizaje que evalúa un amplio espectro de funciones cognoscitivas las cuales incluyen: orientación,

atención, memoria, lenguaje, funciones visoespaciales, funciones ejecutivas y motoras. La prueba fue validada y estandarizada en una población mexicana de 1678 sujetos normales entre 16 y 85 años. De acuerdo a la edad se dividió a la muestra en cuatro grupos: 16-30, 31-50, 51-65 y 66-85. Se dividió también en cuatro niveles educativos: 0 años de estudio, 1-4 años, 5-9 años y 10-20 años de estudio.

Se aplicó también, la Prueba de Adición Wilkinson (1986) en la cual, se evalúa la función de atención y concentración. La prueba consiste en la realización de la mayor cantidad de sumas en 10 minutos. En esta prueba se califica el número de operaciones realizadas, el número de operaciones correctas e incorrectas y se obtiene el porcentaje de precisión.

Además, la Escala Verbal-Auditiva y de Memoria de Rey (Rey, 1964, en Lezark, 1995). Se compone de una lista de 15 palabras no relacionadas, de uso cotidiano. Se lee la lista al sujeto y se le pide que al término de la lectura repita todas las palabras de la que se acuerde, esta lista se aplica en 5 ensayos. Posterior al quinto ensayo, se lee una segunda lista con palabras distintas a la primera en un solo ensayo y se le pide el recuerdo de dicha lista y finalmente ya sin la lectura se le pide que repita todas las palabras que recuerde de la primera lista. En esta prueba la calificación total para aprendizaje se obtiene de la suma de las palabras recordadas en los cinco ensayos formando una curva de aprendizaje. La memoria se evalúa con el número de palabras recordadas en el ensayo 6. Las palabras que se repitan varias veces o se cambien por otras, se consideran como errores.

### VARIABLES DEL PATRÓN DE SUEÑO

- Tiempo Total en Cama (TTC): fue contabilizado el tiempo desde el momento en que se apaga la luz, hasta que se le dan los buenos días al paciente.
- Tiempo Total de Sueño (TTS): se contabilizaron los minutos que el paciente permaneció en alguna etapa de sueño.
- Latencia a sueño (LS): son los minutos que transcurrieron desde que se apagaron las luces hasta la primera época de sueño del sujeto.
- Etapa de Sueño 1: es una etapa de transición, la cual se caracteriza por patrones encefalográficos (EEG) de ritmo theta de 4 a 7cps., se puede observar una mezcla de frecuencia (alfa-theta) y de voltaje muy bajo, se presentan también movimientos oculares lentos y ondas del vertex.
- Etapa de sueño 2: Presenta ritmo theta como base, se caracteriza por la presencia de complejos K y husos de sueño. Los husos de sueño son de frecuencia 12-14cps con una amplitud creciente y una duración mínima de 0.5 seg. Los complejos K son ondas bien definidas con un componente negativo inmediatamente seguido de un positivo con una duración mayor de 0.5 seg.
- Etapa de Sueño Delta (3+4): a esta etapa también se le conoce como sueño Delta o sueño profundo, y tiene un ritmo de 0.05 a 2cps.
- Etapa de sueño MOR: la etapa de sueño MOR está vinculada con las ensoñaciones y también se le puede denominar como sueño paradójico, debido a que el cerebro está muy activo. Los patrones encefalográficos (EEG) se caracterizan por presentar ritmos beta (15 a 20 cps) y alfa (8 a 12 cps). También se presenta, atonía muscular, brotes de episodios de movimientos oculares rápidos y cambios en el sistema nervioso autónomo

como frecuencias rápidas e irregulares en el consumo de oxígeno, el ritmo cardíaco y el flujo sanguíneo.

- Eficiencia de Sueño (ES): considerando al tiempo total como un 100%, se calculó el porcentaje de tiempo total de sueño.
- Número de despertares menores a 1 minuto (ND<1): se contabilizaron los despertares menores a un minuto durante el tiempo total de sueño.
- Número de despertares mayores a 1 minuto (ND>1): se contabilizaron los despertares mayores a un minuto durante el tiempo total de sueño.
- Número de Transiciones de uno a otro estadio de sueño (NT),
- El total de minutos y el porcentaje que el paciente paso en cada estadio de sueño. Fueron calculados considerando el tiempo total en cama.
- Tiempo de desaturación nocturna: se contabilizaron los minutos en que los registros de saturación de oxígeno en sangre se encontraron por debajo del 90%, del 80% y del 65%.
- Número desaturaciones: se contabilizó el número de veces en que los niveles de saturación descendieron abajo del 90% de hemoglobulina en sangre.
- Índice de Alteraciones en la Respiración: se contabilizó el número de apneas e hipopneas de sueño y se dividió entre el tiempo total de sueño de cada sujeto (se considera al número de apneas o hipopneas que se presentan en una hora de sueño).
- Índice de Movimientos Periódicos de las Extremidades: se contabilizó el número de movimientos de las piernas que no estuviesen relacionados a eventos respiratorios o a despertares. Se dividió entre el tiempo total de sueño.

## **VARIABLES INTERVINIENTES:**

### **Actividad de la enfermedad de LEG.**

Se consideró un puntaje mayor que 2 en la escala MEX-SLEDAI como actividad de LEG.

### **Ingesta de corticoesteroides.**

Se calculó el índice terapéutico de los pacientes con LEG mediante la siguiente ecuación: Índice Terapéutico es igual a la dosis de corticoesteroides por los días en que se ingirió el medicamento dividido entre los días del año.

### **Depresión.**

Se evaluó a través del Inventario de Depresión de Beck (Beck, 1988, estandarizado para población mexicana por Jurado y cols. 1998). Es una prueba de tamizaje, la cual comprende 21 categorías de síntomas o actitudes; cada una de ellas es una manifestación de depresión. Valores numéricos del 0 al 3 cuantifican esta posibilidad. Los reactivos se escogieron teniendo en cuenta su relación con el cuadro depresivo y no tienen ninguna significación etiológica. El inventario abarca como se sintió el paciente durante la última semana hasta el momento en que contesta los reactivos. Se consideró cuantitativamente la depresión de acuerdo al puntaje obtenido: No deprimido: < 9, Deprimido: >=9.

## 5.4 SUJETOS

Se evaluaron neuropsicológicamente y polisomnográficamente a 42 mujeres diagnosticadas con LEG, pacientes ambulatorias de la consulta de Reumatología del INCMNSZ diagnosticadas de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (1982), también se evaluaron neuropsicológicamente a 42 mujeres sanas pareadas por edad y escolaridad no relacionadas familiarmente con las pacientes LEG, de las cuales, solo 14 de estas mujeres sanas aceptaron ser evaluadas polisomnográficamente con una media de edad de ( $36.9 \pm 9.1$ ) y escolaridad ( $12.2 \pm 2.7$ ). En la tabla 1 se muestran las características demográficas de la muestra.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes LEG y sujetos control.

	n	EDAD (años) Med $\pm$ D.S	RANGO	ESCOLARIDAD (años) Med $\pm$ D.S	RANGO	DURACION ENFERMEDAD (años) Med $\pm$ D.S	RANGO
Grupo LEG	42	$39.5 \pm 11.8$	20 - 58	$11.1 \pm 4.1$	3 - 18	$10.4 \pm 8.1$	1 - 30
Grupo CONTROL	42	$38.8 \pm 11.3$	20 - 58	$10.76 \pm 4.1$	3 - 18	0	0 - 0

\* La duración de la enfermedad está cuantificada en años desde la fecha de diagnóstico.

En la tabla 2, se muestra la clasificación de los 42 pacientes con LEG que conforman nuestra muestra de acuerdo al órgano o sistema involucrado en la enfermedad.

**Tabla 2** Órgano o Sistema involucrado en la enfermedad en nuestra muestra de pacientes con LEG.

ORGANO O SISTEMA INVOLUCRADO EN EL LEG	FRECUENCIA n= 42
Musculoesquelético	10
Musculoesquelético y Cutáneo	14
Musculoesquelético y Renal	1
Musculoesquelético y Hematológico	1
Musculoesquelético, Renal y Hematológico	1
Musculoesquelético, Cutáneo y Hematológico	1
Cutáneo	3
Renal	4
Renal y cutáneo	1
Renal y Sistema Nervios Central	3
Hematológico	2

### 5.5 DISEÑO

Se aplicó un diseño transversal, descriptivo, correlacional, no experimental de casos y controles pareados por sexo, edad y escolaridad. El grupo de casos lo conformaron las pacientes con LEG y el grupo control de mujeres sanas.

#### Muestreo.

Se realizó un muestreo no probabilístico o de conveniencia y de sujetos voluntarios (Hernández y col, 1998), los sujetos que conformaron los grupos fueron aquellos sujetos que cubrieron los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio.

**Criterios de Inclusión.**

Grupo de pacientes con LEG

- 1- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado valorado por un especialista en Reumatología, de acuerdo a los criterios de clasificación y diagnóstico de la Asociación Reumatológica Americana (actualmente Colegio Americano de Reumatología) en 1982.
- 2- Sexo femenino.
- 3- Edad mínima de 17 años de edad.
- 4- Consentimiento informado para la participación en el estudio.

Grupo control.

- 1- Sujetos voluntarios sanos que no tengan diagnóstico de alguna enfermedad y que den su consentimiento para participar en el estudio.
- 2- Sexo femenino.
- 3- Contar con la edad de una de las pacientes con LEG y no tener una diferencia mayor o menor de 2 años.
- 4- Contar con la escolaridad de una de las pacientes con LEG y no tener diferencia mayor o menor de 2 años.
- 5- No referir sintomatología de trastornos del dormir.
- 6- No presentar ninguna enfermedad médica o estar bajo tratamiento farmacológico.

**Criterios de exclusión**

Grupo de pacientes con LEG

- 1- Agravamiento de la enfermedad de base al punto que los síntomas constituyan un peligro para el paciente.
- 2- No haber concluido adecuadamente el estudio.
- 3- Si la paciente se encuentra embarazada

- 4- Con medicación nocturna para ayudarse a dormir.
- 5- La decisión por parte del paciente de suspender el estudio.

Grupo control.

- 1- No concluir adecuadamente el estudio por parte del paciente.
- 2- Decisión por parte del paciente de suspender el estudio.

**5.6 APARATOS, MATERIAL E INSTRUMENTOS.**

\*Instrumentos Psicométricos de evaluación neuropsicológica:

- Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI)  
(Ostrosky-Solís y cols. 1999)
- La Escala Verbal-Auditiva y de Memoria de Rey (Rey, 1964)
- La Prueba de Adición de Wilkinson (Wilkinson, 1986).

\*Instrumento de evaluación de actividad de la enfermedad.

- Índice de actividad de la enfermedad validada para población mexicana  
MEX-SLEDAI. (Guzmán y cols. 1992).

\*Instrumento de evaluación de Depresión.

- Inventario de Depresión Beck (Beck, 1988 en Jurado, 1998).

\*Aparatos:

- Estación de Trabajo Nicolet-Ultrason de 32 canales
- Capnografo-Oximetro ( BCI-900)
- Cánula para medir CO<sub>2</sub> espirado
- Termistor para medir flujo nasal-oral
- Bandas piezoeléctricas para esfuerzo respiratorio

- Lámpara de luz infrarroja
- Cámara sonoamortiguada

**\*Material:**

- Electrodo de plata de superficie
- Pasta conductora
- Acetona y alcohol
- Gel Dermo-abrasivo
- Colodión

## 5.7 PROCEDIMIENTO

A las pacientes mujeres que acudieron a la consulta de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán diagnosticadas con la enfermedad de LEG y que completaron los criterios de inclusión se les solicitó su participación voluntaria en el estudio, y una vez obtenida la aceptación se les dio fecha para la realización del estudio polisomnográfico y la aplicación de las pruebas neuropsicológicas. Para determinar la actividad de la enfermedad se aplicó el MEX-SLEDAI (Guzmán y col, 1992) por el especialista en Reumatología.

El estudio polisomnográfico se realizó en la Clínica de Trastornos del Dormir del INCMNSZ, en una cámara sonoamortiguada con circuito cerrado de televisión. Los pacientes fueron citados a las 8 de la noche, se tomaron sus datos generales y se les aplicó un cuestionario nocturno para saber si durante el día que se realizó el estudio, ocurrió algo que pudiera afectar el sueño del paciente.

Posteriormente para registrar el EEG se colocaron doce electrodos en el cuero cabelludo de acuerdo al sistema 10-20, el cual se basa en dividir la distancia en sentido anteroposterior, entre los puntos de Inión y Nasion y en el sentido transversal la distancia entre las dos aurículas. Se utilizaron 8 canales en los que se registraron ambos hemisferios cerebrales mediante un montaje bipolar posterosagital F3-C3, C3-P3, P3-O1, T3-T5, F4-C4, C4-P4, P4-O2, T4-T6. El electro oculograma (EOG), se obtuvo del registro de electrodos colocados un centímetro por arriba y por abajo del canto exterior de los ojos; electromiograma (EMG) registrado en la superficie del mentón y en tibiales anteriores; electrocardiograma (ECG) con la derivación II, movimientos respiratorios en tórax y abdomen mediante bandas piezoeléctricas; flujo aéreo oro/nasal mediante un termistor de tres puntas; saturación de oxígeno en sangre ( $\text{SaO}_2$ ), medida por oximetría de pulso colocado en el lóbulo de la oreja y el Bióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) espirado mediante una cánula en narinas dirigida a un capnógrafo-oxímetro (marca BCI-900). Antes de ir a la cama, se aplicó el inventario de depresión de Beck (Beck, 1988 en Jurado,1998). El registro polisomnográfico comenzó a las 23:00 p.m., cuando se apagaban las luces. Los sujetos fueron monitoreados en una estación de trabajo Nicolet Ultrason a una velocidad de papel simulada de 10mm/s. El registro polisomnográfico terminó transcurridas ocho horas, por la mañana se aplicó un cuestionario diurno para saber que tan reparador fue el sueño del sujeto.

Después de la segunda noche de registro PSNG se realizó la prueba de Latencias Múltiples a Sueño (LMS) para valorar el nivel de somnolencia diurna (Carskadon, 1989). La prueba consistió en poner a los sujetos en condiciones adecuadas para dormir y este procedimiento se realizó 4 veces durante el día

iniciándose a las 10:00 a.m. con intervalos de 2 horas entre cada uno de ellos. Al terminar la primera LMS se realizó la evaluación Neuropsicológica que incluyó la Escala Verbal-Auditiva Memoria de Rey (Rey, 1964), la Prueba de Adición de Wilkinson (Wilkinson, 1986) y la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (Ostrosky-Solis y cols. 1999).

El análisis de los registros se realizó bajo criterios estándares establecidos por Rechtschaffen y Kales (1968) en periodos de 30 segundos, se calificaron manualmente los estadios de sueño, las activaciones, los eventos respiratorios y los movimientos periódicos de las extremidades de acuerdo al criterio de Coleman (1982) para obtener el Índice de MPE por hora de sueño.

Las variables del patrón de sueño que se tomaron en cuenta son: tiempo total en cama (TTC), tiempo total de sueño (TTS), latencia a sueño (LS), eficiencia de sueño (ES), número de despertares menores a 1 minuto ( $ND < 1$ ), número de despertares mayores a 1 minuto ( $ND > 1$ ), número de transiciones de uno a otro estado de sueño (NT), el total de minutos y el porcentaje que el paciente pasó en cada estadio de sueño.

Las variables respiratorias incluyeron: el número de eventos respiratorios anormales por hora de sueño (IAR), el número de desaturaciones durante todo el registro, los niveles mínimo, máximo y promedio de la Saturación de Oxígeno en sangre ( $SaO_2$ ), el número de desaturaciones y el tiempo de desaturación que el paciente pasa por debajo de 90%, 80% y 65% ( $SaO_2 < 90$ ,  $SaO_2 < 80$  y  $SaO_2 < 65$  respectivamente).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Se estableció el porcentaje de alteraciones cognoscitivas contabilizando el número de pacientes que de acuerdo a la prueba de tamizaje NEUROPSI (Ostrosky-Solis y cols. 1999), mostraron alteración en la función cognitiva.

Se aplicó un análisis comparativo por medio de la prueba *t de Student* de grupos independientes formado por el grupo de pacientes con LEG y el Grupo control de sujetos sanos para determinar diferencias en las subpruebas del NEUROPSI (Ostrosky-Solis y cols. 1999), la escala Verbal-Auditiva y de Memoria de Rey (Rey, 1964), la prueba de Adición de Wilkinson (Wilkinson 1986) y las variables polisomnográficas.

El porcentaje de alteraciones en las variables polisomnográficas se obtuvo contabilizando a los pacientes LEG y sujetos del grupo control de acuerdo al tipo de trastornos mostrados en las variables polisomniográficas y se calculó el porcentaje.

Se realizó la conversión a puntajes Z de los datos obtenidos en las subpruebas de NEUROPSI, utilizando como valores de referencia la media y desviación estándar de nuestra población de 42 sujetos sanos.

Se aplicó también una correlación de *Spearman* para encontrar las posibles relaciones entre las funciones cognoscitivas y las variables polisomnográficas. Esta misma prueba se utilizó para determinar la correlación del puntaje del MEXSLEDAI Guzmán y cols. (1992) el Índice terapéutico de corticoesteroides, y la depresión con las alteraciones cognoscitivas.

## VI RESULTADOS

De acuerdo a la prueba de tamizaje de NEUROPSI, los datos mostraron que el 38.1% (n=16) de los pacientes LEG presentaron alteraciones cognitivas. En la tabla 3 se muestran los rangos de severidad y el porcentaje de pacientes LEG con alteraciones cognitivas, observándose que el mayor porcentaje se encuentran en el rango de leve a moderado.

**Tabla 3.** Clasificación de pacientes con LEG de acuerdo al *tamizaje* de la prueba de NEUROPSI.

	GRUPO CONTROL		GRUPO LEG	
	n	%	n	%
<b>NORMAL</b>	42	100	26	61.9
<b>LEVE</b>	0	0	7	16.7
<b>MODERADO</b>	0	0	7	16.7
<b>SEVERO</b>	0	0	2	4.6
<b>TOTAL</b>	42	100%	42	100%

Se considero el rendimiento cognoscitivo global en la prueba de NEUROPSI para la clasificación del grado de severidad.

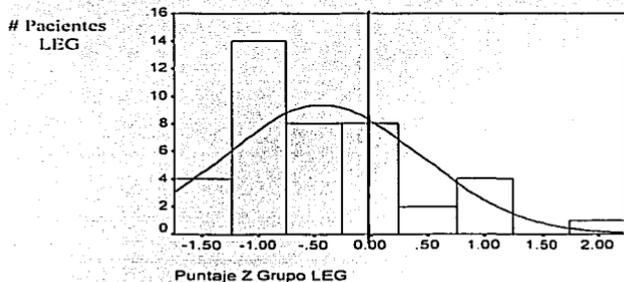
Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo LEG y el grupo control en las funciones cognitivas de memoria espontánea, fluidez verbal semántica, fluidez verbal fonológica y la subprueba de semejanzas. (véase tabla 4).

Tabla 4. Comparación de funciones cognitivas entre el grupo LEG y el grupo Control.

		Control N= 42	LEG N= 42	p
Orientación	Orientación tiempo	2.95 ± 0.21	2.98 ± 0.15	ns
	Orientación espacio	2.00 ± 0.00	1.97 ± 0.15	ns
	Orientación persona	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	ns
Atención y Concentración	Retención de dígitos	3.90 ± 1.16	3.66 ± 1.14	ns
	Detección Visual	14.03 ± 2.59	13.02 ± 2.70	ns
	20 menos 3	4.70 ± 0.57	4.6 ± 0.82	ns
Memoria	Copia Fig Semicompleja	11.32 ± 0.85	11.67 ± 1.02	ns
	Memoria verbal	4.90 ± 0.65	4.88 ± 0.70	ns
	Figura semicompleja	10.11 ± 1.72	9.88 ± 1.77	ns
Memoria Evocación	Espontánea aciertos	4.88 ± 1.19	3.97 ± 1.74	<b>0.0072</b>
	Categorías	4.97 ± 1.19	4.42 ± 1.56	ns
	Reconocimiento	5.61 ± 0.58	5.38 ± 0.79	ns
Lenguaje	Denominación	7.85 ± 0.41	7.88 ± 0.45	ns
	Repeticón	3.97 ± 0.04	3.92 ± 0.26	ns
	Compresión (Token)	5.78 ± 0.47	5.76 ± 0.57	ns
	Fluidez semántica	20.31 ± 5.20	17.95 ± 4.52	<b>0.0290</b>
	Fluidez fonológica	13.33 ± 4.59	10.11 ± 3.58	<b>0.0006</b>
Lecto- Escritura	Lectura	2.70 ± 0.68	2.41 ± 0.92	ns
	Dictado	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	ns
	Copiado	1.00 ± 0.00	0.95 ± 0.21	ns
Funciones Ejecutivas	Semejanzas	5.61 ± 0.58	4.54 ± 1.64	<b>0.0002</b>
	Cálculo	2.61 ± 0.70	2.61 ± 0.72	ns
	Secuenciación	0.90 ± 0.30	0.78 ± 0.41	ns
	Posición manos total	3.34 ± 0.93	3.11 ± 1.01	ns
	Movimientos alternos	1.80 ± 0.40	1.64 ± 0.53	ns
	Reacciones opuestas	1.85 ± 0.35	1.81 ± 0.45	ns
<b>PUNTAJE TOTAL</b>		<b>108.6 ± 8.2</b>	<b>104.3 ± 10.2</b>	<b>0.0356</b>

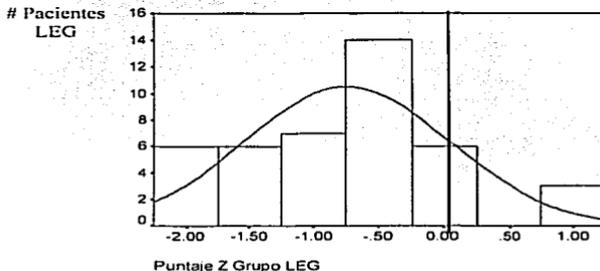
Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran las distribuciones de puntajes Z de las subescalas del NEUROPSI en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Las cuatro figuras muestran sesgo hacia la izquierda lo que nos indicaría un menor rendimiento de los pacientes con LEG.

**Figura 1** Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Fluides Verbal Semántica.

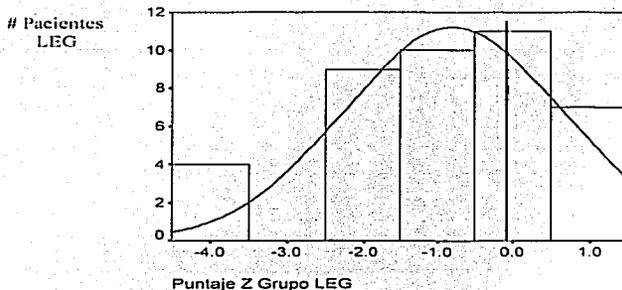


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**Grafica 2.** Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Fluides Verbal Fonológica.

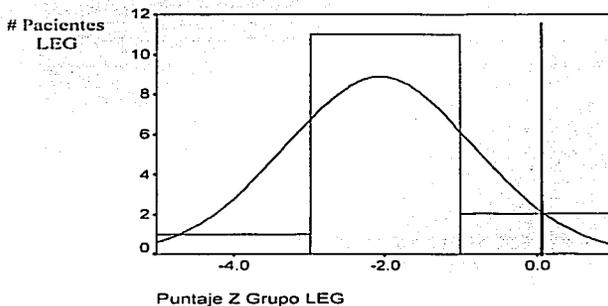


**Gráfica 3.** Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Memoria, Evocación Espontánea.



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Gráfica 4.** Distribución en puntaje Z del rendimiento en la subprueba de Semejanzas.



Las subpruebas del NEUROPSI de retención y dígitos, detección visual y la prueba de 20-3, al igual que la prueba de adición de Wilkinson (tabla 5) evalúan principalmente la función cognoscitiva de atención, y en los resultados de ambas pruebas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo LEG y el grupo control, lo que nos estaría indicando que esta función cognoscitiva no se encuentra alterada en los pacientes con LEG.

**Tabla 5.** Comparación de la prueba de atención de Wilkinson entre el grupo LEG y el grupo control.

VARIABLES	GRUPO CONTROL		GRUPO LEG		P
	Media	DS.	Media	DS.	
Número de Aciertos	30.0	± 8.9	25.5	± 9.8	ns
Número de Errores	4.4	± 2.2	3.25	± 2.6	ns
Número Total de Sumas	34.5	± 9.2	28.7	± 9.9	ns
Precisión en %	86.5	± 6.2	87.8	± 9.5	ns

La función de memoria reciente fue evaluada por la subprueba de memoria verbal del NEUROPSI y por el número de palabras correctas recordadas en los cinco ensayos de la prueba Auditivo –Verbal de Rey. En la subprueba de memoria verbal no se observaron diferencias significativas, pero en la prueba Auditivo-Verbal de Rey, el número de palabras recordadas se muestra disminuida en los pacientes LEG, debido, tal vez, al número de palabras que se deben recordar, ya que, en la subprueba de memoria verbal del NEUROPSI, solo incluye 6 palabras, mientras que en la prueba de Rey son 15 palabras.

La memoria evocada fue evaluada por las subruebas de memoria espontánea, memoria por categorías, memoria por reconocimiento y en la prueba Auditivo-Verbal por el número de palabras evocadas correctamente posterior al sexto ensayo de interferencia. En el proceso de evocación se mostró significativamente menor el puntaje de los pacientes LEG, tanto en las subruebas del NEUROPSI como en la prueba de Rey. Véase tabla 6.

**Tabla 6.** Comparación de la prueba Auditivo -Verbal de Rey entre el grupo LEG y el grupo control.

VARIABLES	GRUPO CONTROL		GRUPO LEG		P
	Media	D.S	Media	D.S	
Aciertos 5 ensayos	53.9	± 7.5	44.6	± 8.9	<b>0.000</b>
Errores 5 ensayos	4.8	± 4.8	6.4	± 4.8	ns
Aciertos distracción	6.7	± 2.2	4.3	± 1.8	<b>0.002</b>
Errores distracción	0.1	± 0.4	0.5	± 0.8	ns
Aciertos evocación	12.5	± 1.7	9.6	± 2.7	<b>0.000</b>
Errores evocación	0.9	± 0.8	1.0	± 1.1	ns
Perseveraciones evocación	1.0	± 0.9	0.6	± 0.7	ns
Intrusiones evocación	0.0	± 0.0	0.4	± 0.8	<b>0.002</b>

Aciertos 5 ensayos: Aciertos en los primeros 5 ensayos de la prueba Auditivo-Verbal Errores 5 ensayos: Errores cometidos en los primeros 5 ensayos. Aciertos distracción: Aciertos obtenidos en el ensayo 6 o lista de distracción. Errores distracción: Errores cometidos en el ensayo 6 o lista de distracción. Aciertos evocación: Aciertos en la lista de evocación. Errores evocación: Errores en la lista de evocación. Perseveraciones evocación: Errores de perseveración cometidos en el listado de evocación. Intrusiones evocación: Errores de intrusión cometidos en el listado de evocación

**DATOS DE POLISOMNOGRAFÍA.**

De acuerdo con los datos de polisomnografía el 83.3% (n=35) de los pacientes LEG presentaron algún tipo de trastorno en el patrón de sueño, principalmente trastornos relacionados con la respiración y el movimiento. Los sujetos del grupo control no mostraron evidencia de trastornos del patrón de sueño, los datos se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7. Trastornos del Patrón de sueño en los pacientes LEG y Grupo Control con polisomnografía.**

<b>TRASTORNOS</b>	<b>Grupo Control</b>		<b>Grupo LEG</b>	
	<b>N=14</b>	<b>%</b>	<b>n = 42</b>	<b>%</b>
Insomnio	0	0	4	9.5
*SAHOS	0	0	11	26.1
**SMPE	0	0	7	16.7
Desaturación Nocturna	0	0	13	30.9
<b>Total Pacientes con Trastornos</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>35</b>	<b>83.3</b>
<b>NORMALES</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>16.7</b>

\* SAHOS Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño

\*\* SMPE Síndrome de Movimientos Periódicos de las Extremidades

En la tabla 8 se muestran los trastornos del dormir clasificados de acuerdo al rendimiento cognoscitivo en la prueba de NEUROPSI, observándose que el mayor número de pacientes con alteraciones cognoscitivas presenta desaturación nocturna.

**Tabla 8** Clasificados de pacientes con LEG, de acuerdo a su rendimiento cognoscitivo y al trastorno del dormir.

TRASTORNOS DEL DORMIR	SIN ALTERACIONES COGNOSCITIVAS				CON ALTERACIONES COGNOSCITIVAS			
	n= 26				n= 16			
	n	Edad	Escolaridad	P. NEUROPSI	n	Edad	Escolaridad	P. NEUROPSI
Normales	5	36 ± 8.4	15.2 ± 1.7	114 ± 4.9	2	28.5 ± 3.5	12.5 ± 4.9	103 ± 2.8
Insomnio	2	31 ± 4.2	14.5 ± 3.5	114 ± 12.0	2	30.5 ± 3.5	12.5 ± 4.9	96.7 ± 1.7
SAHOS *	8	43 ± 12.8	9.8 ± 4.4	105 ± 8.0	3	39 ± 8.1	10 ± 5.2	99 ± 3.8
SMPE **	3	34 ± 20.8	9.0 ± 3.0	111 ± 5.7	4	43 ± 7.6	10.2 ± 3.4	96.6 ± 5.6
Desaturación Nocturna	8	44 ± 12.2	11.5 ± 5.0	109 ± 10.3	5	43.8 ± 6.1	8.8 ± 1.1	9101 ± 4.3

\*SAHOS Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño

\*\* SMPE Síndrome de Movimientos Periódicos de las Extremidades

En relación al patrón de sueño, los dos grupos se compararon mediante la prueba *t* de Student, encontrándose que el porcentaje de la eficiencia de sueño es significativamente menor en el grupo LEG, manteniendo una eficiencia límite y que se considera anormal cuando la eficiencia es menor a 85%. Se puede observar también que el número de despertares mayores a 1 minuto y el número de transiciones fueron significativamente superiores al grupo control, lo que nos podría indicar que la continuidad y el mantenimiento del sueño en los pacientes LEG se encuentra fragmentado por constantes despertares y transiciones de una etapa de sueño a otra y la eficiencia se disminuye por los mismos factores. Los pacientes LEG presentaron mayor somnolencia diurna, es decir, una propensión a caer en sueño en menor tiempo ( $LMS < 10\text{min}$ ), que los sujetos del grupo control como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Estructura y patrón de sueño del grupo LEG y el grupo control.

VARIABLES	GRUPO CONTROL		GRUPO LEG		P
	Media	D.S	Media	D.S	
Tiempo total de Sueño	404.5 ± 32.5		384.4 ± 41.2		ns
Eficiencia de Sueño en %	89.7 ± 4.6		84.1 ± 8.4		<b>0.022</b>
Latencia a Sueño	12.5 ± 12.2		11.2 ± 12.5		ns
% Vigilia	6.9 ± 2.9		12.1 ± 7.4		<b>0.014</b>
% Sueño MOR	18.1 ± 3.3		16.9 ± 4.4		ns
% Etapa de sueño 1	8.0 ± 2.5		11.3 ± 4.0		<b>0.007</b>
% Etapa sueño 2	48.2 ± 4.8		43.9 ± 8.5		<b>0.030</b>
% Etapa Sueño Delta 3+4	15.7 ± 1.6		13.6 ± 5.6		ns
# de transiciones	134.7 ± 19.2		152.7 ± 32.8		<b>0.018</b>
# de despertares < 1min	17.0 ± 17.0		20.34 ± 1.8		ns
# de despertares > 1min	4.9 ± 1.8		9.3 ± 5.1		<b>0.003</b>
Total de despertares (<15s)	6.9 ± 3.0		51.0 ± 44.6		<b>0.000</b>
Indice Despertares Res. **	0.1 ± 0.1		0.4 ± 0.5		<b>0.000</b>
IMPE*	2.4 ± 1.9		5.4 ± 8.2		<b>0.031</b>
Promedio LMS <sup>§§</sup>	13.1 ± 3.5		7.7 ± 7.5		<b>0.000</b>

\* Los datos fueron obtenidos del promedio de cada variable de las dos noches de registro

\*\* Índice de despertares asociados a eventos respiratorios

§ Índice de Movimientos periódicos de las extremidades

§§ Promedio de las latencias múltiples a sueño

Como se ha podido observar la fragmentación del sueño en los pacientes LEG es uno de los factores más constantes en su patrón de sueño. También podemos constatar en la tabla 9 que el número total de despertares menores a 15 seg es indiscutiblemente mayor en el grupo LEG; al igual que los índices que de este número se derivan, es decir los índices de despertares asociados a la respiración y los Movimientos Periódicos de las Extremidades Inferiores (MPE).

En cuanto a la estructura de sueño (Tabla 9) se muestra que el grupo LEG presenta mayor porcentaje de vigilia durante la noche, aunado al mayor porcentaje de etapa de sueño 1 y sueño 2 consideradas como sueño ligero. Existe una tendencia a disminuir el sueño profundo (etapa 3+4 y sueño MOR), aunque no

sean significativos. Este aumento del sueño ligero puede ser reflejo de la significativa fragmentación del sueño.

El Índice de Alteraciones en la Respiración (IAR) que agrupa tanto Apneas como Hipopneas durante el sueño es significativamente mayor en el grupo LEG, sin embargo, su valor promedio no se considera como patológico, ya que no rebasa los cinco eventos por hora de sueño (IAR >5).

Como se puede observar en las variables de saturación de oxígeno nocturno, los niveles se encuentran notablemente disminuidos en el grupo LEG en comparación con el grupo control en los niveles de saturación de oxígeno nocturna menores al 90%.

**Tabla 10.** Índices de Alteración en la respiración y saturación de oxígeno nocturna en el grupo control y el grupo LEG.

VARIABLES	GRUPO CONTROL		GRUPO LEG		P
	Media	D.S	Media	D.S	
Índice de apnea	0.6 ± 0.9		1.5 ± 3.1		ns
Índice de hipopnea	0.6 ± 0.8		3.3 ± 4.4		0.000
Índice de alteraciones en la Respiración	0.8 ± 0.6		4.9 ± 5.8		0.000
No de desaturaciones	0.1 ± 0.2		21.6 ± 34.6		0.000
Tiempo SaO2 <90% (min)	6.3 ± 23.2		72.9 ± 104.0		0.000
Tiempo SaO2 <80% (min)	0.0 ± 0.0		8.9 ± 42.2		ns
Índice de SaO2 <90%	0.2 ± 0.95		1.9 ± 3.1		0.003
Índice de SaO2 <80%	0.0 ± 0.1		0.2 ± 0.7		ns

\* Los datos fueron obtenidos del promedio de cada variable de las dos noches de registro.

Para poder determinar la relación existente entre las alteraciones cognitivas y las variables del patrón de sueño se aplicó una correlación de *Spearman*, en la cual se encontraron correlaciones estadísticamente significativas en la subprueba de memoria espontánea con el número de transiciones entre estadios de sueño ( $r = -0.42$ ,  $p=0.007$ ), fluidez verbal semántica con el número de total de despertares menores a 15 seg ( $r = -0.34$ ,  $p=0.04$ ) y con el índice de Hipopneas ( $r = -0.40$ ,  $p= 0.009$ ). Por su parte la función cognoscitiva de memoria visoespacial (copia de la figura compleja del NEUROPSI) mostró relación significativa con el número de desaturaciones ( $r = -0.33$ ,  $p=0.047$ ), con el tiempo de desaturación  $<90\%$  ( $r = -0.45$ ,  $p=0.003$ ), y con el índice de desaturación  $<90\%$  ( $r = -0.33$ ,  $p=0.03$ ).

#### ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, INDICE TERAPEUTICO y DEPRESION

En la tabla 11, se muestra el número de pacientes activos, inactivos, así como la media y desviación estándar del índice terapéutico de los pacientes LEG con y sin alteraciones cognitivas.

Tabla 11. Número de pacientes LEG sin y con alteraciones cognitivas de acuerdo a los datos del MEX-SLEDAI y el Índice terapéutico.

Evaluación Cognoscitiva	LEG IN ACTIVO N= 23	LEG ACTIVOS N= 16	Índice Terapéutico N=31 Med ± D.S.
NORMALES	16 ( 41%)	8 (20.5%)	10.5 ± 19.5
CON ALTERACIONES	7 ( 17.9%)	8 (20.5%)	7.9 ± 18.2

De acuerdo a los datos obtenidos de las correlaciones entre el puntaje del MEX-SLEDAI para determinar actividad de la enfermedad y al índice terapéutico de corticosteroides no se encontró relación estadísticamente significativa entre estos factores y las funciones cognitivas alteradas en los pacientes con LEG.

En la tabla 12 se presenta el número de pacientes, la edad, escolaridad y el puntaje total del NEUROPSI de los pacientes con LEG clasificados de acuerdo a su rendimiento cognoscitivo y al nivel de depresión, como se puede observar no se distingue ninguna tendencia por la presencia o el nivel de depresión.

**Tabla 12.** Clasificados de pacientes con LEG, de acuerdo a su rendimiento cognoscitivo y al nivel de depresión.

	R. Beck	SIN ALTERACIONES COGNOSCITIVAS				CON ALTERACIONES COGNOSCITIVAS			
		n=26	Edad	Escolaridad	Puntaje NEUROPSI	n=15	Edad	Escolaridad	Puntaje NEUROPSI
No Deprimidos	0 - 9	7	41.5 ± 15.2	11.4 ± 3.7	109.8 ± 4.4	3	42.6 ± 11.5	8.0 ± 3.4	95 ± 6.0
	10 -16	10	36.6 ± 11.3	13.2 ± 3.8	112 ± 6.0	6	39.8 ± 9.8	11.3 ± 3.4	93 ± 9.0
Deprimidos	17 - 29	7	40.1 ± 14	9.2 ± 5.4	104 ± 13.1	5	37 ± 8.3	11.2 ± 3.5	99 ± 6.2
	30 - 63	2	47 ± 4.0	13 ± 4.2	113 ± 6.0	1	48	8	100

Por su parte, los datos obtenidos en las correlaciones entre el puntaje depresión y las funciones cognitivas, solo se encontró relación estadísticamente significativa con la subprueba de dígitos en regresión que valora la función de atención.

## VIII. DISCUSIÓN

El 38.1% de los pacientes con LEG que acudieron al INCMNSZ presentan alteraciones cognoscitivas. Nuestros datos difieren con trabajos previos en los que reportan una prevalencia menor, por ejemplo, Henly y cols. (1994) reportaron 12% de alteraciones cognoscitivas en pacientes LEG. La principal diferencia con nuestro trabajo se observó en el rango de edad y duración de la enfermedad, Henly y cols. (1994), estudiaron una muestra de 59 pacientes LEG en edad promedio de  $39.6 \pm 1.3$  años y con duración de la enfermedad de  $9.5 \pm 0.9$  años. Nuestra muestra en cambio, abarca mayor rango de edad y duración de la enfermedad, haciéndola más representativa, con una media de edad de  $39.5 \pm 11.8$  años y una duración de la enfermedad de  $10.4 \pm 8.1$  años.

También difiere de los estudios que han reportado una prevalencia muy superior, por ejemplo, Ainiala y col. (2001), utilizando los criterios de la ACR en una muestra de 46 pacientes, reportó que el 81% de pacientes con LEG presentan alteraciones cognoscitivas. La principal diferencia con nuestro estudio fue que Ainiala y cols. utilizaron 10 pruebas neuropsicológicas (Prueba Norte Americana de Lectura para adultos, Prueba de Substitución de símbolos y Dígitos, Prueba de colores y palabras Stroop, Prueba Auditiva Verbal California, Figura Compleja de Rey-osterrieth, WAIS-III, Secuencia de Números y Letras, Prueba de Asociación y Control Oral de Palabras, Nombres de Animales), por lo cual, el tiempo de aplicación fue sumamente largo y agotador, y este factor puede causar efectos importantes en el rendimiento cognoscitivo. En el presente estudio se utilizó la prueba de tamizaje de NEUROPSI que se divide en 21 subpruebas que evalúan ocho funciones cognoscitivas de una forma estructurada y en un tiempo de aplicación aproximada de 25 minutos, lo que permitió un rendimiento óptimo, que

no interfirió con el tiempo de estudio de las Latencias Múltiples a Sueño.

Nuestros hallazgos son similares a los de Hay y cols. (1992), quienes reportaron que el 26% de una muestra de 62 pacientes LEG presentan alteraciones cognoscitivas utilizando la siguiente batería de pruebas: Prueba de Fluidez Verbal, Retención Visual de Benton, Prueba de Lectura para Adultos y la Escala de Inteligencia para Adultos (WAIS), considerando dos o más alteraciones en la batería de pruebas. En nuestro estudio se consideraron criterios estrictos en la definición de alteración cognoscitiva, de acuerdo a los criterios señalados en la prueba de NEUROPSI, no solo basta presentar una o más alteraciones en algunas funciones cognoscitivas, sino que estas alteraciones repercutirán en el funcionamiento cognoscitivo general de pacientes LEG, lo que la hace esta prueba aún más confiable, además, el NEUROPSI incluye en la evaluación de sus subpruebas las funciones cognoscitivas evaluadas en la batería utilizada por Hay y cols. (1992).

Nuestros resultados obtenidos en las funciones cognoscitivas de fluidez verbal y evocación, replican los datos de los estudios publicados por Denburg y cols. (1987), Hanly y cols. (1992), Kozora y cols. (1996), Carlomagno y cols. (2000), y Ainiala y cols. (2001). En las pruebas de fluidez verbal se pide al sujeto que mencione todas las palabras que pertenezcan a la categoría de animales en un minuto (Fluidez verbal semántica) y en un segundo minuto todas las palabras que pueda mencionar que inicien con la letra "F" (fluidez verbal fonológica). Cuando se presenta una reducción en la productividad verbal no necesariamente significa la presencia de afasia, pero puede estar asociada a un daño en el lóbulo frontal (Janowsky and cols. 1989) particularmente en el lóbulo frontal anterior izquierdo o área de Broca's (Milner, 1975), por su parte, Parks, Loewentein y cols.

(1988), utilizando estas pruebas y registrando la actividad cerebral con PET, sugieren que en esta función participan bilateralmente regiones frontales y regiones temporales.

En cuanto a la memoria, los datos mostraron tanto en la subprueba del NEUROPSI de evocación espontánea de palabras como en la escala Verbal-Auditiva y de Memoria de Rey (las cuales evalúan memoria inmediata, curva de aprendizaje y revelan la presencia o ausencia de estrategias de aprendizaje) que en los pacientes LEG se observa menor número de palabras recordadas en los cinco ensayos, además de evocar menos palabras en el ensayo posterior al listado de distracción y presentar intromisiones, es decir, palabras inventadas por el paciente. De acuerdo con Lezark (1995), las alteraciones en la memoria inmediata y de retención se observan comúnmente como síntomas de varias condiciones neurológicas asociadas con la afección en áreas del lóbulo frontal y temporal e indudablemente sugieren daño cortico-subcortical.

Hanly y cols. (1992), Kazora y cols. (1996) y Ainiala y cols. (2001), reportaron alteraciones en la función cognoscitiva de atención en pacientes LEG, utilizando las subpruebas de la función de atención de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler-Revisada (WAIS-R), Prueba de Detección de Dígitos y La Prueba de Adición Serial. No obstante, nuestros resultados de acuerdo a la prueba de NEUROPSI y la prueba de atención de Wilkinson, no replicamos este hallazgo, al no encontrar diferencias en los pacientes con LEG con respecto al grupo control. Diferencias en las formas de evaluar la función atencional, son un factor importante en toda valoración neuropsicológica.

Nuestros datos concuerdan con el estudio de Lertz y cols. (2000), el cual señala que los pacientes LEG presentan alteraciones cognoscitivas que sugieren daño cerebral subcortical, en comparación con el 5.4% de los pacientes LEG con tendencia a un déficit cortical, sin embargo, este estudio presenta una importante falla metodológica crucial para sus resultados, la utilización del Mini Mental Status Examination, la cual es una prueba que se compone solo de 11 reactivos con los cuales no se puede realizar una adecuada evaluación y por consiguiente una confiable discriminación. Un hallazgo importante y constante en nuestros datos fue la alteración en la subprueba de Semejanzas del NUEROPSI, que evalúa la función ejecutiva conceptual, relacionada con la actividad de los lóbulos frontales. Tomando en cuenta que esta función superior no había sido reportada como alterada en la literatura se deben de llevar a cabo estudios más detallados sobre esta función.

Una aportación de este estudio fue considerar el grado o severidad de la sintomatología. En este estudio, de acuerdo a la clasificación de tamizaje de NEUROPSI el 16.7% de los pacientes se clasificaron como leves, el 16.7% como moderados y el 4.6% como severo. Uno de los datos relevantes es que el mayor porcentaje de las alteraciones cognoscitivas en pacientes LEG ( 33.4%) fueron consideradas como leves o moderadas. Este porcentaje concuerda con los datos de Ainiya y col. (2001), en el que se reporta que el 38% de los pacientes presentan alteraciones cognoscitivas clínicamente importantes.

Subjetivamente los pacientes LEG reportan agravamiento de su sintomatología en los periodos de actividad de la enfermedad, por lo que se ha considerado que en estos periodos se incrementan las alteraciones en la función cognoscitiva, sin embargo, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por

Gladman y cols. (2000), y Carlomagno y cols. (2000), al no encontrar relación entre el período de actividad de la enfermedad de LEG y las alteraciones cognitivas. Paralelamente a los periodos de actividad de la enfermedad las dosis de corticoesteroides también se incrementan, sin embargo, no encontramos relación entre estos factores y las alteraciones cognitivas, lo cual replica los hallazgos de Carbotte y cols. (1986), Hay y cols. (1992), Kozora y cols. (1996) y Carlomagno y cols. (2000).

En los pacientes con LEG se observó un porcentaje del 75.1% de pacientes deprimidos, aun así, no se encontró relación estadísticamente significativa entre las alteraciones cognitivas y la depresión. Estos datos concuerdan con lo referido por Seguí y cols. (2000). De acuerdo a lo reportado en la literatura, las funciones cognitivas alteradas relacionadas a la depresión son las funciones de Atención, Memoria de retención, Orientación y las habilidades visoespaciales. Por su parte, en nuestra muestra de pacientes con LEG las principales alteraciones se encontraron en las funciones de Fluidez Verbal, Evocación y Semejanzas. Es indudable la necesidad de una evaluación más profunda de la depresión que permita valorar si los síntomas de depresión en los pacientes LEG son a consecuencia de la afectación psicosocial que acompaña a una enfermedad crónica o son producto de la misma enfermedad de LEG.

El LEG no es una enfermedad con alta prevalencia en la población general, ya que, se presenta aproximadamente en 1 de cada 2000 personas (Cons-Molina, 1997). El estudio reportado a nivel mundial con mayor número de pacientes fue el de Henly y cols. (1992), con 70 pacientes LEG, por lo que podemos decir que el presente trabajo es muy representativo con 42 pacientes, sobre todo, por que es el primero en población mexicana, sin embargo, no

podemos considerarlo como prevalencia en población mexicana, por que se requiere de una muestra mayor, pero sin lugar a duda, este trabajo es una base de referencia sumamente importante para futuras investigaciones.

En el presente estudio también se encontró que el 83.3% de los pacientes con LEG presentan trastornos del dormir. Este hallazgo concuerda con los datos obtenidos del reporte subjetivo de pacientes con LEG obtenidos por Mckiley y cols. (1995), en las variables de sueño fragmentado y somnolencia diurna y con los datos polisomnográficos reportados por Valencia y cols. (1999), encontrando principalmente trastornos relacionado a respiración y a movimientos periódicos de las extremidades, además, el presente trabajo supera la muestra utilizada por Valencia y cols., que estudiaron solo a 14 pacientes con LEG.

El patrón de sueño en los pacientes con LEG se observa alterado por una baja eficiencia de sueño del 84.1% (< del 90%) y fragmentación del sueño con aumento en el número de despertares mayores a un minuto, despertares menores a 15 segundos, los índices asociados a alteraciones en la respiración y a movimientos de las extremidades inferiores, número de transiciones durante el sueño y al índice de movimientos periódicos de las extremidades, lo que repercute claramente en la estructura del sueño en la cual se ven incrementados los porcentajes de vigilia durante la noche y del sueño ligero (etapa 1 y 2).

La somnolencia diurna provoca alteraciones del nivel de vigilancia durante el día, se asocia con alteraciones neuropsicológicas y repercute seriamente en el grado de adaptación psicosocial, afectando la calidad de vida y aumentando el riesgo de accidentes. De acuerdo a Ramos-Platón, (1996) las funciones cognoscitivas que se alteran debido a la somnolencia diurna son el nivel de

vigilancia, atención sostenida, rapidez y precisión, funciones motoras simples, aprendizaje y memoria. De acuerdo a los datos obtenidos de la prueba de adición de Wilkinson en este estudio, tanto la el nivel de vigilancia, la atención sostenida, la rapidez como la precisión no se alteraron en nuestros pacientes LEG. Por otra parte, de acuerdo a la prueba de aprendizaje y memoria de Rey y las subpruebas del NEUROPSI, la memoria y el aprendizaje presentaron diferencias con el grupo control, lo que nos habla de alteraciones que no están relacionadas directamente con el nivel de vigilancia o de atención.

Las alteraciones en la respiración (apneas, hipopneas y desaturación nocturna) se han estudiado principalmente en pacientes con síndrome de apnea del sueño en los que se presentan dos principales factores que afectan las funciones cognoscitivas, la somnolencia diurna y la hipoxemia nocturna, dos de los principales hallazgos de este trabajo. Bédar y cols. (1993), refieren que los déficits cognoscitivos residuales en los pacientes con SAOS se deben a una disfunción por hipoxemia que afecta principalmente al tronco cerebral con un daño irreversible, así, las funciones cognoscitivas que se han asociado a la hipoxemia nocturna son: funciones ejecutivas de planeación, ejecución, verificación de la conducta, razonamiento abstracto, aprendizaje perceptivo, memoria a corto plazo y fluidez verbal (Ramos Platón, 1996). Como se puede observar resultados de nuestro estudio se relacionan más con el tipo de alteraciones cognoscitivas asociadas a hipoxemia, y, como ya se menciono, los pacientes LEG presentan alteraciones en las funciones de memoria a corto plazo y en la fluidez verbal (Denburg y col. 1987, Hanly y col. 1992, Kozora y col. 1996), lo que nos indicaría que la desaturación nocturna pudiera estar afectando estas dos funciones cognoscitivas en los pacientes LEG, como se confirma con las correlaciones

significativas de la fluidez verbal y la evocación con las alteraciones en la respiración y la fragmentación del sueño.

En este trabajo no se encontró una relación significativa entre las alteraciones cognoscitivas y los factores que se han considerado de riesgo en los pacientes con LEG como: la actividad de la enfermedad, ingesta de corticoesteroides y depresión; por lo cual tratando de profundizar en la valoración de los pacientes con LEG y partiendo del hallazgo de Gladmant y cols. (2000), los cuales refieren a la vasculitis como factor predictivo de las alteraciones cognoscitivas y considerando la posible importancia de este factor se realizó una revisión de la historia clínica del paciente en la que se encontró que el 37.8% (n=14) de pacientes con LEG habían presentado por lo menos un a vez vasculitis. Para determinar la asociación entre alteraciones cognoscitivas y vasculitis se aplico una  $\chi^2$  en la que se muestra que no hay relación entre estos factores, lo que no replica los hallazgos de Gladmant y cols. (2000). Un punto importante a considerar es que en nuestra muestra la vasculitis se presento predominantemente a nivel periférico y no nivel de sistema nervioso central.

En síntesis, los hallazgos de este estudio indican que un porcentaje importante de pacientes LEG presentan alteraciones cognoscitivas que sugieren daño a nivel cortical principalmente regiones frontales y temporales, lo cual podría estar relacionado con las alteraciones de la respiración durante el sueño, principalmente con la desaturación de oxígeno nocturna.

La importancia del presente estudio radica en que es el primer estudio realizado sobre alteraciones cognoscitivas en población mexicana de pacientes diagnosticados con LEG y establecer una relación con los trastornos del dormir, de mi conocimiento. Otro aspecto importante es que es uno de los estudios más completos con la utilización de tecnología más avanzada en cuanto a polisomnografía y neuropsicología, además de contar con la posibilidad de trabajar en el INCMNSZ que es el instituto de mayor concentración en México de pacientes con LEG.

Si bien los resultados de este estudio son una base importante para una nueva línea de futuras investigaciones en conjunto con un grupo interdisciplinario en las que evaluarán más a fondo la etiología y las implicaciones de los trastornos del dormir, sobre todo de las alteraciones de la respiración para poder encontrar alternativas preventivas y de tratamiento, por ejemplo, el uso de oxígeno suplementario para mejorar la respiración de los pacientes durante el sueño e intentar revertir los efectos de la hipoxia y la somnolencia diurna, para poder ofrecer a los pacientes LEG alternativas de tratamientos confiables y como consecuencia un mejor rendimiento cognoscitivo y mejor calidad de vida.

## VII CONCLUSIONES

Con base en los resultados descritos, se concluye que:

- Tomando como criterio de clasificación la escala de tamizaje de la prueba de NEUROPSI, el 38% de una muestra de pacientes LEG del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zuribán (INCMNSZ) presentaron alteraciones cognitivas.
- En comparación con el grupo control, los pacientes LEG presentaron alteraciones en las funciones cognitivas de: 1) Fluidez Verbal, 2) Memoria y 3) Relación abstracta de semejanzas, las cuales sugieren alteración cortical frontal y temporal.
- Los pacientes LEG se encontró que el 83.3% cursan con trastornos del dormir, relacionados a la respiración (síndrome de apnea de sueño, desaturación de oxígeno nocturna) y movimientos periódicos de las extremidades e insomnio.
- En comparación con el grupo control los pacientes LEG presentaron fragmentación de sueño y aumento de sueño ligero (Etapa 1).
- Las alteraciones en las funciones cognitivas de memoria y fluidez verbal correlacionan con la fragmentación del sueño, con el tiempo y el índice de desaturación.

- Las alteraciones cognitivas no se correlacionan con la ingesta de corticosteroides, con los periodos de actividad de la enfermedad o con depresión.
- En futuras investigaciones que continúen con esta línea de investigación se puede llegar a profundizar acerca de los determinantes y factores de riesgo que nos puedan enfocar en los posibles tratamientos de los pacientes con LEG.

## XI BIBLIOGRAFIA

Adelman, D., Saltiel, E., and Klinenberg, J. (1986). The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: An overview Seminaris in Arthritis and Rheumatism, 15(3): 185-199.

Arankowsky, G., (1997). Las Funciones del Sueño. En Velázquez J (Ed) Medicina del Sueño: Aspectos Básicos y Clínicos. México; D. F. Editorial: UAM. Pp:235-247.

Ardila A., Ostrosky-Solis, F. (1991). Diagnóstico del Daño Cerebral: Enfoque Neuropsicológico. México D.F. Editorial: Trillas.

American Sleep Disorders Association, 1990. The International Classification of Sleep Disorders. (1ª Ed). Rochester.

Baker, H. (2000). Insomnio. En Valencia M., Salin R., Pérez R., (Eds.) Trastornos de Dormir. México, D.F. Editorial: McGraw-hill Interamericana. Pp 100-108.

Bédard, M., Montplaisir, J., Richer, F., Malo J. (1991) Nocturnal Hipoxemia as a Determinant of Vigilance Impairment in Sleep Apnea Syndrome. Chest. 100(2): 367-370.

Boumpas, D., Austin III, Fessler, J., Balow, J., Klippel, J. and Lockshin, M. (1995). Systemic Lupus Erythematosus: Emerging concepts Part 1. Ann Intern Med. 122(12): 940-950.

Boumpas, D., Austin III, Fessler, J., Balow, J., Klippel, J., and Lockshin, M. (1995). Systemic Lupus Erythematosus: Emerging concepts Part 2. Ann Intern Med. 123(1): 42-53.

Carbotte, R., Denburg, S. and Denburg, J. (1986). Prevalence of cognitive impairment in Systemic Lupus Erythematosus. J of Nervous and Mental Disease, 174(6): 357-363.

Carbotte R, Denburg S and Denburg J. (1987) Cognitive dysfunction and Systemic Lupus Erythematosus. In: Lathita R (ed), Systemic Lupus Erythematosus, New York, A Wiley Medical Publication. Pp 865-881.

Carbotte, R., Denburg, S. and Denburg, J. (1995) Cognitive Deficit Associated with Rheumatic Diseases: Neuropsychological Perspectives. Arthritis and Rheumatism, 38:10 Pp. 1363-1374.

Carlomagno, S., Migliresi, S., Ambrosone, L., Sannino, M., Sanges, G. and Di Iorio, G. (2000) Cognitive Impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. J Neurology, 247: 273-279.

Carskadon, M.A. and Dement, W.C. (1977). Sleep Tendency: An Objective measure of sleep loss. Sleep research, 6. Pp. 200

Carskadon, M.A., Brown, E.D. and Dement, W.C. (1982). Sleep Fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. Neurobiology of aging, 3, 321-327.

Castaño M. Violeta A. (1997). Validación y adaptación del Cuestionario de Actividad Vigilia-sueño (CAVS) en una población de estudiantes universitarios mexicanos. Tesis de Licenciatura, Facultad de Psicología; UNAM.

Collins R.C. (1997). Neurología. Editorial: McGraw-Hill Internacional. Pp. 90-91

Cons-Molina, F. (1997). Lupus Eritematoso Generalizado. Manifestaciones clínicas. En: Martínez P (ed), Introducción a la Reumatología. Sociedad Mexicana de Reumatología. Pp 225-231.

Corsi, M. (1983). Psicofisiología del Sueño. Trillas, pp 335.

Corsi, M. (2000). Funcionamiento cortical cuando la cantidad de sueño no ha sido suficiente. En Valencia, Salin y Pérez (Eds.) Trastornos del Dormir. McGraw-Hill Interamericana. México. Pp 109-126.

Chervin, R., and Aldrich, M. (1998). Characteristics of Apneas And Hipopneas During Sleep and Relation to Excessive Daytime Sleepiness. Sleep, 21(8):799-806.

Cheshire, K., Engleman, H., Deary, I., Shapiro, C. and douglas, N. J. (1992). Factors Impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hipopnea syndrome. Archives of Internal Medicine, 152: 538-541.

Dement, W.C. and Kleitman, N. (1957). Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 9, 673-690.

Denburg, S., Denburg, J., Carbotte, R., Fisk, J. and Hanly, J. (1993). Cognitive deficits in Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatic disease clinics of north american, 19(4): 815-831.

Denburg, S., Carbotte, R. and Denburg, J. (1994) Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. . Arthritis and Rheumatism, 37(9): 1311-1320.

Espinar-Sierra, J. (1996) Trastornos de Excesiva Somnolencia Diurna. En Ramos Piáton (Editora) Sueño y Procesos Cognitivos. Ed. Síntesis. Madrid, España. Pp:263-276.

Findley, L., Barth, J., Power, D., Wilhoit, S., Boyd, D., and Suratt, P. (1986) Cognitive Impairment in Patients with Obstructive and Associated Hipoxemia. Chest, 90(5):686-690.

Ginsburg, K., Wright, E., Larson, M., Fossel, A., Albert, M., Schur, P. and Liangm, H. A (1992). Controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism, 35(7): 776-782.

Gladman, D., Urowitz, M., Slomin, D., Glanz, B., Carlen, P., Noldy, N., Gough, J., Puzner, R., Heslegrave, R., Darby, P. and Macklinnon, A. (2000). Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatology, 27(10): 2367-2371.

Guzmán, J., Cardiel, M., Arce, A., Sánchez, J. and Alarcón, D. (1992). Measurement of disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatology, 19(10): 1551-8.

Hanly, J., Fisk, J., Sherwood, G., Jones, E., Jones, J. and Eastwood, B. (1992). Cognitive Impairment in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatology, 19(4): 562-567.

Hanly, J., Fisk, J., Eastwood, G. and Eastwood, B. (1994). Clinical course of cognitive dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatology, 21(10): 1825-31.

Harrison, M. and Ravidin, L. (2002) Cognitive Dysfunction in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. Current Opinion in Rheumatology, 14: 510-514.

Hay, E., Black, D., Huddy, A., Creed, F., Tomenson, B., Bernestein, R. and Lennox, P. (1992). Psychiatric disorder and cognitive impairment in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism, 35(4): 411-416.

Hay, E., Black, D., Huddy, A., Creed, F., Mbaya, P., Tomenson, B., Bernestein, R., Holt, P.J. and Creed, R. (1994). A prospective study of psychiatric disorder and cognitive fuction in Systemic Lupus Erythematosus. Ann Rheum Dis, 53: 298-303.

Hernández Sampieri, R., Fernández C., Baptista, P. (1998) Metodología de la Investigación. México, D.F., Ed McGraw Hill, segunda edición.

Horne, J. A. (1991). Dimensions to sleepiness. En Monk TH (Ed.) Sleep, Sleepiness and Performance. Pittsburg: John Wiley & Sons. Pp 169-195.

Jurado, S., Villegas, ME., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., Varela, RP. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. Salud Mental, 21(3): 26-31.

Keenan, P.A., Jacobson, M.A., Soleymani, M.D. Mayes, MD., Stress, MA. Y Yaldao. The effect on memory of chornic prednisone tratament in patients whith systemic disease. (1996) Neurology. 47.Pp 1396-1402.

Koffler, S. (1987). The role of neuropsychological testing in systemic lupus erythematosus. In: Lathita R (ed), Systemic Lupus Erythematosus. New York, A Wiley Medical Publication. Pp 865-881.

Kozora, E., Thompson, L., West S and Kotzin, B. (1996). Analysis of cognitive and psychological deficits in Systemic Lupus Erythematosus patients without overt central nervous system disease. Arthritis and Rheumatism, 39(12): 2035-2045.

Lahita, RG. (1987). Systemic Lupus Erythematosus. New York, John Wiley & sons.

Leritz, E., Brandt, J., Minor, M., Reis-Jensen., F and Petri, M. (2000) "subcortical" cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. Journal of the International Neuropsychological Society.

Lezak, M. (1995). Neuropsychological Assessment. New York, Oxford. Pp 20-44.

Liang, M. and Karlson, E. ( 1996). Neurologic manifestations of lupus. In: Schur P (ed), The clinical management of systemic lupus erythematosus. Philadelphia: Lippicott-Raven. Pp 141-154.

Mahowald, M.W., Mahowald, M. L., Bundlie, S.R., Ytterberg, S.R. (1989). Sleep fragmentation in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism: 32(8): 974-983.

Mckiley, P., Ouellette, S. and Winkel, G. (1995). The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 6. Pp 826-834.

Neylan, T.C. and Reynolds, R.J. (1991). Pathological sleepiness. En Monk TH (Ed) Sleep, Sleepiness and Performance. Pittsburgh: John Wiley & Sons. Pp 199-222.

Ostrosky-Solis F., Ardila, A., Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in spanish with norms by age and educational level. J. Int. Neuropsychol Soc. Julio;5(5): 413-433

Petri, M., Genovese, M., Engle, E. and Hochberg, M. (1991). Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism, 34(8): 937-944.

Ramírez, J. (1997). Lupus Eritematoso Generalizado. Etiopatogenia. En: Martínez P (ed), Introducción a la Reumatología, Sociedad Mexicana de Reumatología. Pp 225-231.

Ramos Paltón, Ma. J. (1996) Alteraciones Neuropsicológicas en los trastornos del sueño. En Ramos Pláton, Ma J. (Editora) Sueño y Procesos Cognitivos. Ed. Síntesis. Madrid, España. Pp:191-208.

Rechtschaffen, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA.

Tan, E., Cohen A., Fries, J., Masi A., Mcshane D., Rothfield, N., Schaller, J., Talal, N. and Winchester, R. (1982). The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism, 25(11): 1271-1277.

Telakivi, T., Kajaste, S., Partinen, M., Koskenvuo, M., Salmi, T. and Kaprio, J. (1988). Cognitive Function in middle-age snorers and controls: rule of excessive daytime somnolence and sleep-related hypoxic events. Sleep, 11: 454-462.

Santiago V., (1998). Creación y validación factorial de una escala de Fatiga. Tesis de Licenciatura, Facultad de Psicología, UNAM.

Schur, P. (1996). General Symptomology. In: Schur P. (ed), The clinical management of systemic lupus erythematosus. Philadelphia: Lippicott-Raven. Pp 9-16.

Valencia-Flores, M., Garcia-Ramos, G., Huerta-Díaz, E., (1996). Hipersomnias: Trastornos de somnolencia diurna excesiva. En Estañol B. (Ed) Temas de Medicina Interna: Terapéutica en Neurología. México D. F: Editorial McGraw-hill Interamericana. Pp 693-713.

Valencia-Flores, M., Campos-Morales, R., Castaño-Meseses, V., Reséndiz, M., (1998). El impacto del nivel de somnolencia diurna sobre la ejecución de tareas académicas. En Castañeda (Ed.) Evaluación y fomento del desarrollo intelectual en la enseñanza de ciencias, artes y técnicas. México D.F. Editorial: Miguel Angel Porrua. Pp: 645-658.

Valencia, M., Resendiz, M., Castaño, V., Santiago, V., Campos, RM., Sandino, S., Valencia, X., Alcocer, J., Garcia, G. and Bilwise, D. (1999). Objective and subjective sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism, 42(10): 2189-2193.

Varney, NR., Alexander, B., MacIndoe, JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis (1984). American Journal Psychiatry, 141, Pp369-372.

Wang B., Gladman D., Urowitz M. (1998). Fatigue in Lupus In Not Correlated with Disease Activity. The Journal of Rheumatology, 25: 5. Pp 892-895.

Wilson M., McNaughton B. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. Science, 16: 379-397.

Wolkowitz, O., Reus V., Weingartner H., Thompson., Breier, A., Doran, Allen., Rubinow, D., Pickar., D. (1990). Cognitive Effects of Corticosteroids. American Journal Psychiatry, 147:10, Pp. 1297-1303.

## APENDICE

### 1- CLASIFICACIÓN LEG DE LA AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR)

El diagnóstico puede realizarse con una probabilidad razonable si se cuenta con 4 de los 11 criterios establecidos, los cuales son:

1. Eritema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras orales
5. Artritis
6. Serositis
7. Trastorno renal
  - a.  $>5\text{g/d}$  proteinuria, o
  - b.  $\geq 3+$  de proteinuria en tiras reactivas, o
  - c. Cilindros celulares
8. Trastorno neurológico
  - a. Crisis convulsivas, o
  - b. Psicosis (sin otra causa)
9. Trastorno hematológico
  - a. Anemia hemolítica, o
  - b. Leucopenia ( $<4000/\text{microL}$ ),o
  - c. Linfopenia ( $<1500/\text{microL}$ ), o
  - d. Trombocitopenia ( $<100000/\text{microL}$ )
10. Anormalidades inmunológicas
  - a. Células LE positivas, o

b. Anticuerpos anti-DNA,o

c. Anti-Sm.o

d. VDRL falso positiva

Anticuerpos antinucleares positivos (ANA's)

## 2- MEX-SLEDAI

NOMBRE: \_\_\_\_\_

No. de expediente: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

El puntaje total del índice clínico MEX-SLEDAI es la suma total de los puntos de cada variable. Se toma en cuenta la variable que está presente en la fecha de la evaluación o en los últimos 10 días.

Calificación	Descriptor	Definición
8	Trastorno neurológico	<p>Psicosis: Capacidad alterada para funcionar en actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye:</p> <p>Alucinaciones: incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido del pensamiento pobre, pensamiento ilógico notorio, desorganizado o conducta catatónica. Se excluye la presencia de uremia y drogas que pueden inducir psicosis.</p> <p>EVC. Síndrome reciente. Se excluye arterioesclerosis</p> <p>Convulsiones. De inicio reciente. Se excluyen causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.</p> <p>Síndrome Orgánico Cerebral. Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual, de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como: alteración de la conciencia con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición, al menos dos de los siguientes: a) alteración perceptual; lenguaje incoherente; insomnio o somnolencia diurna; b) aumento o disminución de la actividad psicomotora. Se excluyen causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.</p> <p>Mononeuritis. Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más de los nervios craneales periféricos.</p> <p>Mielitis. Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga y del intestino. Se excluyen otras causas.</p>

6	Trastorno renal	Cilindros. Granulosos o eritrocitina Hematuria. >5 ERC/C. Se excluyen otras causas (litiasis). Proteinuria. De inicio reciente. >0.5 g/l en muestra aislada
4	Vasculitis	Aumento de creatinina (>5 mg/dl). Ulceras, gangrena, vasculitis en pulpejo de dedo, infarto periungual, hemorragias en astilla. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
3	Hemólisis Trombocitopenia	Hb<12.0 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3% <100,000 plaquetas. No debido a drogas u otras causas.
3	Miositis	Mialgia y debilidad muscular proximales asociados con elevación de CPK
2	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular
2	Afección mucocutánea	Eritema malar. De inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar. Ulceras en mucosas. De inicio reciente o recurrencia de ulceraciones orales o nasofaríngeas Alopecia. Areas de alopecia difusa o caída fácil del cabello.
2	Serositis	Pleuritis. Historia contundente de dolor pleurítico o frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis. Historia contundente de pericardico o frote pericardico audible. Peritonitis. Dolor abdominal difuso con rebote ligero (se excluye enfermedad intrabdominal).
1	Fiebre Fatiga	>38° C después de la exclusión de infección. Inexplicable.
1	Leucopenia Linfopenia	Leucocitos <4000 mm <sup>3</sup> , no secundario a drogas. Linfocitos <1200 mm <sup>3</sup> , no secundario a drogas.

---

 Puntaje total MEX-SLEDAI