



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**



TESIS DE POSGRADO.

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA.**

Asociación de deterioro cognitivo medido por la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y niveles plasmáticos de factor de crecimiento de diferenciación 15 en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

PRESENTA

EVELYN ARANDA CANO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ.

TUTOR DE TESIS

DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ
ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA.
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS C.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2024.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**



TESIS DE POSGRADO.

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA.**

Asociación de deterioro cognitivo medido por la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y niveles plasmáticos de factor de crecimiento de diferenciación 15 en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

PRESENTA

EVELYN ARANDA CANO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ.

TUTOR DE TESIS

**DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ
ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA.
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS C.**



Dirección de Enseñanza

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2024.

Asociación de deterioro cognitivo medido por la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y niveles plasmáticos de factor de crecimiento de diferenciación 15 en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dirección de Enseñanza



Dr. Manuel Martínez Lavín

Profesor titular del curso de Reumatología

Jefe del Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dra. Laura Aline Martínez Martínez

Tutor de tesis

Investigador en ciencias médicas C

Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Evelyn Aranda Cano

Sustentante y autora de tesis

Residente de segundo año de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la Excelencia

Ciudad de México, a 11 de julio 2024

Dra. Claudia Jiménez Vilchis Macedo

Jefa de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente

Por medio de la presente hago constar que el Protocolo de Investigación titulado: **ASOCIACIÓN DE DETERIORO COGNITIVO MEDIDO POR LA EVALUACIÓN COGNITIVA DE MONTREAL (MoCA) Y NIVELES PLASMÁTICOS DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE DIFERENCIACIÓN 15 EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS**, presentado por la Dra. Evelyn Aranda Cano, médico residente que cursa la Especialidad en Reumatología, ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para trámites de diplomación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente



Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CRSF/mnhm

Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, CP. 14080. Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México
Tel: (55) 5573-2911 www.cardiologia.org.mx



Agradezco a mamá y mi abuelita Andrea por su ejemplo de fortaleza y trabajo constante.

Nancy, esto es inspirado en ti, ya que no conozco otro significado de no rendirse que no tenga ver con una lección tuya, gracias por todo hermana, te amo hoy y siempre.

Amaral gracias hermano, por todo tu apoyo.

A mis maestros Dr. Manuel Martínez Lavín, Dra. Angélica Vargas, Dr. Luis H. Silveira, por guiarme en todo momento en el camino de la Reumatología.

Agradecimiento especial a la Dra. Laura Aline Martínez Martínez por creer en mi desde el 2018, trabajar con usted fue de las mejores cosas que me ha pasado en la vida, gracias por su escucha, paciencia y cariño, aquí tiene una amiga, siempre.

A todos los pacientes del Instituto por dejarnos aprender a través de su malestar, por su nobleza y de cariño infinitas.

Contenido

RESUMEN	8
Antecedentes	8
Objetivo.....	8
Métodos	8
Resultados.....	9
Conclusiones.	10
ABSTRACT.....	11
Background.	11
Objective	11
Methods.....	11
Results.....	12
Conclusions.	12
MARCO TEÓRICO.....	14
Epidemiología.....	14
Etiología	15
Fisiopatología	15
Manifestaciones clínicas.....	16
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y deterioro cognitivo.....	18
CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.	18
ÍNDICE DE DAÑO CRÓNICO.	20
FACTOR DE DIFERENCIACIÓN DE CRECIMIENTO 15.	20
Características generales.....	20
Factor de diferenciación de crecimiento 15 y otras enfermedades.	21
Condiciones metabólicas.....	21
Síndrome metabólico.	22
Lesión tisular e inflamación.....	22
Cáncer.	23
Evento vascular cerebral (EVC).....	23
Papel en enfermedades autoinmunes.....	23
Papel en deterioro cognitivo o demencia.....	24
DETERIORO COGNITIVO LEVE.....	25

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
HIPÓTESIS.....	28
OBJETIVOS.....	29
MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.	30
Población objetivo.....	30
Población elegible.	31
Criterios de inclusión.....	31
Criterios de exclusión.	31
Criterios de eliminación	31
Grupo control.....	32
Criterios de inclusión.....	32
Criterios de exclusión	32
Criterios de eliminación.....	32
VARIABLES.....	33
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	33
SECUENCIA DE PROCEDIMIENTOS.....	34
TOMA DE LA MUESTRA.	34
CUANTIFICACIÓN DE GDF-15	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	36
ASPECTOS ÉTICOS.....	37
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	38
FINANCIAMIENTO	39
CONFLICTO DE INTERÉS.....	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN.	49
CONCLUSIONES.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	56

RESUMEN

Antecedentes

El factor de crecimiento de diferenciación 15 (GDF-15) también conocida como citoquina inhibidora de macrófagos (MIC)-1, es miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β , es una citoquina inflamatoria inducida por estrés y aumenta con la lesión tisular. Se expresa predominantemente en cardiomiocitos, adipocitos, macrófagos, células de musculo liso endotelial y vascular. Se ha documentado la asociación de esta molécula con el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), mediante la medición del carotid intima-media thickness. Por otro lado, se ha reportado que los niveles altos de GDF-15 se asociación con el rendimiento cognitivo en adultos mayores en población general.

La asociación del deterioro cognitivo leve u otras manifestaciones clínicas del SAF con los niveles plasmáticos de GDF-15 no han sido estudiadas.

Objetivo

Determinar la correlación entre el deterioro cognitivo leve medido por MoCA y los niveles plasmáticos de GDF-15 en pacientes con SAF.

Métodos

Se estudiaron 29 pacientes con SAF y 23 pacientes sanos, pareados por edad, sexo e índice de masa corporal. Los participantes fueron invitados durante el tiempo de espera de una clínica de consulta externa de reumatología del instituto nacional de

cardiología Ignacio Chávez del 05 enero al 21 de mayo del 2024. A todos se les realizó Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y se les aplicaron los siguientes cuestionarios: Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS), Patient Health Questionnaire (PHQ9), General Anxiety Disorder-7 (GAD7), Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), EuroQol, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) y Morinsky-Green para valoración del apego al tratamiento. Los niveles plasmáticos de GDF-15 se midieron mediante Human GDF-15 Immunoassay Quantikine ELISA de biotechne R&DSYSTEMS. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética del instituto, todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado. Se realizó estadística descriptiva, análisis de normalidad con Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó prueba de T-student, U de Mann Whitney, chi cuadrada o exacta de Fisher, según corresponda. Las correlaciones se realizaron con el método de Spearman. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados.

Todos los pacientes con SAF cumplieron los criterios ACR/EULAR 2023 y Sydney 2006, 22 del sexo femenino, de 35 (26-46) años de edad, 17 pacientes con la forma primaria del síndrome, y una media de calificación de DIAPS 3 (2-4). Se encontró una correlación negativa, entre la puntuación de la prueba MoCA y niveles plasmáticos de GDF-15 ($Rho = -0.428$, $p = 0.020$) en los pacientes con SAF ($n = 29$). Entre los pacientes y el grupo control, los niveles de GDF-15 fueron estadísticamente significativos (1262 pg/mL (705-1919) vs 456 pg/mL (308-810), $p = 0.002$).

Las escalas de PHQ9, GAD7, HAQ-DI, EuroQol son diferentes entre pacientes y controles ($p < 0.05$), mientras que las escalas de actividad física y apego al tratamiento no fueron significativas.

Conclusiones.

El deterioro cognitivo leve en pacientes con SAF, se asocia con los niveles plasmáticos de GDF-15, de hecho, los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, tienen niveles más elevados. El GDF-15 podría tener un papel potencial como marcador de deterioro cognitivo leve. Mas estudios son necesarios para establecer este hallazgo.

ABSTRACT

Background.

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a stress-induced inflammatory cytokine, member of the transforming growth factor- β superfamily, that increases with tissue injury. It is predominantly expressed in cardiomyocytes, adipocytes, macrophages, endothelial, and vascular smooth muscle cells. The association of this molecule with cardiovascular risk in patients with APS has been documented by measuring carotid intima-media thickness. It has been reported that high levels of GDF-15 are associated with cognitive performance in older adults in the general population. The association of mild cognitive impairment in APS patients with plasma GDF-15 levels has not been studied.

Objective

To determine the correlation between mild cognitive impairment measured by MoCA and plasma GDF-15 levels in patients with APS.

Methods

We studied patients with APS and healthy controls matched for age, sex, and body mass index. Patients with APS met the 2023 ACR/EULAR or 2006 Sydney criteria. The participants were invited during the waiting time of a rheumatology outpatient clinic of the Ignacio Chávez National Institute of Cardiology from January 5 to May 21, 2024. All of them underwent the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and

the following questionnaires: Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS), Patient Health Questionnaire (PHQ9), General Anxiety Disorder-7 (GAD7), Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), EuroQol, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), and Morinsky-Green for assessment of adherence to treatment. Plasma levels of GDF-15 were measured using Human GDF-15 Immunoassay Quantikine ELISA from biotechne R&D SYSTEMS. This protocol was approved by the institute's ethics committee; all patients gave their informed consent. Kolmogorov-Smirnov's test, Student's T test, Mann Whitney U test, chi square test or Fisher's exact test were used, as appropriate. Correlations were performed with the Spearman method. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results.

Twenty-nine patients with APS and 23 controls were included. 22 of the APS patients were female, median age was 35 (26-46) years; 17 patients had the primary form of the syndrome, and the DIAPS score was 3 (2-4). A negative correlation was found between the MoCA test score and plasma levels of GDF15 ($Rho = -0.428$, $p = 0.020$) in patients with APS ($n = 29$), shows that the difference in plasma levels of GDF15 between patients and controls was statistically significant, 1262 pg/mL (705-1919) vs 456 pg/mL (308-810); $p = 0.002$. The PHQ9, GAD7, HAQ-DI, and EuroQol scales were different between patients and controls ($p < 0.05$), while the physical activity and adherence to treatment scales were not significant.

Conclusions.

Mild cognitive impairment in patients with APS was associated with plasma levels of GDF-15; in fact, patients with APS had higher levels. GDF-15 could have a potential role as a marker of mild cognitive impairment. Further studies are necessary to establish this finding.

MARCO TEÓRICO.

El SAF es la principal trombofilia en el área reumatológica, se considera una enfermedad autoinmune la cual cursa con trombosis en diferentes órganos, lesión microvascular y manifestaciones obstétricas, esto asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), como anti β 2 glucoproteína I (anti- β 2GPI), anticoagulante lúpico (AL) y anticardiolipina (aCL) .

Epidemiología.

Existe poca información de la epidemiología del SAF, debido a que los estudios reportados se basan en diversas poblaciones y grupos étnicos, como la cohorte de Olmsted, Minnesota, donde la prevalencia fue de 50 casos por cada 100 000 habitantes y la incidencia de 2 casos por cada 100 000 habitantes. El predominio del sexo es controversial, afecta a pacientes jóvenes y esto fue evidente en un estudio de 1000 pacientes, donde se determinó que solo el 12.7% se diagnosticaron después de los 50 años de edad. (1)

En México no existen datos consistentes de la epidemiología del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Es recomendable tomar en cuenta el contexto clínico al momento de solicitar los estudios pues hasta un 10% de los donantes de sangre pueden tener títulos transitorios bajos de aCL.

Por el contrario, se han descrito títulos de moderados a altos de aPL, en menos del 1% de la población, los cuales tienen funciones fisiológicas como la eliminación de lípidos oxidados

Etiología

En las enfermedades reumáticas la interacción de los factores ambientales, genéticos y epigenéticos se han descrito como los iniciadores de la cascada de fenómenos fisiopatológicos, se ha descrito el modelo de dos impactos, el primero se desarrolla por la alteración del endotelio y el segundo en un estado de trombosis. Los factores genéticos en el SAF, se dividen en factores asociados al sistema de antígeno leucocitario humano (HLA); por ejemplo, HLA-DR4 y HLA DRW53 y no HLA, como IRF5 (codifica factor regulador 5 del interferón) y STAT 4 (codifica el traductor de señal y activador de la transcripción- 4). Los factores ambientales involucran infecciones, ya que se ha descrito el mimetismo molecular entre diferentes bacterias como *Treponema spp*, *Borrelia burdorferi* y *leptospira* y virus como virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la molécula β 2 glucoproteína I.

Existen otros factores ambientales asociados tales como enfermedades autoinmunes, algunos fármacos como clorpromazina, quinidina y estados protrombóticos por ejemplo la obesidad, tabaquismo, uso de estrógenos, cirugías mayores, inmovilidad y neoplasias malignas. (2)

Fisiopatología

Se fundamenta en la hipótesis de los dos impactos, donde el primero es orquestado por los aPL que producen un estado procoagulante, posteriormente ocurre lesión vascular, estasis e inflamación, las cuales corresponden a la etapa de segundo impacto.

Esto sucede a través de la activación de células endoteliales, las cuales por diferentes vías inflamatorias no autoinmunitarias, Interactúa con leucocitos y plaquetas, donde estas últimas promueven la generación de fibrina.

El complejo anti β 2GPI - β 2GPI, se une a receptores de apolipoproteína E2 y GP1b α , promueve la activación plaquetaria, mediante la liberación de factor 4 plaquetario, variante de factor plaquetario 4 (CXCL4L1) y tromboxano B2, el complejo anexina A2 y TLR4, este último activa la señalización de los monocitos quienes liberan citoquinas proinflamatorias como TNF e IL 1B. La activación del endotelio, también se puede llevar a cabo mediante trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que desencadenan trombosis y activación del complemento donde su presencia se asocia a estado serológico triple positivo, y trombosis recurrente. La activación del complemento es responsable de forma parcial del daño microvascular, en la placenta, interactúa con células de la decidua, activan y reclutan células inflamatorias que promueven la liberación de citoquinas, las cuales inducen la remodelación vascular.(3)

Manifestaciones clínicas

La trombosis se divide en arterial y/o venosa, por el tamaño de vaso en macrovascular y microvascular. La trombosis venosa profunda es la más frecuente, hasta en un 40-60%, de la cual las extremidades inferiores son las más afectadas. La tromboembolia pulmonar se presenta en un 11 al 20%. Cuando no hay resolución completa del cuadro, se manifiesta como hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica. Hasta un 75% de los pacientes presentan trombosis

venosa cerebral como manifestación inicial, con afección predominante de los senos laterales, incluidos transversales y sigmoides son los más afectados. El síndrome posttrombótico se caracteriza por insuficiencia vascular venosa, úlceras crónicas y lesiones cutáneas, que en algunas ocasiones pueden ser parte de las manifestaciones crónicas de la enfermedad. La trombosis arterial suele ser menos común, el infarto agudo al miocardio y el evento vascular cerebral se reportó en el 22.5% de los casos.

La prevalencia del evento vascular cerebral (EVC) va del 20 al 30% y del ataque isquémico transitorio (AIT) del 10%

Las válvulas cardíacas se pueden afectar mediante engrosamiento (>3 mm) o vegetación, así como trombos intracavitarios los cuales son visibles mediante técnicas de ecocardiograma.(4)

La trombosis de la arteria mesentérica, se considera una urgencia quirúrgica presente en el 6% de los pacientes, mientras que otros órganos se afectan de forma menos frecuente como el bazo, hígado y riñón hasta en menos del 1%.

Las manifestaciones microvasculares se encuentran hasta en el 12%, los órganos más afectados son la piel y riñones. Una de estas formas clínicas más graves es la microangiopatía trombótica aguda, la cual puede ir acompañada de anemia hemolítica, trombocitopenia e isquemia en diferente tipo de órganos.

En la piel la livido reticularis es la manifestación dermatológica más frecuente hasta se ha descrito como un marcador pronóstico de un fenotipo de SAF más grave.(3)

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y deterioro cognitivo.

Como se abordó previamente dentro del repertorio de manifestaciones neurológicas el EVC y AIT son las más frecuentes, sin embargo, es importante mencionar que hay otro arsenal de manifestaciones más allá de la trombosis, como cefalea, síndromes desmielinizantes, crisis epilépticas, mielitis transversa, neuropatía óptica, demencia y deterioro cognitivo, este último tiene una frecuencia del 19 al 40% de pacientes y su relación no se ha estudiado adecuadamente. Los aPL se encuentran de manera más frecuente en población de la tercera edad, donde la demencia y el deterioro cognitivo son comunes. La frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con SAF primario es de 42-80% mientras que en la forma secundaria se ha reportado del 7-75%, este porcentaje nada despreciable, nos lleva a evaluar la causa de deterioro cognitivo en estos pacientes, las teorías se enfocan en episodios de trombosis microvascular, efectos protrombóticos de los apL al causar disfunción endotelial, activación de plaquetas y activación de vías del complemento, sin embargo, se ha evidenciado deterioro cognitivo en pacientes con resonancia magnética normal, por lo que se ha descrito un posible mecanismo directo de daño de los apL al tejido cerebral, acompañado de fenómenos autoinmunes, hipercoagulabilidad y activación de mecanismos proinflamatorios. (5)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.

Los primeros criterios de clasificación para el SAF se formularon en una conferencia, celebrada el 10 de octubre de 1998 en Sapporo, Japón.

En el 2006, surgió una actualización por el consenso Sydney, denominados criterios de Sapporo revisados, tomando en cuenta la división de los criterios clínicos el cual debe de cumplir uno, de los cuales se presentan episodios de trombosis arterial, venosa y de pequeño vaso en cualquier órgano, morbilidad obstétrica como una o más muertes fetales inexplicables, mayores a las 10 SDG, uno o más nacimientos prematuros, en un recién nacido morfológicamente normal antes de las 34 SDG, por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria, así como tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 SDG. También debe cumplir un criterio de laboratorio como AL, aCL IgM e IgG en suero (>40 GPL o MPL, o > del percentil 99), anti-β2GPI IgM e IgG en un título > percentil 99) los cuales deben estar presentes al menos con 12 semanas de diferencia y realizarse por métodos como ELISA. Es necesario que las manifestaciones clínicas no tengan más de 5 años de diferencia entre las pruebas y que no cuente con factores de riesgo de trombosis.(6)

Posteriormente se desarrollaron criterios por parte del colegio americano de reumatología (ACR) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR) los cuales incluyen un criterio de entrada de al menos una prueba de aPL, asociado a un criterio clínico, que no tengan diferencia de más de 3 años de su presentación, con un rango de puntuación de 1 a 7 puntos, agrupados en seis dominios clínicos, los pacientes que cuentan con tres puntos de dominio clínico y tres puntos del dominio de laboratorio clasifican como SAF. La especificidad reportada fue del 99% y a sensibilidad del 84%. Es importante mencionar que la modificación que sufrieron respecto a la temporalidad de las manifestaciones cónicas y la presencia de los anticuerpos, no más halla de tres años de diferencia, además de que se incluyen

manifestaciones características del daño microvascular como valvulopatías y la trombocitopenia. (7)

ÍNDICE DE DAÑO CRÓNICO.

Ciertas manifestaciones se asocian a un peor pronóstico y daño a órganos. Se han realizado esfuerzos para crear y validar criterios de daño crónico acumulado, como el índice de daño en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos trombótico (DIAPS) por sus siglas en inglés, contiene 37 elementos, que valoran 10 dominios por aparatos y sistemas. La manifestación debe estar presente al menos 6 meses o causar pérdida de la audición o hemiplejía, cada manifestación clínica de SAF se evalúa de la siguiente manera (0) ausencia, (1) presente sin secuelas y (2) presente con secuelas.(8)

FACTOR DE DIFERENCIACIÓN DE CRECIMIENTO 15.

El GDF-15 se conoce mediante otros nombres como factor derivado de la próstata, citoquina inhibidora de los macrófagos-1, factor de transformación de la placenta, gen activador por fármacos antiinflamatorios no esteroideos- 1, es un miembro del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Tiene un papel importante en la inflamación, vías metabólicas y el cáncer.

Características generales

Es un propeptido de 40 kDa, tiene una porción N- terminal y un dominio maduro C terminal. Su dimerización ocurre en el retículo endoplásmico, el cual se lleva a cabo mediante convertasas como: PCSK3, PCSK5 y PCSK6 que liberan una proteína

activa que se secreta en el medio extracelular. Se expresa predominantemente en las células cardíacas, células musculares de tejidos sanos y enfermos, adipocitos, células endoteliales y macrófagos. Las más altas concentraciones son durante el embarazo, tanto que las bajas concentraciones se asocian con aborto espontáneo. Forma parte de los mecanismos de inmunotolerancia, al promover la supervivencia del feto y suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias.

Su expresión aumenta en respuesta a hipoxia, anoxia, lesiones tisulares agudas, (citoquinas proinflamatorias como $IL1\beta$, factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), interleucina 2, factor estimulante de macrófagos (M-CSF-1), inflamación, activación de oncogenes (factor de crecimiento epidérmico-1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos, etopósido y la exposición a la luz de longitud corta.

En sujetos sanos la concentración en suero va de 200 a 1200 ng/mL

No hay diferencias en el sexo, pero si aumenta sus concentraciones con el envejecimiento y esto puede estar relacionado, con su presencia en fenómenos cardiovasculares.(9)

Factor de diferenciación de crecimiento 15 y otras enfermedades.

Su presencia se ha descrito en diferentes condiciones como tabaquismo, y estados de inflamación y en diabetes, síndrome metabólico, enfermedad vascular, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y cáncer, a continuación, se describirá su papel en algunas de estas condiciones.

Condiciones metabólicas.

La caquexia y/o anorexia son condiciones que se caracterizan por pérdida de músculo y peso, los niveles de GDF-15 se aumentan en esta condición, donde hasta en un 80% de los pacientes con cáncer lo padecen. Un efecto parecido se ha visto en la metformina donde se ha demostrado en ratones, que es responsable de los efectos anti-obesidad, al inducir la producción de GDF-15.

Síndrome metabólico.

El tejido magro no inflamado está habitado predominantemente por macrófagos con perfil de polarización M2, antiinflamatorio, mientras que el tejido blanco esta infiltrada por células T CD8, que reclutan macrófagos con un perfil de polarización M1, proinflamatorios.

Este exceso de perfil proinflamatorio M1 sobre el M2, aumenta las concentraciones de TNF- α lo que lleva a la intolerancia a la glucosa e insensibilidad de la insulina.

Ante las señales antiinflamatorios en el tejido adiposo, el GDF-15 se expresa limitando la inflamación, por lo tanto, disminuye la resistencia a la insulina y mejora el síndrome metabólico.

Lesión tisular e inflamación.

Como lo mencionamos el GDF-15 se induce por inflamación y estrés, por lo que su expresión aumenta en la lesión tisular, esto se ha demostrado en tratamientos quirúrgicos y químicos que causan lesiones hepáticas agudas, así como en el tejido cardiaco, donde se ha descrito como un factor protector y anti hipertrófico, limita el daño en el tejido miocárdico

Cáncer.

Es el factor soluble más expresado en diferentes tipos de cáncer, se ha utilizado para diferenciar entre pancreatitis crónica de adenocarcinoma pancreático, así como de crecimiento prostático y cáncer de próstata.

Se ha propuesto como biomarcador diagnóstico de etapas tempranas de cáncer pulmonar, colorrectal y de ovario, así como marcador pronóstico de cáncer gástrico, hepático, cáncer de células uroteliales, renal, mama, mieloma múltiple, cáncer de pulmón de células no pequeñas y oral.

Evento vascular cerebral (EVC).

Se encontró que los niveles de GDF-15 fueron mayores en pacientes con EVC a comparación de individuos sin eventos cardiovasculares con un riesgo de hasta 2.7 veces, debido a su relación positiva se utiliza como biomarcador de mal pronóstico a 90 días.

En la población china se han demostrado variantes de nucleótidos de GDF-15 como rs1804826G/T que aumentan el riesgo de EVC. (10)

Papel en enfermedades autoinmunes.

Se ha propuesto como biomarcador en diabetes tipo 1. En esclerosis sistémica, se relacionó con un curso estable de la enfermedad, presentando niveles más altos de GDF-15, por lo que se planea utilizar como un marcador estable de la misma.

Respecto a enfermedades reumáticas, la mayoría de estudios hablan de su participación en la artritis reumatoide, donde los niveles altos se asocian con

proteínas de fase aguda como velocidad de sedimentación globular, así como la medición de la íntima carotídea.

Aumenta sus niveles sanguíneos en pacientes con miopatías inflamatorias, como dermatomiositis, miopatía necrotizante inmunomediada y son más prominentes en miopatía de cuerpos de inclusión. Es un marcador potencial para diferenciar miositis de otros trastornos musculares con componente inflamatorio. (11)

Papel en deterioro cognitivo o demencia.

La principal fuente de GDF-15 en sistema nervioso son las células de Schwann, también se han encontrado niveles elevados en neuronas lesionadas, células de la microglía y plexos coroideos. La mayoría de los estudios de GDF-15 y rendimiento cognitivo se han realizado en adultos mayores, donde los niveles sanguíneos se han asociado a peores pruebas de reproducción visual, a una peor velocidad de procesamiento, cognición global, función cognitiva y memoria.

En estudios longitudinales a 2 años los niveles por encima de 2764pg/mL tienen un 20% de probabilidad de disminución de la normalidad a un estado de deterioro cognitivo o demencia. En estudios de resonancia magnética los niveles altos se asociaron con peor integridad estructural del cerebro, incluyendo un menor volumen cerebral y más hiperintensidades en la materia blanca. La isquemia cerebral es uno de los principales factores de riesgo de demencia, el papel del GDF-15 solo se ha estudiado en modelos animales por, ejemplo, en un modelo de ratón a quien se le produjo oclusión de la arteria cerebral media, se observó aumento de la expresión de GDF-15 en el hipocampo y en la corteza parietal a las 3 y 24 horas

respectivamente de la lesión isquémica. La inmunorreactividad de GDF-15 aumento en neuronas de la capa granular y giro dentado. (12)

DETERIORO COGNITIVO LEVE

La demencia se define como disminución de la cognición que interfiere con la vida diaria y la independencia, el deterioro cognitivo es un estado entre la demencia y la cognición normal.

Para determinar que una persona padece deterioro cognitivo leve se debe tomar en cuenta las siguientes consideraciones: son individuos que conservan su independencia de habilidades funcionales y que no existe afección en el funcionamiento social u ocupacional. Afecta predominantemente a personas de la tercera edad. Se clasifica según las dificultades de la memoria en: amnésico vs no amnésico y en el número de dominios cognitivos afectados.

Las pruebas que predominantemente se valoran como escrutinio de deterioro cognitivo y demencia es el Mini-Mental State Examination (MMSE) y el MoCA, cuentan con una sensibilidad del 75- 92% y una especificidad 81-91% respectivamente.

Para su sospecha diagnóstica se toman en cuenta diferentes elementos como preocupación por un cambio en la cognición del paciente, deterioro en diferentes dominios como memoria, función ejecutiva, lenguaje, habilidades visoespaciales y atención. Y lo que más resalta es la perseverancia de la independencia en las habilidades funcionales. (13)

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Esta prueba fue desarrollada para la detección de deterioro cognitivo leve en 1995 por el Dr. Ziad Nasreddine en Montreal, Canadá.

Tiene una duración de aproximadamente 10 minutos, consta de 30 puntos, en donde obtener 26 puntos o superior se considera normal.(14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es la principal trombofilia del área reumatológica, donde se presentan fenómenos de trombosis tanto arterial como venosa, alteraciones microvasculares, patológica obstétrica, todo esto relacionado con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos. El factor de crecimiento de diferenciación 15 se expresa mediante lesión tisular, hipoxia e inflamación, sus niveles elevados se han asociado con rendimiento cognitivo de pacientes adultos mayores, en las enfermedades autoinmunes como el SAF únicamente se ha indagado su relación con riesgo cardiovascular.

La asociación del deterioro cognitivo leve u otras manifestaciones clínicas del SAF con los niveles plasmáticos de GDF-15 no han sido estudiadas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la correlación entre el GDF15 con el deterioro cognitivo leve medido por MOCA en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula.

No existe correlación entre la calificación del MoCA y los niveles plasmáticos de GDF-15 en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Hipótesis alternativa.

Existe una correlación negativa entre la calificación del MoCA y los niveles plasmáticos de GDF-15 en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

OBJETIVOS

Objetivo primario.

Evaluar la asociación entre los niveles plasmáticos de GDF-15 con el deterioro cognitivo leve medido por MoCA en pacientes con SAF.

Objetivos secundarios.

1. Explorar asociaciones entre GDF-15 y las diferentes calificaciones clinimétricas del SAF
2. Describir asociaciones entre deterioro cognitivo medido por MoCA y las diferentes calificaciones clinimétricas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
3. Conocer las diferencias entre las calificaciones de deterioro cognitivo leve medido por MoCA entre pacientes con SAF comparado con grupo control.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño de la investigación: casos y controles.

Tipo de estudio: transversal y analítico.

Ubicación temporal y espacial.

Fecha de aprobación por el comité de investigación: 16 de noviembre del 2023

Fecha de aprobación por el comité de ética en investigación: 23 de noviembre de 2023.

Número de protocolo: 2314-19

Fecha de inclusión del primer paciente: 05 de enero 2024.

Fecha de inclusión del ultimo paciente para análisis de la presente tesis: 21 de mayo 2024.

Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Población objetivo

Pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de acuerdo a los criterios de Sydney y/o criterios ACR/EULAR 2023.

Población elegible.

Pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos de acuerdo a los criterios de Sydney y/o criterios ACR/EULAR 2023 que acuden a la consulta externa y hospitalizados que se solicita interconsulta de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de inclusión

Genero indistinto hombre o mujer.

Edad mayor o igual a 18 años.

Que acuden a la consulta externa de reumatología, o bien que se solicita interconsulta o amerita valoración por reumatología mientras se encuentran hospitalizados.

Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión.

Cambio reciente en el patrón de actividad física del paciente.

Infecciones en los últimos 30 días.

Cáncer activo o en seguimiento menor a 5 años sin remisión.

Criterios de eliminación

No aplica.

Grupo control.

Criterios de inclusión.

Género indistinto.

Sujetos no familiares de pacientes que se auto refieren sanos y que, durante la evaluación clínica de este proyecto, no cuentan con signos y/o síntomas de alguna enfermedad autoinmune sistémica.

Edad mayor de 18 años.

Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

Enfermedad autoinmune.

Enfermedades crónicas descontroladas.

Criterios de eliminación.

No aplica.

VARIABLES.

Variables cualitativas dependiente: Género, comorbilidades, Morisky-Green test, PHQ9, IPAQ, GAD7, HAQ DI, MoCA, Puntaje de termómetro de salud EuroQol, Daño crónico acumulado por trombosis en síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Variables cuantitativas dependientes son: edad en el momento del diagnóstico, duración de la enfermedad, índice de masa corporal (IMC), Factor de diferenciación de crecimiento 15.

Variables cuantitativas independientes: Criterios de Sydney y criterios de ACR/EULAR 2023.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para el cálculo de la muestra se utilizó la fórmula de coeficiente de correlación con una hipótesis unilateral, la cual contenía un error α de 0.05, un valor de $Z \alpha$ de 1.64, así como una potencia de 0.842 y un valor de Rho 0.450, con el cual se obtuvo una n de 29 pacientes.

SECUENCIA DE PROCEDIMIENTOS.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que cumplieron criterios de clasificación Sydney 2006 y ACR/EULAR 2023, que acudían a la consulta externa del departamento de Reumatología del INCICH, así como individuos sanos que aceptaron participar de forma voluntaria.

A los pacientes que aceptaron participar, se les explico detalladamente el consentimiento informado.

En un ambiente tranquilo se realizó la evaluación cognitiva Montreal con un tiempo de duración estimado de 10 a 15 minutos.

Posteriormente se realizaron las escalas de apego a tratamiento, síntomas de depresión, ansiedad, actividad física, valoración funcional y calidad de vida.

Mediante el expediente electrónico se obtuvo información para el cálculo de las escalas de daño crónico acumulado por trombosis. Posteriormente se tomó la muestra de sangre.

TOMA DE LA MUESTRA.

Con técnica aséptica se obtuvo sangre periférica mediante venopunción, se recolectaron 6 mL de sangre en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), los cuales fueron transportados al departamento de inmunología del INCICH, para su proceso, cada vial fue identificado con una clave alfanumérica.

CUANTIFICACIÓN DE GDF-15

La concentración de GDF 15 en plasma se determinó mediante Quantikine ELISA Human GDF 15 Immunoassay con número de catálogo DGD150, manufacturado y distribuido por USA R&D Systems, Inc. Esta prueba está diseñada para medir GDF-15 en cultivo celular, suero, plasma y orina.

Las muestras de plasma se diluyeron 1:4 con el buffer suministrado por el fabricante. Para la técnica se utilizaron principalmente tres reactivos: el tapón de lavado, la solución de sustrato y la solución estándar GDF- 15 humano, todos a temperatura ambiente. Todas las muestras, estándar y controles se realizaron por duplicado.

Se utilizaron 100 μ L de diluyente de ensayo RD1-9 a cada pozo y 50 μ L de solución estándar, se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de microplacas horizontal. Para el proceso de lavado se agregó 400 μ L de tapón de lavado durante tres ocasiones, posteriormente se agregó 200 μ L de conjugado humano GDF-15 a cada pozo y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Añadimos 200 μ L de solución de sustrato en cada pozo, posteriormente se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente protegiéndolo de la luz, se agregó 50 μ L de solución Stop en cada pozo. Se determinó la densidad óptica en 30 minutos por medio de un lector de microplacas configurado a 450 nm.

Se utilizó una curva estándar para calcular la concentración de GDF 15, basándose en la densidad óptica medida.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas se describen como media \pm desviación estándar (DE) si su distribución era normal y mediana y rango intercuartil (RIC, percentil 25 percentil 75). Para el análisis de normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dependiendo los resultados, se realizaron las comparaciones por prueba de T-student o prueba de U de Mann Whitney. Para variables categóricas usamos Chi cuadrada o prueba de Fisher y se reportaron a través de frecuencias y proporciones. Para las correlaciones se utilizó el método de Rho de Spearman. Se definió significancia estadística con una $p < 0.05$.

Se empleó el software EXCEL 365 de Microsoft para la recolección de datos, SPSS en su versión 25 para el análisis estadístico de los datos y GraphPad Prims 9.3.0 para la realización de gráficas y figuras.

ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo de investigación se apega al código de Nuremberg de 1948 y la Declaración de Helsinki revisada en el 2013. Dentro de los aspectos éticos se tomaron en cuenta: el respeto a las personas, beneficencia y justicia descritos en el informe de Belmont en 1979.

Es un subestudio del protocolo de investigación “Asociación entre los síntomas de ansiedad y/o depresión, fibromialgia y función cognitiva sobre la adherencia al tratamiento de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, estudio transversal, de vida real de un centro único de referencia nacional de enfermedades cardiovasculares, aprobado previamente por el comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con folio: 23-1419, se utilizó la carta de consentimiento informado previamente autorizada para protocolo de origen.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Especialmente para el procedimiento de la toma de muestra el personal de salud utilizó equipo de protección, el cual se encontraba calificado y experto, se mostro que el material no se encontrara caducado y esto es consistente con lo descrito en NOM-052-SEMARNAT-2005, para la identificación, clasificación de residuos peligrosos. Se utilizó el contenedor rojo de plástico para el desecho de punzocortantes. El tubo de sangre restante se desechó en bolsa de RPBI, según lo descrito en Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, sobre Residuos peligrosos biológico-infecciosos.

FINANCIAMIENTO

La infraestructura y los recursos económicos para la realización de este proyecto fueron cubiertos por los departamentos de Reumatología e Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. No se requirió financiamiento externo.

El desglose de los principales procedimientos se muestra a continuación:

Procedimiento	Costo unitario	n durante el estudio	Costo aproximado
Evaluación clínica general de participante	\$400	52	\$20,800
Clinimetría de pacientes con SAF y revisión de expediente clínico	\$400 (nivel 6)	29	\$11,600
Toma de muestra sanguínea.	\$100	52	\$5,200
Kit para GDF-15 (90 pozos)	\$13,765	1	\$13,765
Total aproximado			\$ 51,365

CONFLICTO DE INTERÉS.

No existe conflicto de interés.

RESULTADOS

Todos los pacientes con SAF cumplieron los criterios ACR/EULAR 2023 y Sydney 2006, 22 del sexo femenino con una media de edad de 35 (26-46) años, en el caso del grupo control 16 fueron del sexo femenino con una media de edad de 30 (25-48) años, respecto a el peso, talla e IMC no encontramos diferencias, como se observa en la **tabla 1**.

En los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos 3 (10%) padecían diabetes tipo 2, 6 (21%) hipertensión arterial sistémica, 7 (24%) infarto cerebral y 11 (38%) lupus eritematoso sistémico concomitante **Tabla 2**.

	SAF n = 29 (56%)	Control n = 23 (44%)	p
Edad	35 (26-46)	30 (25-48)	0.621
Sexo femenino	22 (76%)	16 (73%)	0.525
Peso	71.5 ± 12.23	70.68 ± 11	0.794
Talla	1.64 ± 0.09	1.63 ± 0.06	0.895
IMC	26.7 ± 4	26.4 ± 4	0.815
Escolaridad			
Secundaria	2 (7%)	0	0.007
Bachillerato	8 (28%)	2 (9%)	
Carrera técnica	7 (24%)	0	
Licenciatura	10 (34%)	13 (59%)	

	Maestría	2 (7%)	4 (18%)	
	Doctorado	0	3 (14%)	
Estado civil	Soltero	17 (59%)	12 (55%)	
	Casado	11 (38%)	8 (36 %)	0.379
	Divorciado	0	2 (9%)	
	Viudo	1 (3%)	0	

Tabla 1. Características demográficas de la población.

	SAF	Control	p
	n = 29 (56%)	n = 23 (44%)	
Diabetes tipo 2	3 (10%)	0	0.175
Hipertensión arterial sistémica	6 (21%)	0	0.026
Dislipidemia	4 (14 %)	1 (5%)	0.273
Cardiopatía isquémica	4 (14%)	0	0.095
Infarto cerebral	7 (24%)	0	0.013
Hipotiroidismo	5 (17%)	1 (5%)	0.171
Lupus eritematoso sistémico	11 (38%)	0	0.001
Esclerosis sistémica.	1 (3%)	0	0.569

Tabla 2. Comorbilidades de la población.

En 17 pacientes se encontró la forma primaria del síndrome y la calificación del DIAPS fue de 3 (2-4). **Tabla 3.**

Respecto a los puntajes de deterioro cognitivo medido por MoCA, se observa que son menores en el grupo de pacientes con SAF con calificaciones de 21 (19-24) que en los controles de 25 (24-26), $p < 0.0001$. **Figura 1.**

Este cuestionario tiene un punto de corte ≥ 26 puntos para identificar a personas sin deterioro cognitivo. En este escenario solo 3 pacientes (10%) aprobaron adecuadamente el escrutinio de deterioro cognitivo leve, en comparación con 11 individuos del grupo control sano (50%), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.002$). **Figura 2.**

Las escalas de PHQ9, GAD7, HAQ-DI, EuroQol son diferentes entre pacientes y controles ($p < 0.05$), mientras que las escalas de actividad física y apego al tratamiento no fueron significativas. **Tabla 4.**

		SAF	Control	p
		n = 29 (56%)	n = 23 (44%)	
Tipo de SAF	Primario	17 (59%)	-	NA
	Secundario	12 (41%)	-	NA
Cumplen criterios Sydney		29 (100%)	-	NA
Cumplen criterios ACR/EULAR 2023		29 (100%)	-	NA
Anticardiolipina		25 (86%)	-	NA

Anti- B2 glucoproteína I	27 (93%)	-	NA
Anticoagulante lúpico	17 (81%)	-	NA
DIAPS	3 (2-4)	-	NA
Afectación del SAF (EVA)	5 (3-7)	-	NA
Puntuación de MoCA	21 (19-24)	25 (24-26)	<0.0001
Aprobación de MoCA	3 (10%)	11 (50%)	0.002
Niveles de GDF-15	1434.82 ± 1089	578.81 ± 375	0.002

Tabla 3. Puntuación de MoCA y niveles de GDF-15. EVA: escala visual análoga.

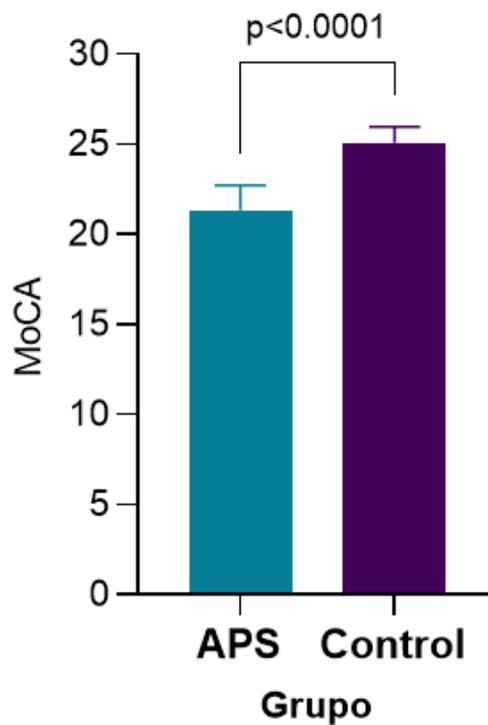


Figura 1. Puntaje de MoCA

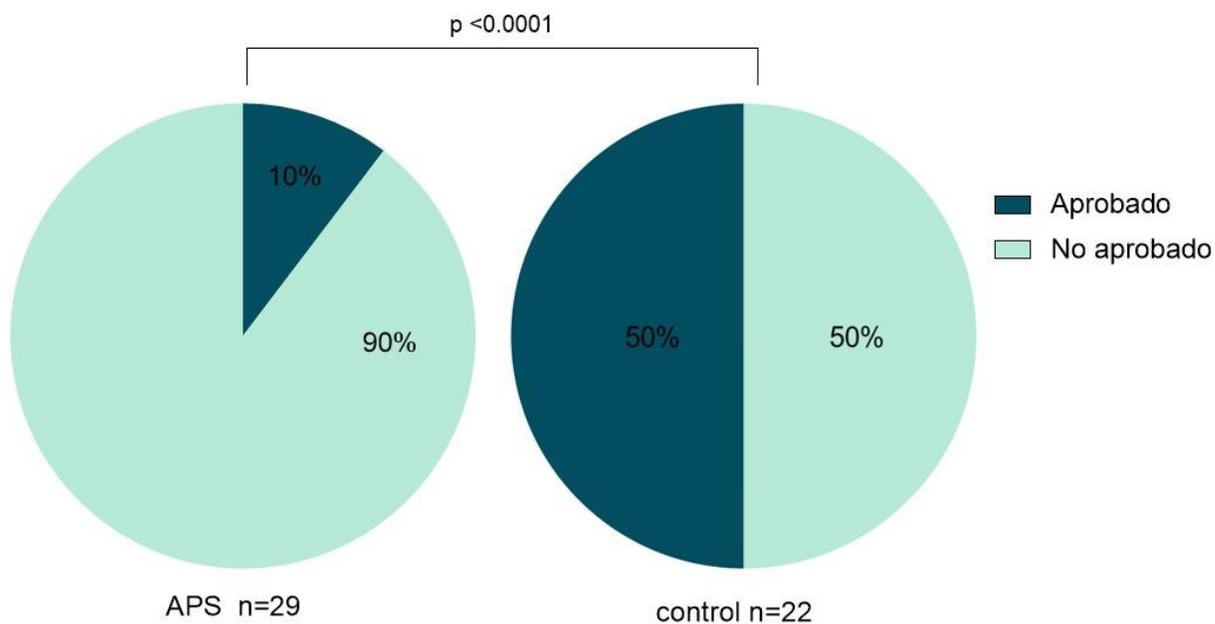


Figura 2. Porcentaje de aprobación de MoCA.

Se encontró una correlación negativa, entre la puntuación de la prueba MoCA y niveles plasmáticos de GDF-15 ($Rho = -0.428$, $p = 0.020$) en los pacientes con SAF (n=29) (**panel A de la figura 3**). En el panel B de la figura 3 se observa que la diferencia de los niveles plasmáticos de GDF-15 entre pacientes y controles fue estadísticamente significativa (1262 pg/mL (705-1919) vs 456 pg/mL (308-810), $p = 0.002$). En los controles no se observó ninguna de estas correlaciones.

		SAF	Control	p
		n = 29 (56%)	n = 23 (44%)	
Termómetro de Salud de EuroQol		80 (70-90)	95 (85-97)	<0.0001
EuroQol		0.89 (0.84-0.94)	1 (0.94-1)	<0.0001
HAQ		0.00 (0.0-0.63)	0	0.002
IPAQ	Bajo	9 (31%)	3 (14%)	0.345
	Moderado	9 (31%)	9 (41%)	
	Alto	11 (38%)	10 (45%)	
PHQ9		6 (4-9)	2 (1-4)	0.001
GAD7		4 (2-7)	1 (0-3)	0.002
Morinsky- Green		7 (6-8)	2.63 (0-5.25)	0.690

Tabla 4. Variables clinimétricas de los participantes.

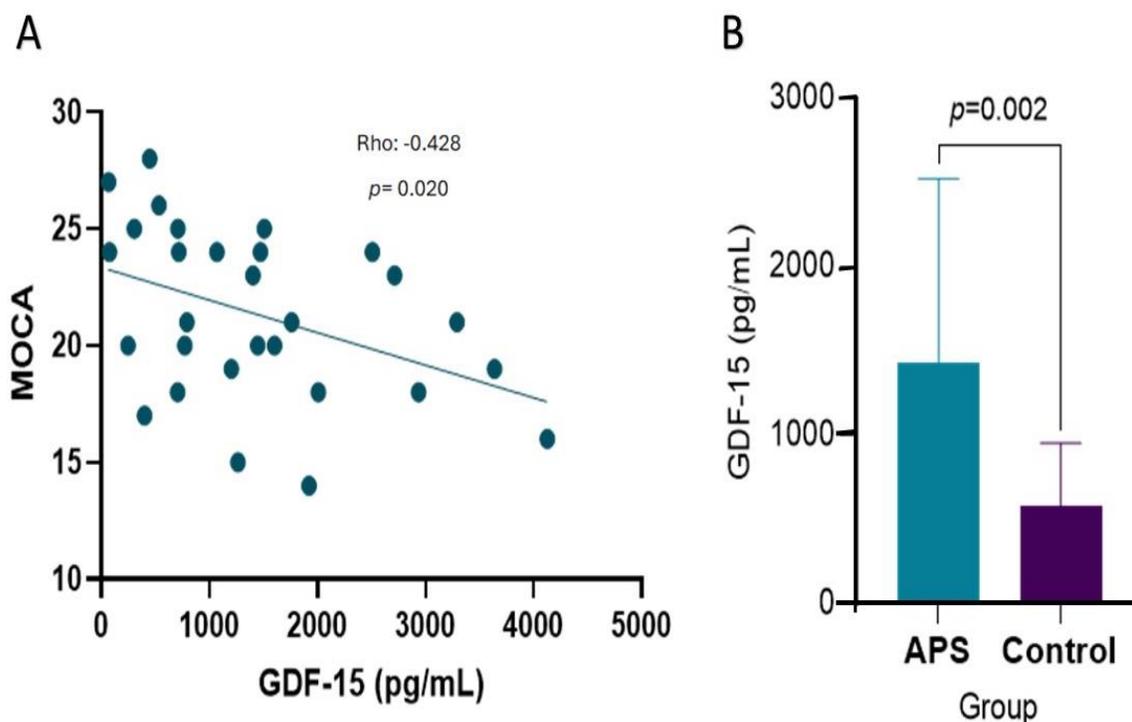


Figura 3. GDF-15 en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

El GDF-15 correlacionó de manera inversa, contrario a lo que habíamos esperado, con las calificaciones de los puntajes del dominio clínico de los nuevos criterios 2023 ACR/EULAR para SAF (Rho= -0.0370, p= 0.048) y con la calificación total de la suma de ambos dominios de los nuevos criterios (Rho= -0.384, p= 0.039). No se observaron correlaciones del GDF-15 con las otras escalas clinimétricas de SAF. Estas correlaciones se ilustran en la **tabla 5 y 6**.

Variable de la correlación con GDF-15	Rho	<i>p</i>
Dominio clínico de criterios		
ACR/EULAR 2023	-0.370	0.048
Dominio de laboratorio de criterios		
ACR/EULAR 2023	-0.104	0.590
Suma del puntaje de dominio clínico con el dominio de laboratorio de los nuevos criterios ACR/EULAR 2023	-0.384	0.039
DIAPS	0.015	0.938
Termómetro de salud de EuroQol	-0.079	0.683
EuroQol	-0.022	0.911
HAQ-DI	-0.118	0.543
PHQ9	0.128	0.509
GAD7	0.052	0.790
Morisky-Green	0.345	0.607

Tabla 5. Correlaciones de GDF-15 con otras escalas clinimétricas (n=29)

Variable de la correlación con MoCA	Rho	p
Dominio clínico de criterios		
ACR/EULAR 2023	-0.035	0.856
Dominio de laboratorio de criterios		
ACR/EULAR 2023	-0.083	0.670
Suma del puntaje de dominio clínico con el dominio de laboratorio de los nuevos criterios ACR/EULAR 2023	-0.039	0.840
DIAPS	-0.293	0.124
Termómetro de salud de EuroQol	0.024	0.900
EuroQol	-0.129	0.504
HAQ-DI	-0.101	0.602
PHQ9	-0.281	0.140
GAD-7	-0.071	0.713
Morisky-Green	0.067	0.728

Tabla 6. Correlaciones de MoCa con otras escalas clinimétricas (n=29).

En el subanálisis para explorar la comparación entre pacientes con la forma primaria (n=17) y secundaria (n=12) del SAF no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los puntajes de MoCA, 21(19-24) vs 22 (19-24) (p=0.983), la frecuencia de aprobación del MoCA, 11% vs 8% (p=0.633), el nivel de GDF-15, 1068pg/ml (532-1602) vs 1436pg/ml (705-2610) (p=0.471), ni en las otras variables cuantitativas ni cualitativas.

DISCUSIÓN.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido es una enfermedad que se caracteriza por trombosis venosa, arterial y microvascular, así como manifestaciones obstétricas. Se ha descrito que no hay diferencias en la prevalencia entre hombres y mujeres, (15) la población estudiada en este trabajo fue predominantemente de sexo femenino, 22 participantes (76%). La actual controversia respecto a la prevalencia por sexo se asocia con la heterogeneidad de los estudios publicados, por ejemplo, el tipo de raza, etnia y la clasificación del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en primario y secundario. La enfermedad suele presentarse en individuos jóvenes, como lo reporto Cervecera et al, en una cohorte de 1000 pacientes donde solo el 12.7% tenían más de 50 años,(16) en nuestro estudio la edad de presentación fue de 35 (26-46) años.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que se asocia a otras enfermedades autoinmunes se denomina secundario, la frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con lupus eritematoso sistémico se ha reportado de 16 al 55%,(17) sin embargo, se puede asociar a otras enfermedades autoinmunes como síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y esclerosis sistémica. En nuestros datos observamos que 12 paciente (41%) contaban con la forma secundaria del síndrome de los cuales 11 (38%) tenían diagnóstico de LES y solo 1 paciente con diagnóstico de esclerosis sistémica.

El diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos requiere tanto la presencia de diferentes manifestaciones clínicas de trombosis, tanto arterial venosa, afección microvascular como se menciona previamente, sin embargo, es necesario

demostrar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos al menos con 12 semanas de diferencia. En este contexto los pacientes incluidos en este estudio cumplieron tanto los criterios de Sydney como los de ACR/EULAR 2023 al momento de su revisión en todos los casos.

Una de las aportaciones de los nuevos criterios de 2023 es la precisión de las pautas para considerar que un paciente cuenta con perfil de alto riesgo trombótico. Algunas de ellas considerando los criterios de laboratorio incluye la presencia de anticoagulante lúpico persistentemente positivo con o sin presencia de títulos moderados a altos de aCL o anti- β 2GPI.(7) Las pautas de tratamiento para SAF según la EULAR definen como un perfil de alto riesgo como la presencia de AL, o la presencia de doble anticuerpo antifosfolípido (aCL o anti- β 2GPI) o anticuerpos antifosfolípidos triple positivo , en este sentido, la mayoría de nuestros pacientes cumplían un alto riesgo trombótico donde la frecuencia de los anticuerpos fue mayor a anti B2 glucoproteína I,(18) al registrarse en 27 (93%), seguido de anticardiolipina 25 (86%) y posteriormente anticoagulante lúpico 17 (81%).

La determinación de GDF-15 en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ha sido poco estudiada. En uno de los trabajos publicados con 80 pacientes con SAF se evidenció su papel en el riesgo cardiovascular mediante la medición de niveles plasmáticos de GDF-15 y el espesor de la íntima de la carótida medido por ecografía vascular, en donde encontraron que en los pacientes con SAF los niveles de GDF-15 eran más altos que los grupos controles, además los niveles más altos se asociaron a un espesor de la íntima de la carótida mayor. (19)La

medición de GDF-15 en nuestro estudio es consistente con este hallazgo pues los pacientes con SAF presentaban niveles más altos de GDF-15 que el grupo control.

El deterioro cognitivo se encuentra presente de forma frecuente en pacientes con SAF, sin embargo, su prevalencia no es bien conocida, debido a que se considera un tema poco estudiado y debido al espectro de gravedad de manifestaciones clínicas neurológicas que pueden tener estos pacientes. Por ejemplo, se ha descrito deterioro cognitivo en pacientes que son únicamente portadores de anticuerpos antifosfolípidos, donde se observa variabilidad en su frecuencia que se observa desde el 19 hasta el 40%.⁽²⁰⁾ Además, en sujetos normales que pertenecen al grupo de edad avanzada (mayores de 65 años), existe asociación entre los niveles de deterioro cognitivo y niveles de anticardiolipina IgG. ⁽²¹⁾

Aunque en nuestro estudio no se diagnosticó demencia, se ha reportado que los portadores de aPL, (sin padecer el síndrome) el deterioro cognitivo es más común (19-40%) respecto a la demencia (0-6%),⁽²²⁾ lo que nos lleva a preguntarnos si la simple presencia de anticuerpos antifosfolípidos tiene relación directa con la patogenia del deterioro cognitivo per se.

La frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con SAF primario se ha descrito entre 42 y 80% en comparación con la forma secundaria del síndrome en donde se reportan frecuencias de 7 a 75% ⁽²³⁾ en nuestro estudio no se encontraron diferencias en la frecuencia de quienes obtuvieron calificaciones de MoCA superiores a 26 ni tampoco en el puntaje total de calificación MoCA entre pacientes con SAF primario o secundario. En grupo total se encontró que prácticamente todos (90%) nuestros pacientes no aprobaron la prueba de evaluación cognitiva de

Montreal. Podríamos atrevernos a explicar es porcentaje elevado por las características de la población de los pacientes con SAF incluidos pues 59 % tiene como educación máxima bachillerato o carrera técnica. Aunque, se puede proponer conceptualmente alguna asociación, no es posible hacer aseveraciones de causalidad por el grado de educación, diseño de estudio, y temporalidad, así como la posible limitación de educación con reto propios de tener una enfermedad como SAF y alcanzar un grado de estudio o viceversa, el grado de educación que tienen los pacientes que acuden a nuestra consulta de un sector que no cuenta con seguridad social patronal o privada. Por otro lado, desde el punto de vista del sector de población reclutada, nuestro hospital es un centro nacional de referencia para enfermedades cardiovasculares, que comúnmente tienen asociación a daño a órgano también en cerebro independientemente del contexto del SAF.

Sevim y colaboradores mediante el registro APS ACTION estudiaron las características de 800 pacientes donde existía una mayor prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con SAF trombótico que en pacientes con la forma obstétrica de la enfermedad.(24) Nosotros no indagamos esa diferencia, debido a que nuestra población es predominantemente de SAF trombótico. Así mismo, ellos describieron que los perfiles de alto riesgo se asociaron con mayor deterioro cognitivo, tal como se observó en la mayoría de nuestros pacientes que cuentan con un perfil de alto riesgo. Esta caracterización fue ahora mucho más evidente gracias a la utilización de los criterios de ACR/EULAR 2023 para SAF.

La patogénesis del deterioro cognitivo en pacientes con SAF no está bien estudiada aun, sin embargo, se atribuye a la presencia de trombosis microvascular como uno

de los dos factores más importantes. En nuestro estudio, sólo 7 pacientes (24%) contaban con antecedente de isquemia cerebral. El otro dato relevante, es la presencia de deterioro cognitivo sin trombosis microvascular, existen datos interesantes de pacientes con resonancias magnéticas sin lesión vascular. (21)Desafortunadamente, una de las limitantes es la falta de estudio de imagen cerebral sistematizado con fines de esta investigación, pues sólo se cuenta con los estudios desde el punto de vista asistencial. Además, el pequeño número de la muestra no nos permite otros análisis más extensos en el contexto del amplio espectro de las manifestaciones neurológicas del SAF.

Los mecanismos directos de los anticuerpos antifosfolípidos en la patogenia del deterioro cognitivo en SAF no se han estudiado a profundidad. Existen algunos estudios en modelos murinos con SAF donde la inyección directa de anticuerpos antifosfolípidos en el cerebro del ratón causó comportamiento hiperactivo acompañado de deterioro cognitivo. El modelo *in vivo*, demostró que los anticuerpos aPL se unen a las neuronas del SNC.(25) Eso sugiere un mecanismo de daño directo al tejido cerebral por parte de los aPL, promoviendo un estado inflamatorio, donde el GDF-15 podría tener un rol muy importante aún no estudiado. Hasta el momento, sólo se ha documentado en algunos estudios de pacientes sanos de la tercera edad, que los niveles de GDF-15 se asocian a peores resultados de la función de reproducción visual retardadas y a una peor velocidad de procesamiento, memoria, función ejecutiva y cognición global. (12)

El daño orgánico acumulado en pacientes con SAF se ha asociado especialmente a las manifestaciones trombóticas del síndrome.(8) La evaluación específica de la

escala de daño DIAPS con la calidad de vida en una cohorte portuguesa de pacientes con SAF(26) curiosamente mostró que el dominio neuropsiquiátrico fue el más afectado. En este estudio nosotros no encontramos correlación entre el daño crónico y calidad de vida.

Hasta nuestro conocimiento a la fecha, este es el primer trabajo que muestra una asociación entre el deterioro cognitivo leve medido por MoCA con GDF-15 en pacientes con SAF considerando además los nuevos criterios de ACR/EULAR 2024. Es una población predominantemente con manifestaciones trombóticas y de un centro de referencia de enfermedades cardiovasculares muy peculiar por lo que más estudios son necesarios debido a la diversidad de las manifestaciones propias del SAF.

CONCLUSIONES

El deterioro cognitivo leve en pacientes con SAF, se asocia con los niveles plasmáticos de GDF-15, de hecho, los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tienen niveles más elevados. El GDF-15 podría tener un papel potencial como marcador de deterioro cognitivo leve. Mas estudios son necesarios para establecer este hallazgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, De Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun 1 ;74(6):1011–8.
2. Barbhaiya M, Salmon JE, Doruk Erkan Y. Síndrome antifosfolípido. 2022.
3. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ.* 2023;380.
4. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jan 11;4(1):17103.
5. Hassan F, Naffaa ME, Saab A, Putterman C. Cognitive Impairment in Anti-Phospholipid Syndrome and Anti-Phospholipid Antibody Carriers. *Brain Sci.* 2022 Feb 5;12(2):222.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295–306.
7. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct 1;75(10):1687–702.
8. Amigo MC, Goycochea-Robles M V., Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2015 Aug 25;24(9):927–34.

9. Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol*. 2020 May 19;11.
10. Andersson C, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Wollert KC, Wang TJ, et al. Associations of Circulating Growth Differentiation Factor-15 and ST2 Concentrations With Subclinical Vascular Brain Injury and Incident Stroke. *Stroke*. 2015 Sep 28;46(9):2568–75.
11. De Paepe B. Growth differentiation factor-15 as an emerging biomarker for identifying myositis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Feb 1;18(2):115–23.
12. Jiang J, Wen W, Sachdev PS. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor 15 as a marker of cognitive ageing and dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Mar 1;29(2):181–6.
13. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* . 2014 Dec 17 ;312(23):2551–61.
14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 ;53(4):695–9.
15. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep 1;71(9):1545–52.
16. Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr 5;46(4):1019–27.
17. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Nigel Harris E, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large

inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med.* 1996 Dec;101(6):576–83.

18. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019 Oct;78(10):1296–304.
19. Tektonidou MG, Papassotiriou I, Sfikakis PP. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) as potential cardiovascular risk biomarker in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2021 Dec 24;61(1):394–9.
20. Kozora E, Erkan D, Zhang L, Zimmerman R, Ramon G, Ulug AM, et al. Cognitive dysfunction in antiphospholipid antibody (aPL)-negative systemic lupus erythematosus (SLE) versus aPL-positive non-SLE patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):34–40.
21. Schmidt R, Auer-Grumbach P, Fazekas F, Offenbacher H, Kapeller P. Anticardiolipin Antibodies in Normal Subjects. *Stroke.* 1995 May;26(5):749–54.
22. Mosek A, Yust I, Treves TA, Vardinon N, Korczyn AD, Chapman J. Dementia and Antiphospholipid Antibodies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11(1):36–8.
23. Coín MA, Vilar-López R, Peralta-Ramírez I, Hidalgo-Ruzzante N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, et al. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015 Jul 18;24(8):875–9.
24. Sevim E, Zisa D, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, Tektonidou MG, et al. Characteristics of Patients With Antiphospholipid Antibody Positivity in the APS ACTION International Clinical Database and Repository. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Feb 25;74(2):324–35.
25. Katzav A, Ben-Ziv T, Blank M, Pick CG, Shoenfeld Y, Chapman J. Antibody-specific behavioral effects: Intracerebroventricular injection of

antiphospholipid antibodies induces hyperactive behavior while anti-ribosomal-P antibodies induces depression and smell deficits in mice. *J Neuroimmunol.* 2014 Jul;272(1-2):10-5.

26. Gaspar P, Fernandes ASM, Abrantes AM, Parreira I, Silva I, Silva RC, et al. Predictors of damage accrual and its impact on health-related quality of life of thrombotic antiphospholipid syndrome: Independent validation of the damage index for antiphospholipid syndrome (DIAPS). *Lupus.* 2024 Jun 14;33(7):716-27.