



Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Maestría en Psicología Residencia en Neuropsicología Clínica

“Diferencias cognoscitivas entre el Lupus Eritematoso
Sistémico y Lupus Neuropsiquiátrico”

TESIS

Que para optar por el grado de Maestra en
Psicología

Presenta:

Lic. Estrella Godinez Villanueva.

Directora de tesis:

Dra. Alicia Elizabeth Hernández Echeagaray.
Unidad de Biomedicina FES-I UNAM

Comité tutorial:

Dra. Ma. Guillermina Yáñez Téllez
UIICSE FES-I UNAM

Dr. Felipe Cruz Pérez

Facultad de Psicología UNAM

Dra. Dulce María Belén Prieto Corona
UIICSE FES-I UNAM

Dra. María Magdalena Giordano Noyola
Instituto de Neurobiología UNAM



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.

*Con amor, respeto y con mucha alegría
dedico este trabajo a mis padres, hermanas y pareja,
gracias por el apoyo moral
y por acompañarme en cada logro que hay en mi vida
los amo.*

EGV

De manera muy especial quiero agradecer a:

Dra. A. Elizabeth Hernández Echeagaray por brindarme apoyo incondicional durante mis estudios de maestría y en la realización de este trabajo. A su lado siempre hay aprendizaje académico y personal. Mi completa admiración y respeto.

Dra. Ma. Guillermina Yáñez Téllez por toda el apoyo enseñanza y paciencia que tuvo hacia mi durante la maestría y durante la realización de este trabajo. Gracias por enseñarme otra perspectiva de la Neuropsicología, sin duda aprendí mucho.

Dr. Felipe Cruz Pérez por las adecuadas observaciones hacia este trabajo, que sin duda me han ayudado a crecer académica y personalmente, y que me motiva a seguir aprendiendo.

Dra. Ma. Magdalena Giordano Noyola, ya que a pesar de la distancia tuvo una excelente disposición a aportar su conocimiento a mi trabajo y sus aportaciones me brindaron mucha paz.

Dra. Dulce María Belén Prieto Corona por toda la paciencia y enseñanza que me brindo durante mis estudios de maestría, ha sido de gran utilidad todo lo aprendido gracias a ti.

Quiero agradecer Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS, por haberme permitido tener vínculo con los pacientes que formaron parte de la muestra estudiada en este trabajo.

De igual manera agradezco de forma muy especial a todos los pacientes y sus familias por haber participado en la realización de esta tesis.

Contenido

Diferencias cognoscitivas entre Lupus Eritematoso Sistémico y Lupus Neuropsiquiátrico en población infantil.....	1
RESUMEN.....	1
CONCEPTO	2
EPIDEMIOLOGÍA	3
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	4
Manifestaciones osteomusculares.....	4
Manifestaciones cutáneas	5
Manifestaciones renales.....	5
Manifestaciones pulmonares	6
Manifestaciones cardíacas	6
Manifestaciones oculares	7
Manifestaciones gastrointestinales.....	7
Manifestaciones neurológicas	7
DIAGNÓSTICO.....	7
LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO.....	8
<i>Alteraciones cognoscitivas en Lupus Neuropsiquiátrico</i>	11
PATOGÉNESIS DE LAS ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN LES	12
ESTUDIOS DE IMAGEN EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	14
EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	15
TRATAMIENTO	18
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	23
TIPO DE ESTUDIO.....	24
VARIABLES DE RELEVANCIA.....	24
<i>Variables Independientes.</i>	24
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	24
Lupus Neuropsiquiátrico (LES- NPS)	24
<i>Variables Dependientes.</i>	24
Desempeño Cognoscitivo.....	24
Definición Operacional: Ejecución en puntuaciones escalares o percentiles en la Escala de Inteligencia Wechsler para niños WISC-IV y en la Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI.....	25
METODOLOGÍA	25
Sujetos:.....	25

Escenario:.....	25
Instrumentos:	26
<i>Escala Wechsler para niños WISC-IV</i>	26
<i>Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI</i>	26
Atención.....	27
Memoria.....	27
Lenguaje.....	27
Habilidades Espaciales.....	27
Funciones Ejecutivas.....	27
Procedimiento:	27
ANÁLISIS DE DATOS	28
Análisis Estadístico:	28
Análisis Neuropsicológico:.....	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	36
DEFICIENCIAS DEL ESTUDIO	43
Referencias	44
ANEXO 1	47
ENTREVISTA NEUROPSICOLÓGICA INFANTIL	47
Historia farmacológica	47
ANEXO 2.....	49

Diferencias cognoscitivas entre Lupus Eritematoso Sistémico y Lupus Neuropsiquiátrico en población infantil.

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune debido a que es resultado de la falla en la regulación inmunológica lo que conlleva a la producción de anticuerpos. Tiene manifestaciones multisistémicas por lo que provoca un daño extenso a distintos órganos. **Entre los sistemas afectados por la enfermedad se encuentra el Sistema Nervioso Central y se ha estipulado que cerca del 50% de los pacientes con LES presentan alteraciones en dicho sistema, a los cuales se les denomina Lupus Neuropsiquiátrico (LES-NPS).** El Colegio Americano de Reumatología (CAR) en 1999 desarrolló una nomenclatura estándar para el estudio del LNP, donde incluye a las alteraciones cognoscitivas como una entidad clínica. Se ha establecido que son **7 procesos cognoscitivos afectados en los pacientes con LNP los cuales son memoria, procesamiento visuoespacial, lenguaje, solución de problemas, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas.** Los objetivos de este trabajo fueron determinar **si existe diferencias en las 7 áreas cognoscitivas propuestas por el CAR, entre niños con LES con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas** y conocer el nivel de deterioro cognoscitivo de los niños con LES con y sin alteraciones neuropsiquiátricas. Se evaluaron a **8 niños con LES y 4 niños con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas.** Se les administro la Escala Wechsler para niños WISC-IV y subpruebas de de la Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI, la cual permitió medir las 7 áreas cognoscitivas que propone el CAR. Los resultados mostraron diferencias significativas para el área de memoria de trabajo, donde el grupo LES-NPS ejecuta peor en comparación del grupo con LES. Las áreas más afectadas para el grupo LES-NPS fueron atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria y habilidades visuoespaciales; para el grupo con LES las áreas más afectadas fueron la velocidad de procesamiento, habilidades visuoespaciales, planeación y memoria auditiva. Con base en estos hallazgos se concluye que ambos grupos presentan alteraciones cognoscitivas y no únicamente el grupo LES-NPS como lo refiere el CAR. El 100% del grupo con LES-NPS, presenta deterioro cognoscitivo leve y por el contrario, en el grupo LES el 50% presenta deterioro cognoscitivo severo y el otro 50% deterioro cognoscitiva leve. A pesar de que ambos grupos comparten alteraciones en algunas áreas cognoscitivas difieren en algunas subpruebas, con lo que se concluye que el grupo LES-NPS presenta alteraciones de tipo fronto-subcortical y el grupo con LES alteraciones corticales y el perfil cognoscitivo mostrado es similar al que se encuentra en enfermos con Esclerosis Múltiple.

CONCEPTO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad de causa desconocida, caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas que regularmente presenta en la sangre anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo y otros antígenos intracelulares (Ramírez et.al., 2005).

El LES no es una enfermedad única, sino un síndrome cuya expresión clínica depende del grado en que en él convergen un trastorno de la inmunorregulación, con una importante base genética, influencia hormonal y varios agentes exógenos, factores que conducen a una vía patogénica común, que es la formación de inmunocomplejos (Ballestar y Richardson, 2006).

Muchas de las manifestaciones clínicas del LES son consecuencia del daño tisular debido a vasculopatía mediada por complejos inmunes. Otros hallazgos clínicos presentes en el LES incluyen trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia y el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), todos ellos son ocasionados por el efecto directo de los anticuerpos sobre moléculas localizadas en la superficie de las células o contra componentes séricos (Shoenfeld, 2003).

Clínicamente posee gran variedad de patrones de expresión, etiología variada, fisiopatologías y pronósticos diferentes, pudiéndose afectar cualquier órgano y cursando en forma de brotes, con unos periodos de actividad y otros de inactividad. Las manifestaciones más comunes son malestar general, fiebre, ataque al estado general, pérdida de peso, *rash* cutáneo, dolor y/o inflamación de las articulaciones, anemia, leucopenia y linfopenia, afectación ganglionar, alteraciones cardíacas, renales, neurológicas, psiquiátricas y pulmonares (Coín, 2007).

EPIDEMIOLOGÍA

El LES anteriormente era considerada una enfermedad rara, sin embargo, actualmente se trata de una enfermedad relativamente frecuente, gracias a la proliferación y estandarización de diversas pruebas de diagnóstico inmunológico y la utilización de criterios más sensibles para la clasificación de pacientes con esta enfermedad.

Se puede presentar en cualquier edad, aunque es más común encontrarlo en mujeres de entre 16 y 55 años. La incidencia en mujeres es 7 veces más que en hombres (Alkhotani, 2013). En población pediátrica, el LES tiene una alta tasa de mortalidad.

En cuanto a la incidencia, está influenciada por las características de la población, los criterios utilizados, la diferente mortalidad por causas socioeconómicas y las diferencias por razones genéticas o ambientales. Se puede establecer que oscila entre 1/100.000 habitantes en Europa y hasta 5/100.000 en Estados Unidos (Coín, 2007). En México la incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por 100.000/personas al año (Peláez-Ballestas, 2011).

El LES en la primera década de la vida es poco frecuente; su inicio antes del primer año de vida es muy raro y conlleva un diagnóstico difícil de documentar. En la edad pediátrica la incidencia del LES se estima que está entre 0.36- y 0.9/100.000 niños, con prevalencia mayor en mujeres que en varones (aproximadamente 3:1 en menores de 12 años, y 10:1 en niños mayores). El inicio del LES antes de los 4 años de edad ocurre con muy baja incidencia (Martínez, et al., 2009).

Del 15 al 20% de los casos, la enfermedad inicia antes de los 16 años; y la edad promedio al diagnóstico es de 12 años (Martínez, et al., 2009).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio y abarca desde formas leves hasta formas graves que afectan a múltiples órganos e incluso pueden ser mortales. Cursa en forma de brotes, con periodos de intensa actividad y otros con actividad ligera e incluso remisión, sin que los brotes parezcan tener causa aparente (Coín, 2007).

Los síntomas constitucionales son fiebre, pérdida de peso, malestar general y letargia, y es posible que estén afectados todos los aparatos y sistemas (Daniel, 1987).

En el LES existen manifestaciones específicas las cuales pueden presentarse como lesiones cutáneo-mucosas, lesiones músculo-esqueléticas, manifestaciones renales, cardíacas, pulmonares, gastrointestinales, hematológicas, oculares y neuropsicológicas (Coín, 2007). Siendo las más frecuentes las manifestaciones osteomusculares y las cutáneas (Rothfield, 2006).

Manifestaciones osteomusculares

La poliartralgia es la manifestación más frecuente del LES (90%). La artritis es simétrica y puede incluir casi cualquier articulación. Es posible que se semeje a la artritis reumatoide, pero son infrecuentes las erosiones óseas y la deformidad grave.

La necrosis avascular del hueso es frecuente en el LES. La cabeza femoral es la que se afecta con mayor frecuencia, pero también pueden estar alterados otros huesos. Son frecuentes las mialgias con miositis franca o sin ésta (Daniel, 1987).

Manifestaciones cutáneas

La lesión cutánea más frecuente es una erupción eritematosa que incluye áreas del cuerpo expuestas crónicamente a la luz ultravioleta. Algunos pacientes con LES desarrollan el exantema clásico en “mariposa” (rash). La erupción puede resolverse sin secuelas o es posible que ocasione formación de cicatrices, atrofia e hipopigmentación o hiperpigmentación (Daniel, 1987).

Son frecuentes las lesiones vasculíticas como el púrpura. También puede presentarse la alopecia y ulceraciones en las mucosas oral y genital y se presentan aproximadamente en el 15% de los casos (Daniel, 1987).

Manifestaciones renales

La afección renal es una característica frecuente y grave en el LES. El 75% de los individuos presenta nefritis a la necropsia. El estudio de tejido renal ha revelado cinco lesiones histológicas que se relacionan con características clínicas bien definidas.

- 1) Glomerulonefritis mesangial: Se manifiesta como hiper celularidad y depósito de complejos inmunitarios en el mesangio. Es un tipo benigno de nefritis lúpica.
- 2) Glomerulonefritis global: la proliferación segmentaria se presenta en menos del 50% de los glomérulos. Se encuentran complejos inmunitarios en el mesangio y en el subendotelio del capilar glomerular. Es a menudo un proceso benigno, pero puede progresar hasta una lesión difusa proliferativa.
- 3) Glomerulonefritis proliferativa difusa: caracterizada por proliferación celular extensa en más de 50% de los glomérulos. Hay depósitos subendoteliales de complejos inmunitarios. Con frecuencia, este proceso origina insuficiencia renal.
- 4) Glomerulonefritis membranosa: es normal la celularidad glomerular, pero está engrosada la membrana basal capilar. Los complejos inmunitarios se presentan principalmente en áreas subepiteliales e

intramembranas. Esta lesión puede relacionarse con el desarrollo de insuficiencia renal.

- 5) Glomerulonefritis esclerosante: se caracteriza por un incremento en glomerulosclerosis de la matriz del mesangio, adherencias capsulares, semilunas fibrosas, fibrosis intersticial con atrofia tubular y esclerosis vascular. Esta lesión indica un pronóstico pobre y no responde a fármacos.

La hipertensión sistémica es un dato frecuente en la nefritis lúpica aguda o crónica, y puede contribuir a la disfunción renal (Daniel, 1987).

Manifestaciones pulmonares

Se presenta dolor pleurítico en cerca de 50% de los pacientes con LES. Los derrames pleurales son menos frecuentes, resultan típicamente unilaterales y se resuelven con rapidez mediante el tratamiento. Es inusual la neumonía lúpica clínicamente evidente. Cuando se desarrolla el infiltrado pulmonar en un paciente con LES, en particular uno que está siendo tratado con corticoesteroides o inmunosupresores, la infección deberá ser el primer pronóstico a considerar. La enfermedad pulmonar intersticial restrictiva es el tipo más frecuente de afección parenquimatosa. Puede ser asintomática y solo detectable por medio de pruebas de funcionamiento pulmonar.

Otras manifestaciones pulmonares son hipertensión, hemorragia alveolar, neumotórax, hemotórax y vasculitis (Daniel, 1987).

Manifestaciones cardíacas

La miocarditis con datos clínicos evidentes se presenta pocas veces en el LES, pero cuando se desarrolla puede originar insuficiencia cardíaca congestiva con taquicardia, ritmo de galope y cardiomegalia. Las arritmias son infrecuentes, y se consideran un dato preterminal. La endocarditis verrucosa del LES, con las vegetaciones características de Libman-Sacks, suele ser asintomática y se diagnostica únicamente en la necropsia. Se puede presentar engrosamiento de las cúspides de la válvula aórtica con la insuficiencia aórtica resultante. Por lo regular se reconoce enfermedad de la arteria coronaria,

posiblemente relacionada con el tratamiento con corticoesteroides (Daniel, 1987).

Manifestaciones oculares

El trastorno ocular está presente en 20 a 15% de los pacientes. El dato retinal característico es una lesión exudativa blanca y vellosa que se origina por degeneración focal de la fibra nerviosa de la retina, secundaria a vasculitis retiniana. La escleritis es también manifestación de vasculitis ocular. La ulceración corneal ocurre junto con síndrome de Sjögren (Daniel, 1987). Dicho síndrome es caracterizado por una inflamación de las glándulas exócrinas, lo cual provoca sequedad en ojos y boca (Segal, Pogatchnik, Holker, Liu, Sloan Y Rhodes, 2012).

Manifestaciones gastrointestinales

Se puede presentar ulceración gastrointestinal debida a vasculitis. Las manifestaciones incluyen dolor abdominal, diarrea y hemorragia. Puede observarse pancreatitis, colecistitis y hepatitis aguda y crónica (Daniel, 1987).

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas son de las patologías principales que acompañan al LES y por lo regular son secundarias a infecciones o problemas metabólicos (Alkhotani, 2013). Engloban padecimientos como convulsiones, parálisis de pares craneales, meningitis aséptica, migraña, neuritis periférica y accidentes vasculares cerebrales. Aunado a las enfermedades anteriores también se llegan a presentar trastornos mentales y de conducta como psicosis y depresión. Estos padecimientos han sido englobados en lo que se denomina Lupus Neuropsiquiátrico (LES-NPS) que se detalla más adelante.

DIAGNÓSTICO.

Debido a que existe una gran heterogeneidad tanto clínica como semiológica ha sido importante establecer criterios específicos para poder clasificar a los pacientes con LES.

Es por tal motivo que el Colegio Americano de Reumatología (CAR) en 1982, elaboró una lista con 11 síndromes que favorecieron un gran avance en la sensibilidad y especificidad diagnóstica del LES. Estos 11 síndromes, fueron revisados en 1997 (tabla 1).

Tabla 1: Muestra los 11 síndromes que conforman al LES.

1. Eritema malar.
2. Eritema discoide.
3. Fotosensibilidad.
4. Úlceras Orales.
5. Artritis.
6. Serositis.
7. Afección renal.
8. Afección neurológica.
9. Afección hematológica.
10. Anticuerpos antinucleares.
11. Afección inmunológica.

A pesar de que el LES se diagnostica en función de diversos criterios tanto clínicos como de laboratorio, no se debe perder de vista la globalidad del enfermo, así como el hecho de no presentar cuatro de los once síndromes clínicos que conforman al LES, no debe excluir al paciente de consideración y de tratamiento (Coín, 2007).

LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO.

Como se ha mencionado anteriormente el LES puede llegar a afectar a distintos órganos y sistemas, entre ellos al Sistema Nervioso Central (SNC). Las manifestaciones en este sistema tienen una gran morbilidad, pero menor causa de mortalidad en pacientes con LES infantil (Benseler, y Silvermann, 2007).

Se define como Lupus Neuropsiquiátrico (LES-NP) a aquellos pacientes con LES, que manifiestan compromiso en el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP).

Se cree que la afectación al SNC es, en el 48% de los casos, la primera manifestación del LES, y en su evolución el SNC se verá afectado en el 80% de los casos (Mactzi, et al., 2010).

Se ha descrito que en población infantil la presencia de Lupus Neuropsiquiátrico (LES-NP) se presenta en un 20% a un 95% de los pacientes. Dicho porcentaje varía ya que hay una falta de definiciones estándar de LES-NP en población pediátrica (Mactzi, et al., 2010). Otros estudios establecen que más del 50 % de los pacientes con LES manifiestan alteraciones psiquiátricas y neurológicas (Kozora, et al., 2007).

Algunas manifestaciones neurológicas y psiquiátricas incluyen convulsiones, derrame cerebral, isquemia, mielitis transversa, psicosis, depresión y alteraciones cognoscitivas.

El Colegio Americano de Reumatología (CAR) en 1999 propone una nomenclatura que incluye 19 síndromes que conforman al LES-NP, y abarca manifestaciones clínicas tanto en el SNC y SNP. La clasificación se muestra en la tabla 2.

SNC	SNP
Meningitis aséptica	Síndrome de Guillian-Barré
EVC	Trastornos autonómicos
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatía
Cefalea	Miastenia gravis
Trastornos del movimiento (corea)	Neuropatía craneal
Mielopatía	Plexopatía
Convulsiones	Polineuropatía
Trastornos del tejido	
Estados confusionales	
Trastornos de ansiedad	
Deterioro Cognoscitivo	
Psicosis	

Tabla 2. Muestra los 19 síndromes que conforman al LES-NPS.

Se ha demostrado que el 93.1% de los pacientes con LES-NPS tienen alteraciones en el SNC, y solo el 6.9% presenta enfermedades que involucran el SNP (Alkhotani, 2013).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con LES continúan presentando dificultades importantes en el diagnóstico y en el tratamiento. Estas dificultades se deben en parte a la ausencia de especificidad de estas manifestaciones, por lo que ante la aparición de una clínica neurológica en un paciente con LES se debe establecer el diagnóstico diferencial entre la propia enfermedad, una enfermedad infecciosa concomitante, la comorbilidad del paciente y el tratamiento administrado (Martínez, et al., 2009).

Como se puede observar el CAR considera el deterioro cognoscitivo como una entidad clínica más que puede conformar al LES-NP. Los estudios han demostrado que dichas alteraciones afectan al 59% de los niños y adolescentes que padecen LES. Dicho porcentaje es similar al de los adultos con esta enfermedad (Levy, et al., 2008).

Se ha estipulado un espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas con su porcentaje de incidencia, donde la cefalea es la manifestación clínica más común presentada hasta en un 66% de la población con LES, sin embargo en niños con LES-NP se presenta de un 50 a un 75%. La cefalea asociada al lupus es asociada a enfermedades cerebrovasculares como vasculitis y trombosis (Benseler, y Silvermann, 2007).

Siguiendo a la cefalea la segunda entidad clínica más común en el LES-NP infantil son los trastornos psiquiátricos. En 1999 el CAR definió la entidad psiquiátrica como trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, estados confusionales psicosis y disfunción cognoscitiva.

Debe mencionarse que las manifestaciones psiquiátricas, entre ellas las alteraciones cognoscitivas, se presentan en un 70% en el primer año de la enfermedad (Mactizi, et al., 2010). En particular, la psicosis se presenta en un 12 a 40% de los niños con LES-NP (Benseler y Silverman, 2007).

En cuanto a los trastornos del estado de ánimo, se estipula a la depresión como la enfermedad más común y siempre secundaria al LES-NP, sin embargo han encontrado poca asociación al uso de corticoesteroides (Benseler, y Silverman, 2007).

Las crisis convulsivas se reportan con una incidencia del 18% y los estudios de Benseler, y Silvermann, 2007., los asocian a accidentes cerebrovasculares.

Alteraciones cognoscitivas en Lupus Neuropsiquiátrico

Son de particular interés para este estudio las alteraciones cognoscitivas presentes en esta enfermedad. Se ha reportado una incidencia en el 30% de los niños que tienen LES-NP (Levy, et al., 2008). Según el CAR, el diagnóstico es confirmado cuando hay alteración en al menos un área cognitiva entre las que se incluye a la atención, la memoria, el procesamiento visuo-espacial, el lenguaje, la solución de problemas, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (Benseler, y Silverman, 2007).

El CAR establece también criterios para clasificar el deterioro cognoscitivo en los pacientes con LES-NP. Establecen que 3 o menos dominios cognoscitivos deteriorados describen un deterioro leve, 3 o más dominios cognoscitivos afectados es una deterioro moderado y 5 o más dominios cognoscitivos describen un deterioro severo (Coín, 2007).

Existen diversos estudios relacionados a las alteraciones cognoscitivas en el LES-NP tanto en población infantil como en adultos. Es común encontrar tanto en estudios con niños como en adultos que las áreas cognoscitivas más afectadas son las 7 áreas mencionadas anteriormente. Sin embargo también se estipula que no hay un patrón específico de alteraciones cognoscitivas, y que esta heterogeneidad es debida a la patofisiología que subyace a las distintas manifestaciones del Lupus Neuropsiquiátrico (Levy, et al., 2008).

A pesar de que se considera a las alteraciones cognoscitivas como parte del LES-NP, diversos estudios en población adulta, han reportado alteraciones

cognoscitivas en pacientes con LES, pero no ha habido un consenso en cuanto a la prevalencia e intensidad de las mismas (Carbotte, Denburg y Denburg, 1995, citados en Loukkola, 2003). En otros estudios se ha observado que las alteraciones cognoscitivas son más frecuentes en los pacientes con LES-NP que los de LES (Carbotte, Denburg y Denburg, 1995, Hanly, 1992, citados en Loukkola, 2003).

Loukkola y cols. (2003), reportan en un estudio con adultos que de esas 7 áreas cognoscitivas solo son 3 en las que encuentra alteraciones. Encontró evidencia de que los pacientes con LES-NP tienen un rendimiento peor que los LES sin alteraciones neuropsiquiátricas en velocidad de procesamiento y atención. Por otro lado el grupo de LES-NP difirió significativamente del grupo control pero no del los pacientes con LES sin alteraciones cognoscitivas en memoria verbal inmediata y diferida.

En los resultados aportados por Loukkola (2003), también se reporta que no hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a alteraciones del estado de ánimo como depresión, los fármacos empleados ni el género.

PATOGÉNESIS DE LAS ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN LES

El mecanismo exacto de patogénesis aun no se conoce. Se ha descrito que los anticuerpos y las citocinas parecen ser los responsables que participan en los daños al SNC y que causan trombosis, vasculopatías, inflamación y muerte neuronal (Levy, 2009).

En la tabla 3 se muestran las patologías más comunes que son las responsables de provocar alteraciones neurológicas y psiquiátricas en los pacientes con LES (Alkhotani, 2013):

Tabla 3: Mecanismos patogénicos en el Lupus Neuropsiquiátrico.

Vaculopatía	Vaculopatía Inflamatoria de pequeños vasos.
	Vasculitis (raro).
Auto-anticuerpos	Efectos Pro-coagulación.
	Efecto citotóxico directo.
Citocinas	Proliferación de producción de anticuerpos.
	Captación de células inmunes.
	Alteración de la barrera hematoencefálica.

Aunadas a las patologías anteriores, también existen algunas patologías que de manera secundaria son responsables, en algunos casos, de las manifestaciones del LES-NPS; dichas patologías involucran a las infecciones en general, hipertensión, anormalidades metabólicas (falla renal, anormalidades electrolíticas e hipoxia), drogas, púrpura trombocitopénica, apnea del sueño y alteraciones tiroideas (Alkhotani, 2013).

En estudios post-mortem se ha encontrado de manera universal que existe oclusión vascular. Los hallazgos patológicos más comunes son atrofia cortical, micro hemorragias y micro infartos (Alkhotani, 2013).

Los anticuerpos que han sido relacionados a las alteraciones cognoscitivas en niños y adultos con LES son los anticuerpos antineuronales, anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos anti-NR2. Por otro lado los anticuerpos que participan en las manifestaciones psiquiátricas como alteraciones del estado de ánimo y psicosis en el LES son los anticuerpos antiribosomales-P, los anticuerpos antifilamentos, anticuerpos antiendoteliales, anticuerpos anti-Ro, anticuerpos anti-Smith (Levy, 2008).

A pesar de que existe conocimiento acerca de los anticuerpos implicados en el LES, se dice que son pocos los estudios y por lo tanto no han encontrado una asociación fuerte o utilidad clínica (Levy, 2008).

ESTUDIOS DE IMAGEN EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Los estudios de neuroimagen pueden ser una herramienta útil en la evaluación inicial cuando se sospecha deterioro cognoscitivo o alguna otra manifestación del LES-NP en niños y adolescentes con LES (Levy, 2008).

Las técnicas de neuroimagen que más se emplean en las investigaciones de pacientes con LES son principalmente la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único de la perfusión cerebral regional (SPECT) (Coín, 2007).

Estudios con RM, han mostrado la existencia de cambios estructurales en el SNC en pacientes con LES, tales como atrofia cortical, lesiones focales y cambios volumétricos en el cerebro, aunque no encontraron cambios específicos relacionados con las alteraciones cognoscitivas (Chinn, et. al., 1997; citado en Loukkola, et. al., 2003).

Dichas técnicas de neuroimagen son frecuentemente empleadas ya que se ha establecido que la RM es útil para localizar daño cerebral estructural y que el SPECT identifica anormalidades cerebrales a nivel funcional antes de la ocurrencia de daños estructurales.

Como ya se ha mencionado anteriormente en el LES hay afectación en un 14 a 90% en el SNC, y dichas alteraciones corresponden con hallazgos en técnicas de neuroimagen que arrojan una prevalencia de deterioro cerebral del 25 al 50% en pacientes sin LES-NP y del 15 al 78% en pacientes con LES-NP (Tomietto, et al., 2007).

Los daños cognitivos en pacientes con LES sin síntomas psiquiátricos se han atribuido típicamente a disfunción subcortical más que a cortical (Lerits, 2002). Por otra parte, los hallazgos mediante estas técnicas de imagen apoyan dicha hipótesis, encontrándose lesiones en sustancia blanca, y aumento del volumen de los ventrículos (Coín, 2007).

En un estudio realizado por Tomietto y cols. en el 2003, compararon los resultados de evaluar el deterioro cerebral en pacientes con LES con técnicas

neuropsicológicas y RM. En cuanto a los estudios con RM encontraron que el 48% de los pacientes presentaban atrofia en los lóbulos frontales, occipitales y temporales, lesiones isquémicas múltiples e individuales. En el 71% de los pacientes se obtuvo una correspondencia entre los resultados de la RM y estudios neuropsicológicos, por lo que concluyen que este tipo de estudios de neuroimagen junto con estudios neuropsicológicos son útiles para localizar daño cerebral estructural en el LES.

Otras investigaciones en LES empleando como técnica de imagen al SPECT, han reportado que en el 75% de los participantes se presentó hipoperfusión cerebral, 67% de pacientes sin criterios de actividad también presentaron un SPECT anormal hipotetizando que la causa era trombosis mediada por anticuerpos además de que detectaron cambios vasculares (Kao, et al., 1999).

Otros estudios con SPECT también han mostrado que existen anomalías en pacientes sin manifestaciones neuropsiquiátricas. Observan que el 32% presentan anomalías isquémicas, el 30% lesiones periventriculares y subcorticales y un 11% corticales (Sanna, et al., 2000).

Como se ha descrito anteriormente los pacientes con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas ya presentan lesiones estructurales en el SNC, a pesar de que no haya datos clínicos de alteración. Es de esperar que los pacientes con LES-NP presenten lesiones estructurales que pueden ser captadas por RM y por SPECT reflejando que hay lesiones vasculares que provocan otras lesiones y alteración en la sustancia blanca (Benseler y Silvermann, 2002).

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Debido a que las alteraciones cognitivas son una manifestación clínica del LES-NP, pero que no excluye a los pacientes con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas, el CAR tiene clasificadas las alteraciones cognitivas en los pacientes con LES, que como ya se ha mencionado corresponden a memoria, atención, lenguaje, procesamiento visoespacial,

velocidad de procesamiento, solución de problemas y funciones ejecutivas. Para poder determinar si un paciente con LES está afectado en alguno de estos dominios cognitivos, el mismo CAR propone una batería para medir las funciones cognoscitivas en adultos con LES, las cuales son las siguientes:

- National Adult Reading Test.
- Digit Symbol Substitution Test.
- Trail Making Test (parts A and B).
- Stroop Color and Word Test.
- California Verbal Learning Test.
- Rey-Osterrieth Complex Figure Test delay and recall.
- WAIS III Letter Numbering Sequencing.
- Controlled Oral Word Association Test.
- Animal Naming.
- Finger Tapping.

Esta batería fue propuesta para evaluar las funciones cognoscitivas en adultos con LES, sin embargo el CAR establece que puede emplearse para evaluar a adolescentes mayores (Levy, et al., 2008).

Para poder realizar la evaluación de las funciones cognoscitivas en niños con LES con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas se adaptan las pruebas quedando en ocasiones la misma prueba que tenga normas para población infantil (Eyal, et al., 2010).

Algunos de los Tests que pertenecen a la batería para evaluar las funciones cognoscitivas en LES no tienen normas en población mexicana, por lo que no sería apropiada su administración.

Con fines de esta investigación, se ha adaptado una batería que evalúa las áreas cognitivas que establece el CAR como afectadas en el LES-NP, utilizando pruebas que tienen normas para población mexicana. La batería se muestra en la tabla 4.

Tabla 4: Subpruebas Neuropsicológicas por Dominio Cognoscitivo.

Área cognitiva	Categoría	Subprueba
Memoria	Visual (copia y evocación)	*Lista de figuras (ENI).
	Verbal (codificación y evocación)	*Lista de palabras (ENI). *Recuerdo de una historia (ENI).
Atención		*Cancelación de dibujos (ENI) *Búsqueda de símbolos (WISC-IV)
Lenguaje	Expresivo	*Denominación de imágenes (ENI).
	Impresivo.	*Designación de imágenes (ENI). *Seguimiento de instrucciones (ENI).
Procesamiento visuoespacial.		*Copia y Evocación de la Figura Compleja (ENI). *Ubicación de coordenadas en un plano (ENI)
Solución de Problemas (Funciones ejecutivas).		*Aritmética (WISC-IV). *Pirámide de México (ENI).

Velocidad de Procesamiento.	* Búsqueda de símbolos (WISC-IV).
	*Registros (WISC-IV)-
Funciones Ejecutivas	*Fluencia verbal (ENI).
	*Pirámide de México (ENI).
	*Números y letras (WISC-IV)..

Muestra las pruebas y dominios cognoscitivos correspondientes que tienen normas para población infantil mexicana y que fueron empleadas para la evaluación cognitiva en este trabajo. **ENI (Evaluación Neuropsicológica Infantil), WISC_IV (Escala de Inteligencia Wechsler para niños cuarta versión).**

TRATAMIENTO

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES suelen ocurrir en el contexto de una afectación por la enfermedad lúpica en otros órganos, y habitualmente interviene otra variedad de mecanismos fisiopatológicos que incluye activación neuronal inmunomediada, lesión, muerte o desmielinización o afectación isquémica debida a alteraciones de la perfusión ((Martinez, et al., 2009).

Una vez que se ha diagnosticado a un paciente con LES-NP, el primer paso consiste en identificar y tratar los factores potencialmente agravantes como hipertensión, infección y anormalidades metabólicas (Martinez, et al., 2009).

El tratamiento farmacológico en esta enfermedad está centrado en inmunosupresores siendo los más comunes la ciclofosfamida y aziatropina, en combinación con corticoesteroides como la prednisona (Benseler y Silvermann, 2007).

Los corticoesteroides en el LES grave pueden suprimir la actividad de la enfermedad y prolongar la vida. Las propiedades inmunosupresoras antiinflamatorias de estos fármacos tienen una función significativa en su eficacia terapéutica. El tratamiento con corticoesteroides en altas dosis (prednisona 1mg/kg/día por vía oral), disminuye los valores de inmunoglobulina y títulos de anticuerpo, y suprime las respuestas inmunitarias (Stites, 1987).

La terapéutica con dosis altas de corticoesteroide se recomienda en lupus agudo, lupus agudo del sistema nervioso central, anemia hemolítica autoinmunitaria aguda y púrpura trombocitopénica (Stites, 1987).

Si el estado inmunitario del paciente no mejora o si aparecen efectos colaterales graves por el tratamiento con corticoesteroides, está indicado el tratamiento inmunosupresor con citotóxicos como ciclofosfamida, clorambucil o azatioprina (Stites, 1987).

La administración de terapias con corticoesteroides produce con frecuencia efectos colaterales con frecuencia indeseables, entre los que se encuentran síntomas neuropsiquiátricos de importancia (Téllez, 2009).

Como se ha mencionado anteriormente la prednisona es el corticoesteroide más empleado en el LES; y se ha demostrado que las alteraciones más comunes provocadas por la corticoterapia incluye síntomas de hipomanía, manía, depresión y psicosis y la incidencia que se reporta es variada, sin embargo se establece que cerca de un 50% de los pacientes tratados con corticoterapia lo padecen.

Se ha descrito que los síntomas psiquiátricos observados durante el tratamiento con corticoesteroides simulan un trastorno bipolar. El paciente puede presentar en un comienzo, síntomas depresivos y compromiso de la memoria, y posteriormente presentar un cuadro de agitación maníaca (Chrousos, 2001; citado en Téllez, 2009).

En cuanto a los hallazgos patofisiológicos que se evidencian por el uso de corticoesteroides se han encontrado alteraciones en el hipocampo y/o el hipotálamo, estructuras que han sido relacionadas con cambios en el afecto, el pensamiento o el comportamiento que se observa en pacientes con corticoterapia (Téllez, 2009).

En estudios con animales se ha demostrado que un incremento en los niveles séricos de los corticoesteroides produce estrés oxidativo, lo cual provoca apoptosis de las células piramidales y reduciendo el número de receptores de glucocorticoides en el hipocampo específicamente en el CA1. Lo anterior se ha relacionado con algunas lesiones que se presentan en enfermedades degenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (Hiroya, 2010).

Se ha descrito que el proceso cognoscitivo que se ha visto más afectado debido al uso de corticoesteroides es la memoria. El compromiso de la memoria verbal y de la memoria a corto plazo es frecuente y está relacionada con la dosis empleada de corticoesteroides (Téllez, 2009).

Usualmente en condiciones de uso crónico y elevado de glucocorticoides, hay evidencia de alteraciones cognoscitivas por ejemplo hay alteraciones en la memoria declarativa. Sin embargo estos déficits se pueden explicar ya que el proceso mnésico de base alterado es la evocación de información pero esta alteración puede ser reversible dependiendo de la dosis empleada de glucocorticoides (Colucci, 2008).

Reenan (1996), estudió cognitivamente a pacientes con enfermedades sistémicas tratados con prednisona y encontró evidencia de alteraciones en la memoria explícita, por lo que establece que antes de iniciar un tratamiento con glucocorticoides se deben considerar las alteraciones en la memoria.

En estudios con animales se siguen encontrando patrones cognitivos alterado similares a los que se encuentran en personas. En un estudio realizado con ratas tratadas por 90 días con prednisona y posteriormente sometidas a tareas de aprendizaje y memoria, encontraron que la exposición

crónica a la prednisona provoca alteraciones en aprendizaje y memoria, además de que incrementa la reactividad glial en regiones hipocámpicas (Ramos, 2002).

JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, capaz de expresarse en la población pediátrica con alteración en diferentes sistemas, entre los que se encuentra el sistema nervioso. El curso de la enfermedad es crónico y más agresivo en los niños, con gran impacto en los índices de hospitalización y morbi-mortalidad.

En el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza, dentro del grupo de enfermedades reumáticas, el Lupus eritematoso ocupa el segundo lugar después de la artritis reumatoide juvenil.

En la actualidad los estudios de seguimiento de niños con LES-NP son escasos y los informes sobre el comportamiento de la enfermedad en su mayoría son en población adulta. En México no se han reportado estudios sobre el deterioro cognoscitivo en niños con LES con y sin alteraciones neuropsiquiátricas. Aunado a lo anterior se sabe que las manifestaciones cognoscitivas comienzan a presentarse dentro del primer año de la enfermedad a partir del diagnóstico. Por tal motivo surge el interés de conocer e informar el perfil cognoscitivo de los niños con LES con y sin alteraciones neuropsiquiátricas, y poder determinar si existen diferencias entre dichos perfiles cognoscitivos; ya que la información en la literatura internacional es variable dependiendo la población estudiada.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Para conocer cómo es el patrón y manifestación de las alteraciones cognoscitivas en niños con LES con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas este proyecto tuvo 2 objetivos generales, los cuales se describen a continuación.

Debido a que el CAR reconoce 7 áreas cognoscitivas afectadas como parte de las manifestaciones clínicas del LES-NP las cuales son: memoria, procesamiento visoespacial, lenguaje, solución de problemas, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas y que se ha descrito que tanto los pacientes con LES con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas llegan a presentar alteración neurocognitiva. Por lo tanto se busca:

1. Determinar si existe diferencia en las 7 áreas cognitivas propuestas por el CAR entre niños con LES con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas.
2. Conocer el nivel de deterioro cognoscitivo de los niños con LES con y sin manifestaciones neuropsiquiátricas con base en la clasificación propuesta por el CAR.

Para lo cual se plantean las siguientes hipótesis:

1. Existen diferencias significativas en el desempeño cognoscitivo en las 7 áreas cognoscitivas propuestas por el CAR entre los niños que tienen LES con manifestaciones neuropsiquiátricas y los niños con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas
2. El grupo de niños con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas tendrán un mayor nivel de deterioro cognoscitivo que los niños con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas.

TIPO DE ESTUDIO

- Exploratorio.

VARIABLES DE RELEVANCIA.

- ***Variables Independientes.***

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Definición Conceptual: es una enfermedad autoinmune, resultado de la falla en la regulación del sistema inmunológico, que conlleva a la producción de anticuerpos, formación de complejos inmunes.

Definición Operacional: con fines de este proyecto se consideró portador de lupus a aquel individuo menor de 16 años que cumpliera con al menos 4 criterios de acuerdo a la Colegio Americano de Reumatología 1997.

Tipos de variable: nominal.

Lupus Neuropsiquiátrico (LES- NPS)

Definición Conceptual: es una enfermedad autoinmune, resultado de la falla en la regulación del sistema inmunológico, que conlleva a la producción de anticuerpos, formación de complejos inmunes, que involucra al sistema nervioso central y periférico.

Definición Operacional: con fines de este proyecto se consideró portador de Lupus Neuropsiquiátrico a aquel individuo menor de 16 años que presentó uno o más síndromes Neuropsiquiátricos de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología 1999.

Tipos de variable: nominal.

- ***Variables Dependientes.***

Desempeño Cognoscitivo.

Definición conceptual: Ejecución de un sujeto es las áreas de atención, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento.

Definición Operacional: Ejecución en puntuaciones escalares o percentiles en la Escala de Inteligencia Wechsler para niños WISC-IV y en la Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI.

Tipo de variable: Intervalo-Razón

METODOLOGÍA

Sujetos:

Se reclutaron en seis meses 12 niños (10 mujeres y 2 hombres) con diagnóstico de LES; 8 de ellos portadores de LES-NPS y 4 de ellos portadores de LES. Las edades de los pacientes oscilaron entre los 9 años y los 15 años. Todos ellos fueron referidos por el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General, Unidad Médica de Alta Especialidad Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.

Como criterios de inclusión, los participantes tenían que tener el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y tipo de Lupus que presenta. Los pacientes tenían que estar inscritos en una escuela de educación regular, haber comenzado tratamiento farmacológico, no estar cruzando por algún periodo de depresión y/o ansiedad, y no haber presentado un brote lúpico en los últimos 6 meses. Los criterios de exclusión fueron un CI menor a 70 y haber recibido el diagnóstico de alguna enfermedad neurológica antes de haber recibido el diagnóstico de LES.

Escenario:

La evaluación neuropsicológica se realizó en un consultorio, que contaba con todos los requerimientos espaciales que solicitan las pruebas neuropsicológicas, del Servicio de Higiene Mental del Hospital General, Unidad Médica de Alta Especialidad Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.

Instrumentos:

Para conocer datos generales sobre los pacientes y sobre el curso de su enfermedad, se empleó una entrevista inicial donde se obtuvieron datos personales, así como aspectos del desarrollo y del aprendizaje (Ver anexo 1).

Debido a que el presente trabajo formó parte de una investigación realizada en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General, Unidad Médica de Alta Especialidad Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS, los padres de los pacientes tuvieron que firmar una carta de consentimiento, donde aceptaron la evaluación neuropsicológica para sus hijos (Ver anexo 2).

Para realizar la evaluación neuropsicológica se emplearon dos baterías Neuropsicológicas:

1. **Escala Wechsler para niños WISC-IV** (Wechsler, 2007) permitió obtener el perfil cognoscitivo en general con la obtención del Coeficiente Intelectual (CI), tanto verbal como de ejecución. Esta prueba otorga puntuaciones promedio (80-120). Las puntuaciones que quedan por arriba del promedio son clasificadas como Superior (121-130), y Muy Superior (131-160); por el contrario las puntuaciones que caen debajo del promedio se clasifican como Límite (70-79), y Muy bajo (40-69). Las subpruebas que se incluyen en esta escala, ayudan a la obtención de otros índices como el de Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptual, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. Los valores promedio van del 80-120. Cabe destacar que esta prueba consta de baremos mexicanos, lo que asegura la validez de la medición cognoscitiva. Igualmente, sus baremos están disponibles para poblaciones de edades de 6 – 16 años de edad (edad de la muestra estudiada).
2. **Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI** (Matute, Rosselli, Ardila y Ostrosky, 2007). Esta batería es un instrumento validado y

estandarizado en población mexicana, que explora dominios cognoscitivos para detectar el nivel de desarrollo neuropsicológico en niños de 5 a 16 años de edad. Debido a lo anterior y a que otorga percentiles por dominio cognoscitivo se decidió evaluar con ella. De tal modo a fin de valorar cada dominio cognoscitivos se administraron las siguientes subpruebas:

Atención: Dígitos en Progresión y Regresión (atención auditiva) y Cancelación de Letras y Dibujos (atención visual).

Memoria: Lista de Palabras, Codificación de una historia (codificación/verbal-auditiva). Lista de figuras Copia de la figura compleja (codificación/visual). Recobro espontáneo de la lista de palabras, recobro por claves, reconocimiento verbal auditivo, recuperación de una historia (Evocación Auditiva). Recobro de la figura compleja, recobro espontáneo de la lista de figuras, recobro por claves, reconocimiento visual (Evocación Visual).

Lenguaje. Expresión: denominación de imágenes, coherencia narrativa, longitud de la expresión. Comprensión: designación de imágenes, seguimiento de instrucciones, comprensión del discurso.

Habilidades Espaciales. Ubicación de coordenadas, Dibujos desde Ángulos Diferentes, Orientación de Líneas, Expresión y Comprensión Derecha-Izquierda.

Funciones Ejecutivas: Fluidez verbal semántica (frutas, animales) y fonémica y Pirámide de México.

Procedimiento:

El Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General, Unidad Médica de Alta Especialidad Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS, seleccionó y refirió a 12 niños diagnosticados con LES o con LES-NPS que cubrieron los criterios de inclusión. Una vez referidos los pacientes al Servicio de Neuropsicología, se les citó para comenzar la evaluación Neuropsicológica. La evaluación se realizó en dos momentos, debido a que las pruebas administradas son largas, por lo que por paciente la

evaluación se realizó en 2 sesiones de 1.5 hrs a 2 hrs. En la primera sesión de evaluación, los padres contestaron el cuestionario de datos, firmaron la carta de consentimiento y se administró la Escala Wechsler de Inteligencia WISC-IV. En la segunda sesión únicamente se administró la batería Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI. Una vez terminada la evaluación de toda la muestra, se procedió a obtener los puntajes de cada una de las subpruebas, y se realizó el análisis estadístico, para de esta manera poder aceptar o rechazar las hipótesis establecidas.

ANÁLISIS DE DATOS

Análisis Estadístico:

Para poder determinar si hubo diferencias en el desempeño cognoscitivo entre los pacientes con LES y los pacientes con LES-NPS, se realizó un análisis de varianza ANOVA comparando los puntajes de CI, los Índices de Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptual, Memoria de Trabajo, Velocidad de Procesamiento y de los Percentiles obtenidos de las 7 áreas cognoscitivas evaluadas.

En un intento de encontrar diferencias más específicas, ya que la naturaleza de la prueba ENI ayuda a identificar en que parte del proceso cognoscitivo hay problemas, se realizó un ANOVA, comparando las puntuaciones escalares de cada subprueba de los 7 dominios cognoscitivos, más las subpruebas del WISC-IV.

Debido a que este estudio no contó con un grupo control y las pruebas empleadas proporcionan un valor de referencia, se realizó la prueba de Dunn's de comparaciones múltiples para determinar si los puntajes escalares obtenidos por cada uno de los grupos eran diferentes a la normalidad.

Análisis Neuropsicológico:

La neuropsicología clínica se basa tanto en diseños cuantitativos como cualitativos; por lo tanto no solamente toma en consideración las puntuaciones obtenidas de cada paciente, sino que considera también la forma en que ejecuta cada persona, y para establecer alteraciones se debe tomar en cuenta tanto las fortalezas como las debilidades cognoscitivas.

Para realizar este análisis se consideraron las puntuaciones normalizadas que proporciona cada prueba. Para la información arrojada por el **WISC-IV** tenemos los siguientes parámetros: <70 se desvían significativamente debajo de lo normal. Entre 70 y 80 se consideran puntajes en el límite de la normalidad. De 80 a 90 promedio bajo, de 90 a 110 promedio, de 110 a 120 promedio alto y de 120 a 130 superior, > 130 significativamente muy superiores. Para las subpruebas tanto del **WISC-IV** como de la **ENI**, se evaluaron los puntajes escalares, y para ellos se establecen los siguientes parámetros: <7 se desvían significativamente por debajo de la norma. De 7 a 13 dentro del promedio y >13 se sitúan significativamente por arriba de la norma.

Tomando en consideración los parámetros anteriores se realizó un análisis profundo del desempeño cognoscitivo de cada paciente y de cada grupo, por lo tanto se pudo obtener información de cuáles son las áreas cognoscitivas que tuvieron un buen desempeño o desempeño promedio y cuáles de ellas tuvieron desempeño deficiente o debajo del promedio. Con esta información se obtuvieron frecuencias de ambos grupos de pacientes que ejecutaron por debajo de la norma a pesar de que estadísticamente no hubo diferencias entre ellos.

Este análisis permitió también determinar la cantidad de áreas cognoscitivas afectadas por paciente, para poder clasificar el nivel de deterioro cognoscitivo que presentan.

RESULTADOS

La muestra total fue de 12 pacientes, 8 de ellos con Lupus Neuropsiquiátrico y 4 de ellos con Lupus Eritematoso Sistémico. Para poder realizar el análisis de datos, la muestra se redujo a 11 sujetos ya que un paciente con Lupus Neuropsiquiátrico, cumplió con un criterio de exclusión de la muestra, es decir obtuvo un Coeficiente Intelectual CI de 57 el cual equivale a un puntaje inferior.

Se realizó una ANOVA para comparar el CI y los índices de las áreas que mide el WISC-IV, como el Índice de Comprensión Verbal (ICV), el Índice de Razonamiento Perceptual (IRP), El Índice de Memoria de Trabajo (IMT) y el Índice de Velocidad de Procesamiento (IVP). Solo se encontró diferencia significativa para el Índice de Memoria de trabajo con una $F_{10} = 0.08$; $p = 0.010^*$.

Tabla5: Puntajes CI e Índices Cognitivos WISC-IV.

Sujeto	Edad	CI	ICV	IRP	IMT*	IVP
LES-NPS-1	13.8	71	77	84	52	80
LES-NPS-2	14.1	57	61	69	65	65
LES-NPS-3	9.8	77	81	84	77	83
LES-NPS-4	15.2	81	83	88	77	94
LES-NPS-5	14.4	87	98	96	80	94
LES-NPS-6	11.6	71	69	86	62	85
LES-NPS-7	11.6	89	110	98	86	94
LES-NPS-8	11.5	83	75	94	86	94
LES-1	14.11	97	81	117	91	121
LES-2	15.0	75	77	90	94	59
LES-3	15.6	99	85	100	102	115
LES-4	11.5	78	77	77	97	85

Tabla 5: Muestra las edades, puntajes índice y el CI total de cada uno de los pacientes tanto del grupo LES, como del grupos LES-NPS

Para determinar si existen diferencias entre los grupos en cada una de las subpruebas que conformaban a los dominios cognoscitivos, se realizó un ANOVA obteniéndose diferencias significativas ($F_{10}= 0.420$; $p=0.013$) en la subprueba de Números y Letras del WISC-IV.

En la subprueba de Reconocimiento Visual de la ENI, también se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($F_{10}= 0.082$; $p=0.02$). La prueba de Dígitos en Progresión obtuvo diferencias significativas ($H=5.96$; $p=0.05$).

Finalmente también hubo diferencias en la subprueba de Orientación de Líneas ($F_{10}= 0.310$; $p=0.005$).

Se observa que la única prueba que obtuvo una media por debajo de tres desviaciones estándar fue la prueba de números y letras para el grupo LES-NPS (Figura 1).

1. Subpruebas que obtuvieron diferencias significativas.

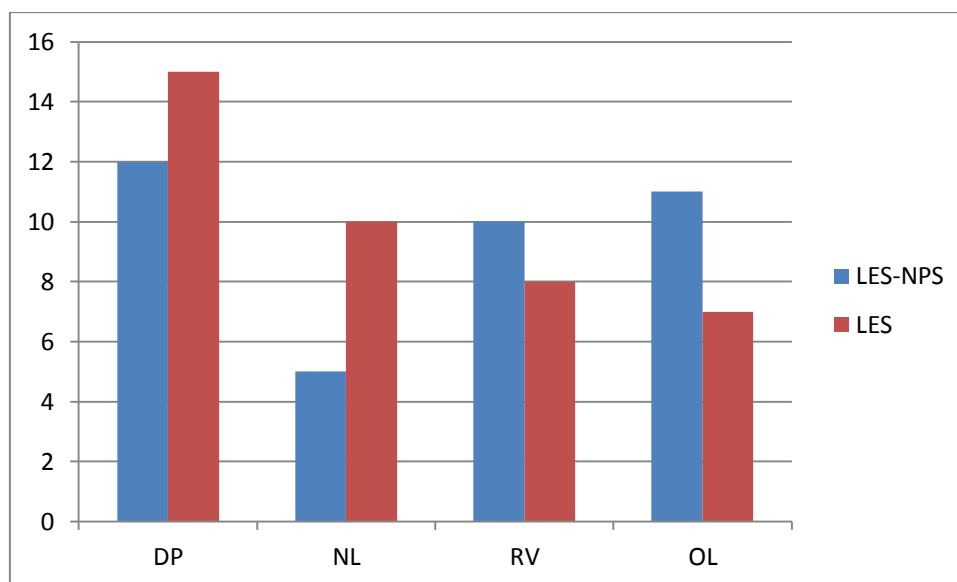


Figura 1 Muestra las medias de los puntajes obtenidos, puntuación promedio (10, +/- 3), en las subpruebas de Dígitos en Progresión (DP), Números y Letras (NL), Reconocimiento visual (RV) y Orientación de Líneas (OL), donde se obtuvieron diferencias significativas al comparar ambos grupos. El grupo con LES-NPS ejecuta peor que el grupo LES en las subpruebas DP y NL, por el contrario el grupo LES ejecuta peor que el LES-NPS en RV y OL, por parte del grupo LES-NPS.

Las pruebas utilizadas han sido estandarizadas para ser aplicadas en la población Mexicana y nos dan valores de referencia promedio en los puntajes, como en nuestro estudio nosotros no tenemos un grupo control de sujetos sanos, utilizamos los valores de referencia estandarizados para cada prueba y los empleamos para evaluar si los puntajes obtenidos por los grupos de pacientes eran significativamente diferentes de aquellos que se esperan de la población normal.

Al analizar la puntuaciones obtenidas por los pacientes en la subprueba de dígitos en progresión mostraron diferencias significativas entre los grupos ($H_2= 8.888$, $P = 0.012$), para evaluar si todos los grupos eran diferentes entre ellos, realizamos la prueba de Dunn's para las comparaciones múltiples, con ella observamos que las diferencias en las puntuaciones se encuentran entre los valores de referencia y aquellas obtenidas por el grupo de pacientes sistémicos ($Q=9.857$, $P<0.05$).

Así mismo cuando se compararon las puntuaciones obtenidas en la subprueba de Números y letras, se obtuvieron resultados significativos entre los grupos ($H_2= 11.06$, $P = 0.003$); al realizar la prueba de Dunn's se observó que las diferencias en las puntuaciones se encuentran entre los valores de referencia y las obtenidas por el grupo de pacientes LES-NP ($Q=8.75$, $P<0.05$).

La última subprueba que mostró diferencias significativas entre los grupos fue la de Orientación de Líneas ($H_2= 7.519$, $P<0.023$). Al realizar la prueba Dunn's se observaron diferencias entre las puntuaciones obtenidas por el grupo sistémico y las obtenidas por el grupo neuropsiquiátrico ($Q=2.465$, $P<0.05$).

El CAR establece criterios diagnósticos para establecer que un paciente presenta alteraciones cognoscitivas. Dichos criterios establecen que si un paciente presenta alteración cognoscitiva en una de las siete áreas cognoscitivas ya puede darse el diagnóstico de alteración cognoscitiva y por lo tanto ya cubre un síndrome para que el diagnóstico de Lupus Neuropsiquiátrico

pueda ser establecido. A continuación se muestra en frecuencia el número de pacientes que ejecutaron 3 desviaciones estándar por debajo del promedio en cada área cognoscitiva (Figura 2).

2. Frecuencia de pacientes con alteración en el área de Atención.

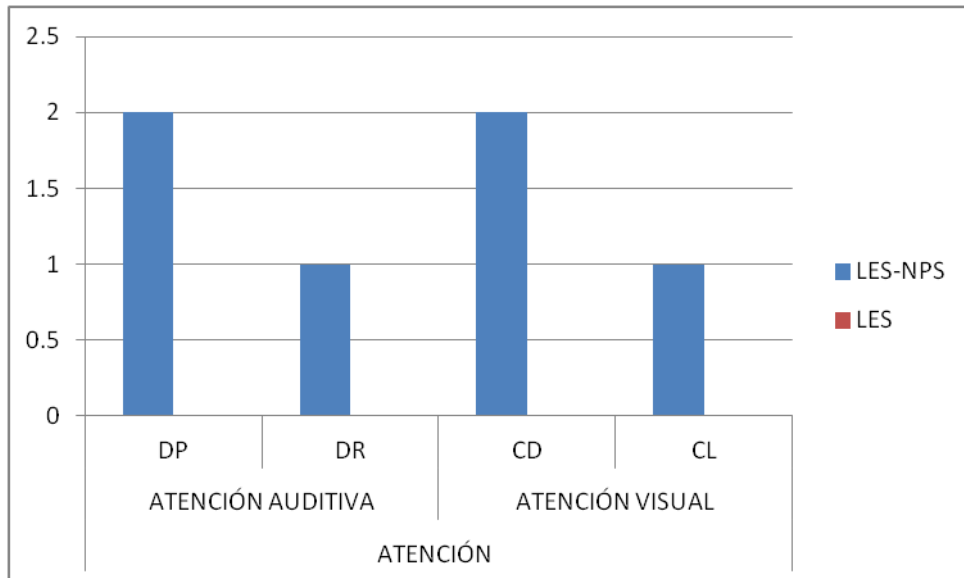


Figura 2: Muestra el número de pacientes que obtuvieron puntajes por debajo de su grupo normativo. Se observa que únicamente el grupo de pacientes con LES-NPS obtuvo puntajes inferiores y ningún paciente del grupo con LES estuvo afectado en dicha área cognoscitiva. Dígitos en Progresión (**DP**), Dígitos en Regresión (**DR**), Cancelación de Dibujos (**CD**), Cancelación de Letras (**CL**).

3. Frecuencia de pacientes con alteración en el área de Memoria.

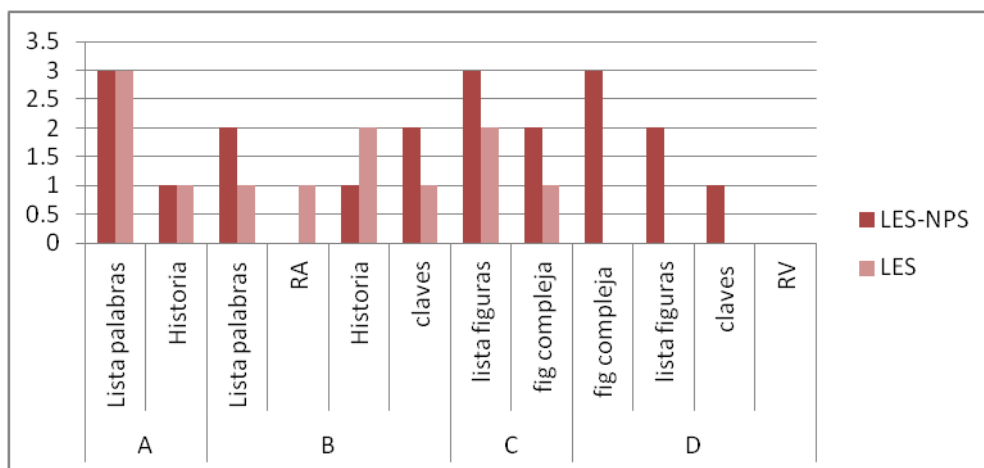


Figura 3: Muestra el número de pacientes que obtuvieron puntajes por debajo de su grupo normativo. Se observa que ambos grupos presentaron alteración en subpruebas de memoria tanto para material auditivo como visual. En pruebas de evocación visual únicamente el grupo con LES-NPS obtuvo dificultades. Para la prueba de Reconocimiento Auditivo (**RA**) el grupo LES fue el único afectado, y para la prueba de Reconocimiento visual (**RV**), ninguno grupo presentó dificultades.

A: Codificación Auditiva, B: Evocación Auditiva, C: Codificación Visual, D: Evocación Visual.

4. Frecuencia de pacientes con alteración en el área de Habilidades Visuoespaciales.

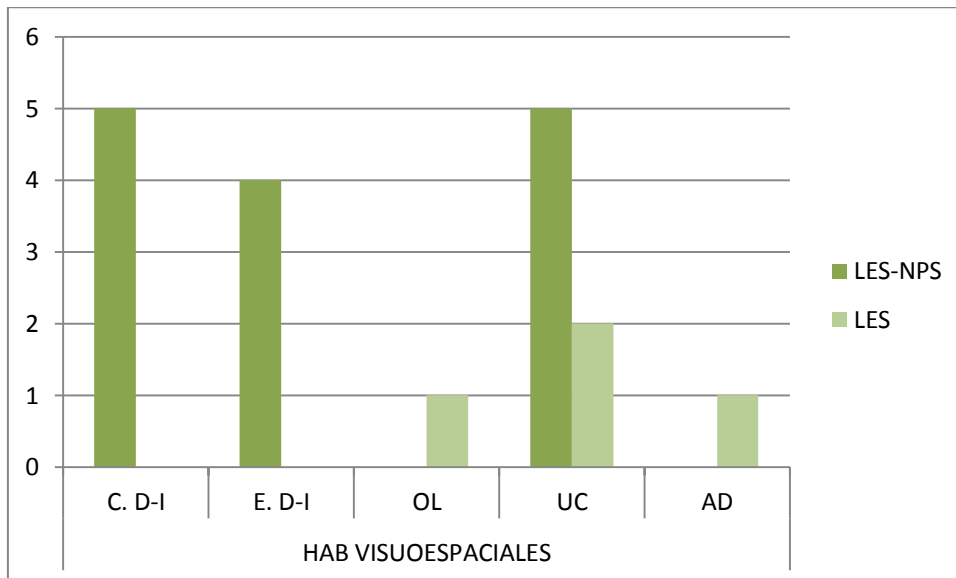


Figura 4: Muestra el número de pacientes que obtuvieron puntajes por debajo de su grupo normativo. Se observa que ambos grupos presentan alteración en la subprueba de Ubicación de coordenadas (UC), sin embargo únicamente el grupo LES-NPS presenta alteración en la comprensión y expresión derecha izquierda y por el contrario únicamente el grupo LES tiene alteración en Orientación de Líneas y dibujos desde ángulos diferentes.

C.D-I: Comprensión Derecha-Izquierda, E.D-I: Expresión Derecha-Izquierda, OL: Orientación de líneas, UC: Ubicación de Coordenadas, AD: Ángulos Diferentes.

5. Frecuencia de pacientes con alteración en el área de Funciones Ejecutivas.

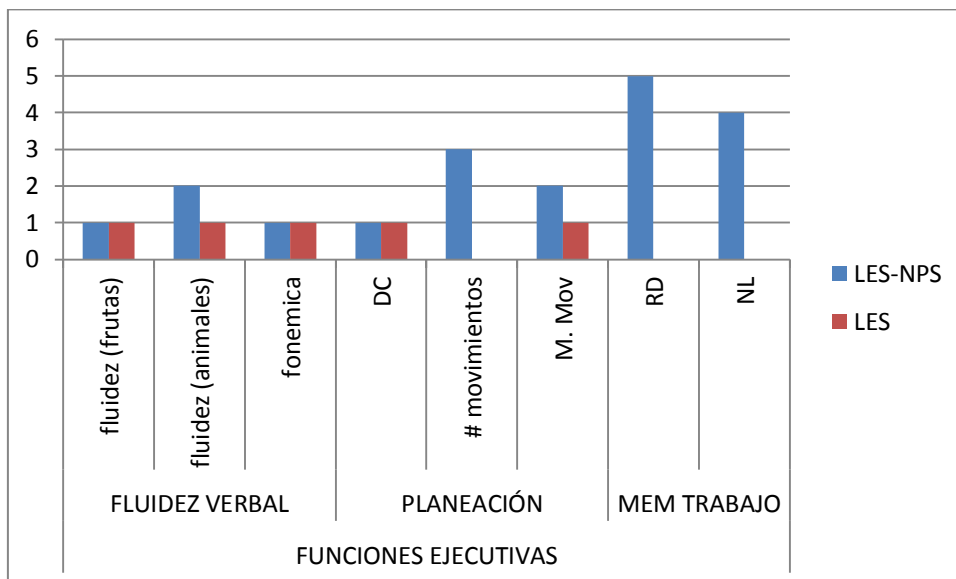


Figura 5: Muestra el número de pacientes que obtuvieron puntajes por debajo de su grupo normativo. Ambos grupos presentan alteración en tareas de fluidez verbal y planeación, sin embargo en esta última área los pacientes con LES mejora en el número de movimientos realizados, así como en tareas de memoria de trabajo.

DC: Diseño de cubos, M. Mov: Diseños correctos con el mínimo de movimientos, RD: Retención de Dígitos, NL: Números y Letras.

Fig. 6 Frecuencia de pacientes con alteración en el área de Velocidad de Procesamiento.

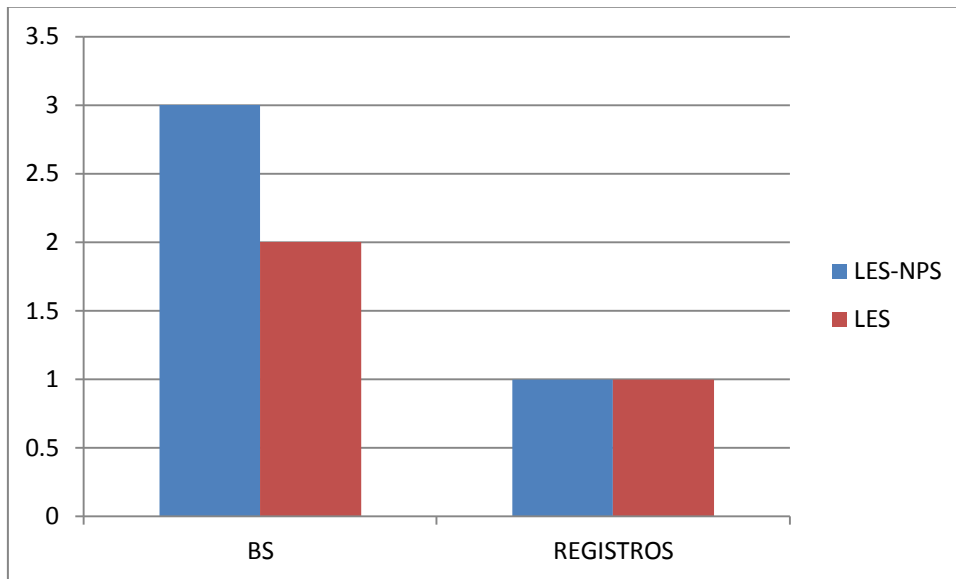


Figura 6: Muestra el número de pacientes que obtuvieron puntajes por debajo de su grupo normativo. Se observa mejor desempeño por parte del grupo con LES en la tarea de búsqueda de símbolos (B.S.). Para la subprueba de registros el desempeño fue igual para ambos grupos.

El haber obtenido los percentiles por área cognoscitiva, nos permitió analizar el número de áreas afectadas paciente por paciente. De esta manera se ha podido establecer qué nivel de afectación tienen. En la tabla 6 se muestran los resultados.

6. Áreas afectadas por paciente y nivel de deterioro.

Grupo	Núm. Áreas	Frecuencia	Nivel
LES-NPS	5	3	Deterioro leve.
	4	2	Deterioro leve.
LES	2	3	Deterioro leve.
	1	1	Deterioro leve.
	2	1	Deterioro leve.
	5	1	Deterioro severo.
	6	1	Deterioro severo.

Tabla 6: Muestra el número de áreas afectadas por paciente. Se observa que los 2 puntajes con deterioro cognoscitivo severo, son pacientes que forman parte del grupo LES.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue determinar si existen diferencias entre los pacientes diagnosticados con LES y LES-NPS en alguna de las 7 áreas cognitivas propuestas por el CAR.

Con base en los resultados obtenidos se puede establecer que no existen diferencias significativas entre los grupos al comparar las puntuaciones CI, el Índice de Comprensión Verbal (ICV), el índice de Comprensión Verbal (ICV), el Índice de Razonamiento Perceptual (IRP) y el Índice de Velocidad de Procesamiento (IVP). Donde sí hubo diferencias significativas fue en el índice de Memoria de Trabajo (IMT). El grupo de pacientes con LES tiene mejor desempeño que el grupo de LES-NPS en tareas de Memoria de Trabajo como son la subpruebas de Retención de Dígitos, Aritmética y Números y Letras del WISC-IV. La media de las puntuaciones en esta área cae dentro de puntuaciones limítrofes, por lo que se puede establecer que es un área afectada en el grupo de LES-NPS.

Diversas investigaciones de alteraciones cognitivas en pacientes con LES establecen que no hay un patrón definido, sin embargo Benedict en 2008, (citado en León , 2012), encuentra evidencia de que la Memoria de Trabajo en estos pacientes es una de las áreas más comprometidas. En nuestra muestra las alteraciones en esta área solo provienen del grupo de pacientes Neuropsiquiátricos y no del Lupus Sistémico como lo refieren dichos autores.

Se realizó un análisis para comparar cada uno de los dominios cognoscitivos evaluados entre cada grupo de pacientes, pero no hubo diferencias significativas más que en el área de Memoria de Trabajo que ya se describió. Por tal motivo se analizaron las puntuaciones escalares de cada una de las subpruebas para determinar si hay diferencias entre los grupos. Los resultados mostraron que las tareas de Números y Letras, Dígitos en Progresión, Reconocimiento Visual y Orientación de Líneas, mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Dichas tareas corresponderían a Memoria de Trabajo (Números y Letras), Atención (dígitos en Progresión),

Memoria (Reconocimiento Visual) y Procesamiento Visoespacial (Orientación de líneas).

El grupo con LES obtuvo un mejor desempeño en la tarea de Números y Letras y Dígitos en Progresión y por el contrario el grupo con LES-NPS ejecutó mejor en las tareas de Reconocimiento visual, y Orientación de Líneas. Estas diferencias son estadísticamente significativas, indicando que el desempeño cognoscitivo entre un grupo y otro es diferente para las subpruebas de Dígitos en Progresión, Reconocimiento Visual y Orientación en Líneas; sin embargo no se puede concluir que haya alteración en ellas, ya que la media de las puntuaciones de ambos grupos en cada tarea no se encuentra más allá de tres desviaciones estándar debajo con respecto al valor de referencia como marca los criterios de la prueba para que sean consideradas anormales, es decir caen dentro de la norma.

El hecho de que no se hayan encontrado diferencias en otras áreas cognoscitivas más que en memoria de trabajo, no significa que los pacientes de ambos grupos no presenten alteraciones cognitivas de importancia en las demás áreas. Al revisar las frecuencias de las puntuaciones escalares en cada una de las pruebas por área cognoscitiva se encontró que para el área de lenguaje ningún paciente presentó dificultades para denominar y designar imágenes, para seguir instrucciones y presentan adecuada coherencia narrativa por lo cual se establece que el área del lenguaje expresivo como impresivo está conservada en ambos grupos de pacientes.

Para el área de atención tanto auditiva como visual hubo un desempeño adecuado para los pacientes con LES ya que ninguno de ellos obtuvo puntajes por debajo de lo esperado, por el contrario el grupo con LES-NPS presentó dificultades en las tareas de dígitos en progresión y regresión y cancelación de letras y dibujos. Por lo tanto los problemas de atención tanto visual como auditiva solo se presentan en pacientes del grupo neuropsiquiátrico. Lo anterior puede ser un indicador cognitivo para los pacientes con Lupus con alteraciones neuropsiquiátricas.

En el dominio de memoria ambos grupo ejecutaron mal en algunas tareas. Por la naturaleza del instrumento empleado para evaluarlo, nos permitió observar cómo se comportó el área de memoria en ambos grupos de pacientes en la modalidad auditiva como visual, en su parte de codificación y evocación. De manera general se puede establecer que ambos grupos de pacientes presentan alteraciones en la memoria, sin embargo hay rasgos diferenciales en ellos; para la parte de codificación auditiva ambos grupos tuvieron una ejecución similar, obteniendo un bajo desempeño en pruebas de codificación de lista de palabras y recuerdo de una historia. Para el área de evocación auditiva se observó un mal desempeño en ambos grupos, sin embargo la ejecución del grupo con LES-NPS fue peor que el grupo con LES para la tarea de evocación de una lista de palabras y evocación con claves auditivas. Por el contrario en la tarea de reconocimiento auditivo solo hubo un pobre desempeño en el grupo con LES, y en la tarea de recuerdo de una historia ambos grupos ejecutaron de manera deficiente siendo peor el grupo con LES.

Para las tareas de memoria con estímulos visuales en su parte de codificación, ambos grupos tuvieron sujetos que obtuvieron puntajes inferiores en tareas de codificación de una lista de figuras y la copia de la figura compleja, teniendo mayor cantidad de sujetos que desempeñaron mal el grupo de pacientes con LES-NPS. Para la parte de evocación de material visual solo el grupo con LES-NPS ejecutó de manera deficiente en esta área. Se establece que el grupo Neuropsiquiátrico es el único que presenta alteraciones en este tipo de tareas.

En cuanto a las Habilidades Visuoespaciales se encontró que en pruebas de lateralidad como la comprensión y expresión derecha-izquierda, solo el grupo de pacientes con LES-NPS presentan alteraciones, para la tarea de Orientación de líneas únicamente hubo dificultad en el grupo de pacientes con LES, y ambos grupos tuvieron un bajo desempeño en la tarea de ubicación de coordenadas.

Con respecto al área de las Funciones Ejecutivas, en tareas de Fluidez Verbal tanto fonémica como semántica ambos grupos estuvieron afectados de forma similar. En tareas de memoria de trabajo como se mencionó anteriormente solo el grupo LES-NPS está afectado y para el área de Solución de Problemas, que en este trabajo se incluyó dentro de las Funciones Ejecutivas, en tareas de planeación ambos grupos cometieron errores, sin embargo hay una tendencia para que el grupo con LES-NPS obtenga puntuaciones más deficientes en el número de movimientos realizados para resolver la Pirámide de México de la ENI.

Conti, Alessandri, Perricone (2012), evaluaron cognitivamente a pacientes con LES en 5 dominios cognoscitivos (Atención, Memoria en su parte de codificación y evocación, Abstracción, Funciones Ejecutivas como fluidez verbal y Habilidades Visuoespaciales), para explorar la vía fronto-subcortical y encontraron que el dominio más comprometido fue el de Habilidades Visuoespaciales. Si consideramos que las áreas cognoscitivas donde encontramos una cantidad considerable de pacientes en ambos grupos, que puntúan por debajo de lo esperado son los dominios de memoria auditiva, funciones ejecutivas (fluidez verbal y planeación y solución de problemas), velocidad de procesamiento y habilidades visuoespaciales, podríamos inferir que la vía fronto-subcortical está afectada en ambos grupos de pacientes.

Otros autores como Benedict, Shucard, y Zivadinov (2008) establecen que el déficit cognoscitivo en LES tiene un patrón de tipo subcortical, más parecido a la Enfermedad de Huntington, que al patrón cortical de la Enfermedad de Alzheimer.

A manera de resumen y con el fin de caracterizar las tareas afectadas por grupo clínico, se muestra una tabla donde se pueden apreciar las subpruebas que mostraron mayor dificultad, siendo agrupadas por área cognoscitiva.

Tabla 7: Dominios cognoscitivos afectados en LES Y LES-NPS.

LES-NPS	LES
1. Números y Letras y dígitos en Progresión (<i>Memoria de Trabajo</i>).	1. Orientación de Líneas, dibujos desde ángulos diferentes, ubicación de coordenadas (Habilidad Visuoespacial).
2. Cancelación de letras y animales (<i>Atención Visual y Auditiva</i>).	2. Codificación de lista de palabras y Codificación de una historia (Codificación Auditiva-Memoria).
3. Codificación de lista de palabras y Codificación de una historia (<i>Codificación Auditiva-Memoria Auditiva</i>).	3. Reconocimiento auditivo de palabras y Recuerdo de una historia (Evocación Auditiva- Memoria).
4. Copia de figura compleja y codificación de lista de figuras. (<i>Codificación Visual- Memoria Visual</i>).	4. Búsqueda de símbolos y Registros (Velocidad de Procesamiento).
5. Evocación de figura compleja y evocación de lista de figuras (<i>Evocación Visual- Memoria Visual</i>).	5. Fluidez verbal fonémica y semántica (Funciones ejecutivas- fluidez verbal).
6. Fluidez verbal fonémica y semántica (<i>Funciones ejecutivas- fluidez verbal</i>).	
7. Expresión y Comprensión Derecha Izquierda (<i>Habilidades Visuoespaciales</i>).	

A pesar de que algunas investigaciones han documentado que el tipo de alteraciones cognoscitivas en el LES, son de tipo subcortical, hay investigaciones que aportan evidencia de que el perfil cognoscitivo en LES es similar al de la Esclerosis Múltiple, siendo de esta manera las alteraciones serían de tipo cortical (Benedict, 2008).

Que alguna patología de tipo subcortical esté presente, no significa que no haya alteraciones corticales. De hecho en las dos demencias subcorticales más frecuentes, que son, la Enfermedad de Huntington y la Enfermedad de Parkinson, se ha encontrado evidencia de función prefrontal anormal (Rains, 2002).

Ambos grupos presentan alteraciones en las mismas áreas, sin embargo el grupo LES-NPS manifiesta más alteraciones de funcionamiento frontal en comparación del grupo con LES, aunque esto no implica que este grupo no haya presentado alteraciones. Hay que destacar que en pruebas de atención el grupo con LES-NPS fue el único que presentó dificultades, además en tareas de memoria de trabajo obtuvo significancia de un desempeño deficiente en comparación del grupo con LES y en planeación y solución de problemas tarda más en crear una estrategia adecuada para resolver las tareas. Por lo tanto se podría inferir que existen alteraciones fronto-subcorticales en el Lupus con alteraciones Neuropsiquiátricas.

De cierta manera el hecho de que se haya encontrado evidencia de alteraciones cognoscitivas en el grupos con LES-NPS, era de esperarse ya que todos los pacientes tuvieron como síntoma debut algún compromiso neurológico o psiquiátrico, a diferencia de los pacientes con LES que su síntoma debut corresponde en su mayoría a alteraciones renales y cutáneas. Sin embargo ambos grupos presentan alteraciones cognoscitivas. El CAR ha establecido que los criterios diagnósticos que distinguen el LES del LES-NPS, es el deterioro cognoscitivo, es decir el CAR no clasifica al LES con deterioro cognoscitivo y únicamente toma en cuenta los síndromes que acompañan al Lupus con afección neurológica y psiquiátrica. Con lo observado en este estudio, y en los trabajos publicados como el de Eyal, Douglas y Jill (2010) se puede concluir que la alteración cognoscitiva en niños con LES no es exclusiva de aquellos que han presentado algún síndrome Neurológico o Psiquiátrico.

Es cierto que hay una tendencia a que en algunas subpruebas algunos pacientes con LES tienen un mejor desempeño que los pacientes con LES-NPS y viceversa. Al realizar el análisis paciente por paciente para determinar qué nivel de deterioro cognoscitivo tienen encontramos que el total de pacientes con LES-NPS presentan deterioro leve, es decir tienen entre 1 y 3 áreas cognoscitivas afectadas. Por el contrario la mitad de los pacientes con LES presentan deterioro leve, y la otra mitad tienen deterioro severo, es decir tienen más de 5 áreas cognoscitivas afectadas.

Es importante señalar que hubo una paciente del grupo Neuropsiquiátrico que tuvo que ser excluida de la muestra con fines estadísticos ya que el puntaje CI que obtuvo fue muy inferior; este puntaje hace que su desempeño intelectual general sea deficiente, sin embargo cuando se le evaluó en cada área cognoscitiva solo obtuvo puntajes inferiores en tres áreas cognoscitivas ubicándola en un deterioro leve. Este caso es relevante de informar de manera particular ya que actualmente la paciente ha abandonado su vida académica por bajo desempeño académico.

En el grupo de pacientes con LES se encontraron a 2 sujetos que obtuvieron puntuaciones bajas en 5 dominios o más lo que los ubica en un nivel de deterioro cognoscitivo severo.

Con base en lo anterior se podría inferir que existe una estabilidad en el deterioro cognoscitivo cuando los pacientes debutan con algún síndrome Neurológico o Psiquiátrico, ya que como pudimos observar es un hecho que por tener el diagnóstico de LES habrá alteraciones en la cognición, pero los pacientes con LES-NPS reciben tratamiento para combatir los problemas neurológicos que seguramente afectan al funcionamiento cognoscitivo haciendo que el déficit no sea severo como lo es para los pacientes con LES.

La supervivencia para los pacientes con LES ha mejorado notablemente en las últimas décadas Vasudevan, Krishnamurthy (2010). Por lo tanto es importante considerar que los niños con LES presentarán daño cognoscitivo, y que el hecho de que hayan recibido el diagnóstico a temprana edad puede repercutir en su pronóstico. Se recomienda que cuando un niño es recién diagnosticado con LES, deberá administrar una batería neuropsicológica con el fin de establecer si ya existe evidencia de alguna alteración cognoscitiva y de esta manera llevar a cabo estrategias de intervención para compensar el déficit cognoscitivo que seguramente se presentaría en algún momento durante el curso de la enfermedad.

DEFICIENCIAS DEL ESTUDIO

Debido a que los pacientes fueron referidos cuidando ciertos aspectos como la edad, tiempo de evolución y tipo de manifestaciones clínicas, la muestra se redujo a 12 sujetos, los cuales no son suficientes para poder generalizar los datos a toda la población. Aunado a ello los grupos no están balanceados ya que fue aún más complicado tener a los pacientes que ya presentaban alteraciones neuropsiquiátricas; de hecho una paciente de este grupo no pudo ser evaluada ya que cuando se le citó a evaluación estaba internada debido a un brote de la enfermedad, y al dejar pasar 6 meses para poder evaluarla ya excedía la edad estipulada.

Otra deficiencia es el hecho de que las pruebas empleadas no permiten descartar una pobre ejecución debido a un componente motivacional o psiquiátrico. A este respecto no se administraron cuestionarios de depresión y/o ansiedad que pudieran contribuir a detectar la influencia de estas variables en la ejecución de la evaluación.

Referencias

- Alkhotani A (2013). **Neuropsychiatric Lupus**. Suitan Qaboos University Medical Journal, 13: 19-25.
- Ballestar E, Richardson C (2006). **The Epigenetic face of Systemic Lupus Erythematosus**. The Journal of Immunology. 176: 7143-7147.
- Benedict R, Shucard J, Zivadinov R, Shucord D (2008). **Neuropsychiatric involvement in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus**. Lupus 16: 564-571.
- Benseler SM, Silverman ED (2007). **Neuropsychiatric involvement in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus**. 16:564-571.
- Benseler SM, Silverman ED (2002). **Systemic Lupus Erythematosus**. Pediatric Clinical NaM, 52: 443-467.
- Cabotte N, Denburg J, Asherson R (1995). **Current concepts of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NP-SLE)**. Postgrad. Medical Journal, 69: 602-608.
- Coín M (2007). **Alteraciones Neuropsicológicas en Lupus Eritematoso Sistémico**. Tesis Doctoral. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Granada.
- Colucci D, Wolf O (2008). **Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects**. The journal of neuroscience 28(13): 3475-3478.
- Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai T, Cecarelli F, Spinelli F, Otona F, Marianetti M, Mina C, Valesini G (2012). **Neurocognitive dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage**. PLoS ONE 7(3): e33824.
- Daniel W, Dubois E, Febriger Leas (1987). **Lupus Erythematosus**. EUA, Philadelphia, EUA.
- Eyal M, Douglas R, Jill V, Bary L (2010). **Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with**

- Lupus: Clinical and Research Experiences at a US Pediatric Institution.*** *Lupus*, 19(3): 268-279.
- Kao A, Popescu A (1999). ***Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus.*** *Current Neuropharmacology*, 9: 449-457.
- Keenan P, Jacobson M, Soleyman R, Mayer M (1996). ***The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease.*** *Neurology* 47(6):1396-1402.
- Kozora E, Arciniegas D, Filley C, West S, Miller D, Grimm A, Devore M, Wingrove C, Zhong L (2007). ***Cognitive and Neurologic status in patients with Systemic Lupus Erythematosus without major Neuropsychiatric Syndromes.*** *Arthritis & Rheumatism.* 59(11): 1639-1640.
- León T, Henríquez C, Calderón J, Massado L (2012). ***Actualización en Lupus Neuropsiquiátrico con énfasis en déficit cognitivo.*** *Rev Med, Chile.* 140: 1333-1341.
- Levy DM, Ardois SP, Schanberg LE (2008). ***Neurocognitive impairment in Children and Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus.*** *Nature. Clinical. Practice. Rheumatology.* 5:106-113.
- Loukkola J, Laine M, Ainla H, Peltola J, Metsanoja R (2006). ***Cognitive impairment in Systemic Lupus Erythematosus: a population-based Neuropsychological study.*** *Journal Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(11): 145-151.
- Mactzil S, Ortega D, Rubio N, Yañez-Pérez V (2010). ***Lupus Neuropsiquiátrico en edad pediátrica. Reporte de un caso y revisión literatura.*** *Medicina Universitaria.* 12(47):125-130.
- Martínez F, Ordi J, Vilardell M (2009). ***Manifestaciones neuropsiquiátricas en el Lupus Eritematoso Sistémico.*** *Rev. Medicina clínica (Barc);* 132(20):797-801.
- Matute, E., Rosseli, M., Ardila, A. y Ostrosky, F. (2007). ***Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI.*** México: Manual Moderno.
- Rains, D. (2002). ***Principios de la Neuropsicología Humana.*** España: McGrawHill.

- Rámirez G, Gamarra G, Badillo R, Daza N, Uribe B (2005). **Guía de Práctica Clínica basadas en la evidencia: Lupus Eritematoso Sistémico**. Asociación Colombiana de facultades de medicina.
- Ramos R, González C, Gonzalez P (2002). **Prednisone induces cognitive dysfunction, neural degeneration and reactive gliosis in rats**. Journal of Investigation. 50(6):458-464.
- Sanna G (2000). **Neuropsychiatric manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies**. J Rheumatol. 30:905-920.
- Sato H, Kajum S (2010). **Glucocorticoid generates ROS to induce oxidative injury in the hippocampus leading to impairment of cognitive function of rats**. Journal clin. Biochem nutr. 47: 224-232.
- Segal B, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, Moser K (2012). **Primary Sjogren´s Syndrome: Cognitive symptoms, mood and cognitive performance**. Acta Neurol Scand, 125(4): 272-278.
- Stites D (1987). **Inmunología Básica y clínica**. Manual Moderno. México DF.
- Téllez J (2009). **Trastornos neuropsiquiátricos inducidos por la terapia con corticoesteroides**. Reumatology 45(5): 345-358.
- The American College of Rheumatology. **Nomenclature and case definitions for Neuropsychiatric Lupus syndromes**. Arthritis Rheumatology. 42:599-608.
- Tomietto P, Annese V, Agostini D, Venturín P, La torre G, De vitas S, Ferracioli G (2007). **General and specific factor associated with severity of cognitive impairment in Systemic Lupus Erythematosus**. Arthritis and Rheumatism Vol. 57.
- Vasudevan A, Krishnamurthy AN (2010). **Changing worldwide epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus**. Rheumatic Disease Clin. North, 36(1): 1- 13.
- Wechsler, D. (2007). **Escala Wechsler de Inteligencia para Niños WISC– IV**. México: Manual Moderno.

ANEXO 1

ENTREVISTA NEUROPSICOLÓGICA INFANTIL

Nombre: _____ Fecha: _____
Sexo: F () M () Edad: ____ años ____ meses. Fecha de nacimiento: _____
Lugar de nacimiento: _____
Dirección: _____
Vive con: _____
Escolaridad: _____ Escuela: _____
Turno: _____
Lateralidad: _____
Referido por: _____
Quién responde la entrevista: _____
Familiar responsable: _____
Nombre del padre: _____ Edad: _____
Ocupación: _____ Escolaridad: _____
Teléfono: _____ Teléfono de oficina: _____
Dirección: _____ Ciudad: _____
Nombre de la madre: _____ Edad: _____
Ocupación: _____ Escolaridad: _____
Teléfono: _____ Teléfono de oficina: _____
Dirección: _____ Ciudad: _____
Estado civil de los pares: S () C () V () D () U () desde: _____

Descripción del inicio del Lupus:

Tipo de Lupus:

Historia farmacológica

Medicamentos actuales:

_____ posología _____

¿Desde cuándo? _____ ¿para qué la toma? _____

_____ posología _____

¿Desde cuándo? _____ ¿para qué la toma? _____

_____ posología _____

¿Desde cuándo? _____ ¿para qué la toma? _____

Historia del Desarrollo

Edad a la que...

Sostuvo la cabeza (2-3m)_____	Subió y bajó esclares (18m)_____
Fijó la mirada (3-4m)_____	Balbuceó (8m)_____
Gateó (8m)_____	Lloró con lágrimas (1m)_____
Se sentó (6m)_____	Habló frases completas (24m)_____
Se sostuvo en pie (9m)_____	Caminó sólo (12m)_____
Control de esfínteres (2-3ª)_____	

Historia Escolar

Estuvo o está el niño en (especificar)

- () Guardería () Pública () Privada Años cursados:_____
- () Preescolar () Pública () Privada Años cursados:_____
- () Educación especial () Pública () Privada Años cursados:_____
- () Estimulación temprana Años cursados:_____
- () Primaria () Pública () Privada Años cursados:_____
- () Sistema Montessori () Sistema escolarizado SEP
- () Clases de regularización
- () Escuela de idiomas
- () Terapia de lenguaje, psicomotricidad, de conducta, emocionales, etc.

Años de estudio:_____

Curso escolar actual:_____

¿Ha perdido algún grado escolar?_____ ¿Por qué?_____

¿Falta mucho a clases?_____ ¿Por qué?_____

¿Ha cambiado de escuela?_____ ¿Por qué?_____

¿Le gusta ir a la escuela?_____

¿Tiene amigos en la escuela?_____

¿Recibe constantes quejas de los maestros?_____ ¿Por qué?_____

¿Qué opinan los maestros del aprendizaje y comportamiento del niño?_____

¿Le cuesta trabajo poner atención en la escuela?_____

¿Aprende con facilidad?_____

Actividades que se le facilitan _____

Actividades que se le dificultan _____

El niño presenta algún problema en: lenguaje () lectura () escritura () matemáticas () motricidad () otro () _____

ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F a ___ de _____ de 201__

Por medio de la presente acepto que mi hijo _____ participe en el protocolo de investigación titulado:

“Diferencias cognoscitivas entre el Lupus Eritematoso Sistémico y el Lupus Neuropsiquiátrico”

El objetivo del estudio es establecer con base en una valoración neuropsicológica, las alteraciones cognoscitivas que presentan los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin alteraciones neuropsiquiátricas y poder determinar si existen diferencias entre ellos.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en proporcionar datos para una entrevista clínica, y que mi hijo será sometido a una evaluación neuropsicológica donde se le administrarán 2 pruebas neuropsicológicas. Las evaluaciones neuropsicológicas consistirán en responder a reactivos, la respuesta puede consistir en respuestas verbales, manipulación de objetos o ejecución motora de instrucciones. La administración de toda la evaluación será en 2 sesiones de 2 a 3 hrs cada una.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

- No conlleva riesgo alguno
- Detección temprana de alteraciones cognoscitivas, en caso de que estas se presenten

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna de mi hijo sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.

El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se identificara a mi hijo en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con nuestra privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a nuestra permanencia en el mismo.

Nombre y firma del padre o tutor

Psic. Estrella Godinez Villanueva
Residente Neuropsicología Clínica

Testigo

Testigo