

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna:  
“Factores de riesgo asociados a la Disfunción Cognitiva, en  
pacientes con lupus eritematoso generalizado, que acuden a  
la consulta externa del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez”  
Agosto – Diciembre 2014.**

**Autor: Pedro Miguel Gómez Brockmann.  
Residente de Medicina Interna**

**Tutor: Msc. Sayonara Sandino López  
Médico Internista Reumatóloga.**

**Managua, 16 de Febrero del 2015**

## **OPINIÓN DE TUTOR**

---

En Nicaragua los datos precisos de prevalencia e incidencia de lupus eritematoso generalizado son desconocidos, el hospital Roberto Calderón es el centro de referencia nacional de ministerio de salud para las enfermedades reumáticas. En este centro se evalúa una cohorte de pacientes con lupus eritematoso desde el año 1998. Con relación a la misma se han realizado solo dos estudios el primero describió las manifestaciones pulmonares en el grupo y el segundo la discriminación entre infección y actividad en estos pacientes.

Este estudio es de gran relevancia puesto que nunca se han evaluado las manifestaciones neuropsiquiátricas, y su asociación a la actividad de la enfermedad, a pesar de las limitaciones de estudios de imagen y pruebas serológicas que tenemos en nuestra unidad. En la medida de lo posible, se ejecutó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, lo que motiva a que en el futuro continuemos realizando investigaciones que nos permitan conocer alternativas dirigidas a mejorar la atención en pacientes con esta enfermedad.

---

**Msc. Sayonara Sandino López**

**Médico Internista Reumatóloga.**

## **DEDICATORIA**

---

***A Dios que no permite que pase un solo día de mi vida sin que me dé cuenta cuán grande es su amor por mí.***

***A mis padres porque su ejemplo me impulsa a continuar superándome.***

## **AGRADECIMIENTO**

---

***A mis maestros de la residencia por ayudar a formarme como profesional y como persona.***

***A mi novia por su gran apoyo durante estos años de la residencia.***

***A mi hermana por sus palabras que siempre me dan ánimo.***

***A la Dra. Sayonara Sandino, por guiarme en la realización de este trabajo y por su empeño en que los residentes mejoremos nuestro nivel académico.***

***A mis amigos de la residencia por compartir conmigo muchos momentos de alegrías.***

***A todo el personal asistencial y administrativo del hospital, por su trabajo de cada día que permite que este hospital siga funcionando.***

## **RESUMEN**

---

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos <sup>(1)</sup>, la enfermedad sigue siendo un enigma clínico; debido a su evolución impredecible <sup>(3)</sup>. Cuando la enfermedad se presenta con afectación neurológica, el pronóstico es peor y hay mayor daño acumulativo <sup>(3)</sup>. En Nicaragua, no hay muchos estudios registrados en población con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, por lo que no se encontró ningún estudio nacional acerca de actividad neuropsiquiátrica.

Con el objetivo evaluar factores de riesgo asociados a la aparición de déficit cognitivo, en pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado atendidos en la consulta externa del Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” Agosto-Diciembre 2014, se realizó un estudio observacional, ambielectivo, de casos y controles anidado en la cohorte de pacientes con diagnóstico de LEG, la muestra incluyó 18 casos (con déficit cognitivo) y 36 controles (sin déficit cognitivo). A los pacientes con LEG que acudían a la consulta externa se les recabo información por medio de entrevista, y revisión del expediente clínico, posteriormente se les aplicó la prueba de matrices de Raven para hacer diagnóstico de déficit cognitivo.

Los principales resultados revelaron que el promedio fue mayor en el grupo de casos con  $39.22 \pm 10.70$  años versus  $35.97 \pm 11.00$  en el grupo control ( $P=0.30$ ), el tiempo de duración de la enfermedad que fue de  $7.33 \pm 4.8$  años en el grupo casos versus  $6.53 \pm 6.32$  años en grupo control ( $P=0.63$ ). El estudio no encontró asociación significativa de factores de riesgo no específicos de LEG generales con déficit cognitivo, como son hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular entre otros, solo el antecedente familiar de cefalea con un (OR 3.9 IC 95% 1.03-15.03  $P= 0.037$ ) mostró significancia estadística. Se valoró también la asociación con la actividad de la enfermedad con el índice de MEX SLEDAI, se encontró que un 44.4% en el grupo de casos tenían enfermedad activa versus 25% en el grupo control ( $P= 0.14$ ).

En conclusión el déficit cognitivo afectó predominante el sexo femenino, en edades promedio entre 35 y 40 años, encontrando una asociación clínicamente relevante con el tiempo de evolución del LEG se acerca los 10 años; el antecedente familiar de cefalea crónica si se asoció con significancia estadística, y la enfermedad activa definida según la escala MEX SLEDAI no se asoció de manera estadísticamente significativa con el déficit cognitivo.

## INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	7
II.	ANTECEDENTES.....	9
III.	JUSTIFICACIÓN.....	11
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
V.	OBJETIVOS.....	13
	Objetivo Principal.....	13
	Objetivos Específicos.....	13
VI.	MARCO TEÓRICO.....	14
VII.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	27
VIII.	RESULTADOS.....	32
IX.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	34
X.	CONCLUSIONES.....	38
XI.	RECOMENDACIONES.....	39
XII.	BIBLIOGRAFÍA.....	40
XIII.	ANEXOS.....	44
	A. Plan de análisis de variables.....	44
	B. Operacionalización de las variables.....	46
	C. Tablas de resultados.....	50
	D. Ficha de Recolección de Datos.....	56
	E. Manual para la aplicación de test de matrices progresivas de Raven.....	60

## **I. INTRODUCCIÓN**

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, que puede afectar a órganos diferentes, con forma diferente de presentación clínica y anomalías inmunológicas, que durante el curso clínico de la enfermedad tiene períodos caracterizados por remisión y exacerbaciones.<sup>1</sup>

El LEG afecta generalmente a mujeres adultas, aunque en 15% a 20% de los casos, puede debutar en la infancia. Además, el inicio en la infancia parece ser más grave que en el adulto ya que puede tener un curso clínico más severo.<sup>(1)</sup>

Existen diferencias en incidencia y prevalencia entre los diversos estudios, esto puede deberse a varios motivos: criterios de inclusión utilizados para el diagnóstico, morbi-mortalidad por diferentes causas socioeconómicas y diferencias por razones genéticas o medioambientales.<sup>(2)</sup>

Los estudios más recientes demuestran que la tasa de supervivencia de los pacientes con LES se ha incrementado dramáticamente en los últimos 50 años, pasando de menos del 50% en el 1950 a casi el 95% a inicios de este siglo. Sin embargo la tasa de mortalidad en pacientes con LES en comparación con individuos sanos permanece 2 a 4 veces superior. En países como Estados Unidos, la supervivencia varía de 95% a 5 años al 78% a los 20 años, con datos similares reportados de otros países de América Latina, Grecia, y Arabia.<sup>(1)</sup>

Lupus eritematoso generalizado sigue siendo un enigma clínico; tanto para los pacientes como para los médicos debido a su evolución impredecible. En muchos casos, esta enfermedad puede presentarse con afectación leve y los pacientes pueden llevar una vida normal, mientras que en muchos otros, es una enfermedad devastadora. Por esta razón, requiere un enfoque multidisciplinario.<sup>1</sup> LEG se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones clínicas (signos y síntomas) que pueden afectar a cualquier órgano. Cuando la enfermedad se presenta con Afectación Neurológica, el Pronóstico es peor y hay mayor daño acumulativo<sup>(3)</sup>. Tanto el sistema nervioso central como periférico pueden estar involucrados en la afectación, las anomalías psiquiátricas son comunes, denominando a todos estos síndromes como LEG Neuropsiquiátrico.<sup>(3)</sup>

Debido a esta amplia variedad de manifestaciones neurológicas tanto periféricas y centrales, en 1999, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció la definición de caso, para 19 síndromes neurológicos y psiquiátricos. Por lo cual hoy en día de acuerdo con esta nomenclatura, todos estos síndromes en pacientes con LEG y que no se pueden atribuir a otra causa deben clasificarse como LES Neuropsiquiátrico. <sup>(3)</sup>

Las estimaciones de prevalencia de LEG NP van del 17% al 75% debido a los diferentes métodos de selección de los casos y evaluación de los pacientes, la diferente orientación profesional de los médicos que hacen el diagnóstico.<sup>3</sup> LEG NP es una complicación grave, gracias a los avances en las técnicas de neuroimagen y las pruebas cognitivas, este síndrome ahora puede ser diagnosticado y tratado. <sup>(3)</sup>

De las muchas manifestaciones de LEG NP la disfunción cognitiva se produce es una de las que se presenta con mayor frecuencia, su aparición es cada vez más común contrario a lo que se tenía pensado y sus implicaciones pronosticas aún no están claras.

La existencia en nuestro centro hospitalario de un servicio de reumatología, que atiende un número elevado de pacientes con LEG, por ser centro de referencia nacional obliga una búsqueda de factores podrían estar asociado a la aparición de disfunción cognitiva, que ayudaría a tener un diagnóstico más certero y pronto, de la afectación neuropsiquiátrica por LEG y que impulsaría a realizar intervenciones que permitan una atención más integral del paciente.

## **II. ANTECEDENTES**

En el año 1999 el colegio americano de reumatología publicó la nomenclatura y definición de casos para 19 síndromes neuropsiquiátricos, vistos en pacientes con LEG, con normas y recomendaciones para las pruebas de laboratorio y de imagen para la realización del diagnóstico, desde entonces son muchos los estudios internacionales que se han publicado con el fin de establecer factores diagnósticos y pronósticos de la actividad neuropsiquiátrica, así como pruebas diagnósticas. <sup>(9)</sup>

En el 2004, J. Mikdashi and B. Handwerger publicaron un estudio, con el título de predictores de daño neuropsiquiátrico en lupus eritematoso sistémico, estudiaron ciento treinta pacientes con LEG, en la Clínica de Lupus de la Universidad de Maryland, la cohorte fue seguida desde 1992 hasta 2003, concluyó que los predictores independientes para daño Neuropsiquiátrico fueron la actividad de la enfermedad, la etnia caucásica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos y de anticuerpos anti-Ro / SSA. Ciertas características clínicas al inicio del estudio predijeron daño específico NP. <sup>(6)</sup>

Marcello Govoni, Stefano Bombardieri y colaboradores realizaron un estudio multicentrico en población italiana con 959 pacientes en 2012, con el título factores y comorbilidades asociadas con el primer evento neuropsiquiátrico en el lupus eritematoso sistémico, el estudio concluye que factores de riesgo genéricos, como la hipertensión, vasculopatía de la carótida y la dislipidemia, parecían estar relacionados con la ocurrencia de accidente vascular cerebral (AVC) y disfunciones cognitivas, lo que sugiere la necesidad de una estrategia preventiva más intensa para optimizar la gestión de las NP lupus. <sup>(7)</sup>

En lo referente a déficit cognitivo en específico, E.Y. McLaurin, BS; S.L. Holliday y colaboradores en el 2005 publicaron los resultados de un estudio con el título de predictores de disfunción cognitiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico, encontrando que los factores asociados significativamente con la disminución de la función cognitiva fueron consistentemente anticuerpos antifosfolípidos positivos, el uso de prednisona consistente, diabetes, mayores puntuaciones de depresión, y menos educación. <sup>(12)</sup>

Elizabeth Kozora, David B Arciniegas y colaboradores en el 2007, publicaron un estudio realizado en Denver, con el título de Patrones neuropsicológicos en el lupus eritematoso sistémico en pacientes con depresión, reportando que no encontraron correlaciones entre el deterioro cognitivo y la depresión en pacientes con LEG. <sup>(11)</sup>

En el 2012 Fabrizio Conti, Cristiano Alessandri y colaboradores publicaron un estudio con el título de Disfunción neurocognitiva en Lupus Eritematoso Sistémico y encontraron asociación con anticuerpos antifosfolípidos, actividad de la enfermedad, y daño crónico de la enfermedad. <sup>(13)</sup>

En Nicaragua, no hay muchos estudios registrados en población con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, en el 2001 C. Baltodano realizó un estudio con el objetivo de conocer las manifestaciones pulmonares de los pacientes con LEG, encontrando que el derrame pleural, el patrón obstructivo en la espirometría y la debilidad de los músculos inspiratorios fueron las principales alteraciones encontradas. <sup>(25)</sup>

Posteriormente se realizó un estudio de cohorte para establecer las causas de síndrome febril en los pacientes con LEG, dentro de las causas de fiebre se encontró con mayor porcentaje las infecciones de vías urinarias con 21.4% y la neumonía en un 31% respectivamente. <sup>(26)</sup>

No se encontró ningún estudio nacional acerca de actividad neuropsiquiátrica en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

A pesar de que la supervivencia en el lupus eritematoso sistémico ha mejorado dramáticamente en las últimas décadas, la afectación neuropsiquiátrica sigue siendo una causa significativa de morbilidad en estos pacientes, en especial porque aún después de que los pacientes han logrado hacer remisión, las secuelas neurológicas se traducen en una importante limitación funcional y dependencia de económica y social de los familiares.

Los factores de riesgo asociados a la enfermedad del Lupus eritematoso generalizado fueron definidos en estudios anteriores, sin embargo factores de riesgo que se asocian en especial a daño neuropsiquiátrico no están claramente definidos, a pesar de que ya existen publicaciones internacionales respecto a este tema; por esto es que para el clínico acarrea un reto el poder establecer que pacientes podrían cursar con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, requiriendo de mucho conocimiento y habilidad diagnóstica, y experiencia terapéutica para manejar esta patología.

El Hospital escuela “Dr. Roberto Calderón” es un centro de referencia nacional para diversas patologías médicas, incluyendo enfermedades reumatológicas, y se observan un número creciente de casos de LES diagnosticados cada año, por lo tanto, un intento para establecer los factores de riesgo que puedan estar asociados a déficit cognitivo, se hace necesario, y que esto permitirá modificar estrategias diagnósticas lo que hará reconocer los casos en etapas iniciales de la afectación neurológica e indicar esquemas de tratamiento en el momento adecuado.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la aparición del déficit cognitivo en pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el servicio de Medicina Interna de Mujeres del Hospital Roberto Calderón durante el periodo de Agosto a Diciembre 2014?

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal**

Evaluar factores de riesgo asociados a la aparición de déficit cognitivo, en pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado atendidos en la consulta externa del Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” Agosto-Diciembre 2014.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Identificar factores de riesgo en los pacientes con LEG que desarrollan déficit cognitivo al comparar con controles.
3. Determinar si hay asociación entre la actividad de la enfermedad medida con la escala de MEX SLEDAI en pacientes con LEG que desarrollan déficit cognitivo y controles.

## **VI. MARCO TEÓRICO**

El lupus eritematoso sistémico (LEG) es una enfermedad autoinmune sistémica con un amplio número de manifestaciones clínicas. afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes (relación mujeres/ hombres va de de 9:1) desde la adolescencia hasta la quinta década de la vida, pero puede aparecer a cualquier edad (durante la infancia o durante la tercera edad).<sup>(2)</sup>

La heterogeneidad clínica y serológica del LEG, junto a la ausencia de cuadros patognomónicos o de pruebas de laboratorio específicas, ha incentivado desde hace años el interés por la elaboración de unos criterios que sean útiles, sino para el diagnóstico de todos los pacientes, al menos para su clasificación de forma uniforme. Ello motivó a un grupo de expertos del actual Colegio Americano de Reumatología a elaborar unos primeros criterios clasificatorios del LES en 1971. Once años más tarde, en 1982, éstos fueron modificados y transformados en unos nuevos criterios que representan un avance notable en la sensibilidad y especificidad diagnóstica del LEG. Más recientemente, el mismo grupo de expertos procedió a la sustitución de las células LE por los anticuerpos como criterios serológicos.

Para la clasificación de un paciente como afectado de LES se requiere la presencia, simultánea o progresiva, de cuatro de los once criterios. Es importante remarcar que estos criterios son clasificatorios, pero no deben reemplazar el proceso diagnóstico ante la sospecha del LES ni tampoco el inicio del tratamiento adecuado, aun cuando no se cumplan los cuatro criterios.<sup>(2)</sup>

### **Generalidades de Lupus Eritematoso Sistémico.**

Etiopatogenia.

Como en muchas otras enfermedades autoinmunes, la causa o mecanismo fisiopatológico mecanismo que desencadena la respuesta autoinmune en LES sigue siendo en gran medida desconocido. Recientemente, varias investigaciones han tratado de aclarar todos los posibles mecanismos de susceptibilidad genética e inmunológicos implicados en la fisiopatología del LEG. En los últimos 20 años, varias investigaciones han demostrado que una susceptibilidad genética existe, mostrando una alta tasa de concordancia en gemelos monocigóticos (24% -58%) en comparación con 2% a 5% en gemelos dicigóticos Además, algunos estudios mostraron que la frecuencia de LES en familiares de pacientes con la enfermedad varió desde 8% a 10%.<sup>(1)</sup>

Los estudios de asociación del genoma completo han revelado aproximadamente 30 a 40 genes (*loci*) con polimorfismo que predisponen a LEG. El riesgo más importante en todos los estudios de asociación del genoma está relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad, este contiene los genes para moléculas presentadoras de antígeno (principalmente clase II y la clase III).<sup>(1)</sup>

Las investigaciones recientes han planteado la hipótesis de que una posible explicación etiológica del LEG podría residir en la teoría crítica auto-organizada. Esta teoría afirma que una sobre estimulación del sistema inmunológico del huésped mediante una exposición repetida a varios antígeno que excede la auto-organización del sistema inmunológico puede inducir una enfermedad autoinmune.<sup>(1)</sup> Tales antígenos se presentan normalmente a las células T y luego estimulan al linfocito CD4+ del huésped, para producir células T CD4+ inductoras de auto anticuerpos, que a su vez no sólo estimularían a las células B para producir una amplia variedad de auto anticuerpos sino también promover la diferenciación de las células T CD8+ en linfocitos T citotóxicos a través de la presentación cruzada de antígenos.

El mecanismo fisiopatológico en general del LES es complejo. Se promueve la lesión tisular por varios factores: tanto los factores previamente discutidos (genética y epigenética), la producción de las células dendríticas (DC) auto reactivas (inmunidad innata) y la estimulación de células T auto reactivas CD4+ y células B (inmunidad adaptativa) en la producción de autoanticuerpos junto con el empleo de citoquinas inflamatorias (en particular, IFN y, hormonal y factores ambientales).<sup>(1)</sup>

#### Manifestaciones Clínicas

El LEG es una enfermedad impredecible, desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la alternancia, con periodos de remisión y exacerbación y por una amplia variedad de manifestaciones clínicas (signos y síntomas) que pueden afectar a cualquier órgano o sistema. Los signos y síntomas de LES pueden ser divididos en 2 categorías principales:

#### Signos / síntomas Constitucionales

La fatiga, es uno de los síntomas más comunes y se puede ver en casi todos los pacientes (80% -100%). Parece que no se correlaciona con actividad de la enfermedad perse, sino más bien a otros factores, como la depresión, el estrés, anemia, tabaquismo, sedentarismo, trastornos del sueño y fibromialgia coexistente.<sup>(1)</sup>

La fiebre, puede encontrarse en más de 50% de los pacientes con LES; puede ser una manifestación de LES per ser o un síntoma relacionado con una infección. La pérdida de peso por lo general se ve antes de que el diagnóstico de LES se realice, mientras que aumento de peso parece estar relacionado con los efectos secundarios de los corticosteroides. <sup>(1)</sup>

Signos / síntomas de afectación a órganos.

**Tabla No 1.**

Frecuencia de las principales manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad en una serie de 1.000 pacientes europeos con LES [39]

<b>Manifestaciones</b>	<b>Al inicio n (%)</b>	<b>Durante la evolución n (%)</b>
Eritema malar	401 (40)	579 (58)
Lesiones Discoides	63 ( 6)	104 (10)
Lesiones cutáneas subagudas	27 ( 3)	56 ( 6)
Aftas orales	108 (11)	238 (24)
Artritis	689 (69)	840 (84)
Serositis	172 (17)	364 (36)
Nefropatía	160 (16)	393 (39)
Afectación neurológica	117 (12)	268 (27)
Trombocitopenia	94 ( 9)	220 (22)
Anemia hemolítica	38 ( 4)	82 ( 8)
Fiebre	361 (36)	524 (52)
Fenómeno de Raynaud	184 (18)	339 (34)
Livedo reticularis	47 ( 5)	137 (14)
Trombosis	42 ( 4)	137 (14)
Miositis	38 ( 4)	86 ( 9)
Afectación pulmonar	29 ( 3)	73 ( 7)
Corea	19 ( 1)	16 ( 2)
Síndrome seco	47 ( 5)	161 (16)
Poliadenopatías	70 ( 7)	119 (12)

Fuente: <sup>(2)</sup>

El diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico se basa principalmente en 2 criterios principales:

Clínicos e Inmunológicos

A veces, se necesita de un examen inmuno histopatológico en los casos de una afectación específica de órganos (por ejemplo, la piel o de los riñones). Los resultados de tinción de hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa pueden dar una fuerte sugerencia de LEG. <sup>(1)</sup>

Ambos criterios clínicos e inmunológicos se consideran obligatorios a fin de establecer un diagnóstico definitivo de la LEG.

Según los criterios de la ACR, se dice que una persona tiene LES si 4 o más de los criterios están presentes, en serie o simultáneamente, durante cualquier intervalo de observación. <sup>(1)</sup>

**Tabla No 2.**

Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la clasificación del LEG.

Eritema malar «en vespertilio
Lesiones cutáneas discoideas
Fotosensibilidad
Aftas orales
Artritis
Serositis (pleuritis o pericarditis)
Nefropatía (proteinuria superior a 0,5 g/día o cilindruria)
Afección neurológica (convulsiones o psicosis)
Alteraciones hematológicas (leucopenia, linfopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica)
Alteraciones serológicas (anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-Sm o anticuerpos antifosfolipídicos)
Anticuerpos antinucleares (ANAs)

Fuente: <sup>(2)</sup>

Los síntomas clínicos y anormalidades de laboratorio pueden ser apoyadas por evidencia de la enfermedad de LES a través de imágenes de diagnóstico, como la radiografía de tórax, ecografía renal, ecocardiograma y EKG, exploración completa por Tomografía Computarizada, Angiografía con contraste, y, en algunos casos, resonancia magnética, para detectar cualquier posible cambio neurológico focal. <sup>(1)</sup>

**Lupus Neuropsiquiátrico.**

La posible participación del sistema nervioso en el lupus eritematoso Generalizado (LEG) ha sido reconocida desde que se apreció la naturaleza multisistémica de la enfermedad. Las características clínicas que presentan los pacientes que incluyen manifestaciones tanto neurológicas (N) y (P) psiquiátricas, implican tanto a los sistemas nerviosos central y periférico.4 Aunque se han producido avances significativos en la comprensión de algunos aspectos del LEG neuropsiquiátrico (LEG NP) en los últimos años, las enfermedades del sistema nervioso sigue planteando desafíos de diagnóstico, terapéuticos y científicos para los médicos e investigadores por igual. <sup>(4)</sup>

En general se acepta que las manifestaciones NP de LEG incluye un espectro mucho más amplio de las enfermedades.

Cuando la afectación del Sistema nervioso (SNC) central predomina sobre la enfermedad del sistema nervioso periférico, puede tomar la forma de enfermedad difusa (por ejemplo, psicosis y depresión) o enfermedad focal (por ejemplo, accidente cerebrovascular y mielitis transversa) dependiendo de la localización anatómica de la patología.<sup>4</sup> Con el tiempo, varias clasificaciones se han desarrollado para LEG NP, ninguno de las cuales ha recibido la aceptación universal. Una deficiencia en muchas de las clasificaciones de LES NP ha sido la falta de definiciones de las manifestaciones individuales y falta de estandarización para la investigación y el diagnóstico.<sup>(4)</sup>

En 1999, el comité de investigación de la ACR produjo un estándar de nomenclatura y conjunto de definiciones de casos para LEG NP. Haciendo uso de un enfoque de consenso por un grupo de expertos de varias subespecialidades que incluyen reumatología, neurología, inmunología, psiquiatría y neuropsicología. Se han formado y se han desarrollado criterios diagnósticos para 19 síndromes Neuropsiquiátricos. Para cada síndrome NP, se identificaron posibles etiologías distintas a LEG, ya sea para la exclusión, o el reconocimiento como asociación, ya que reconoce que en alguna presentación clínica no es posible ser categórico sobre la atribución de LEG como la causa de la alteración neurológica o psiquiátrica.<sup>(4)</sup>

**Tabla No 3.**

Síndromes Neuropsiquiátricos en LEG según lo definido por el Colegio Americano de Reumatología 1999

<b>Sistema Nervioso Central</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Meningitis aséptica</li><li>• Enfermedad cerebrovascular</li><li>• Síndrome Desmielinizante</li><li>• Cefalea</li><li>• Trastornos del movimiento</li><li>• Mielopatía</li><li>• Trastornos convulsivos</li><li>• Síndrome Confusional agudo</li><li>• Trastorno de ansiedad</li><li>• Disfunción Cognitiva</li><li>• Trastorno del estado de ánimo</li><li>• Psicosis</li></ul>
<b>Sistema Nervioso Periférico.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de Guillain-Barre</li></ul>

- Neuropatía autónoma
- Mononeuropatía
- Miastenia gravis
- Neuropatía craneal
- Plexopatía
- Polineuropatía

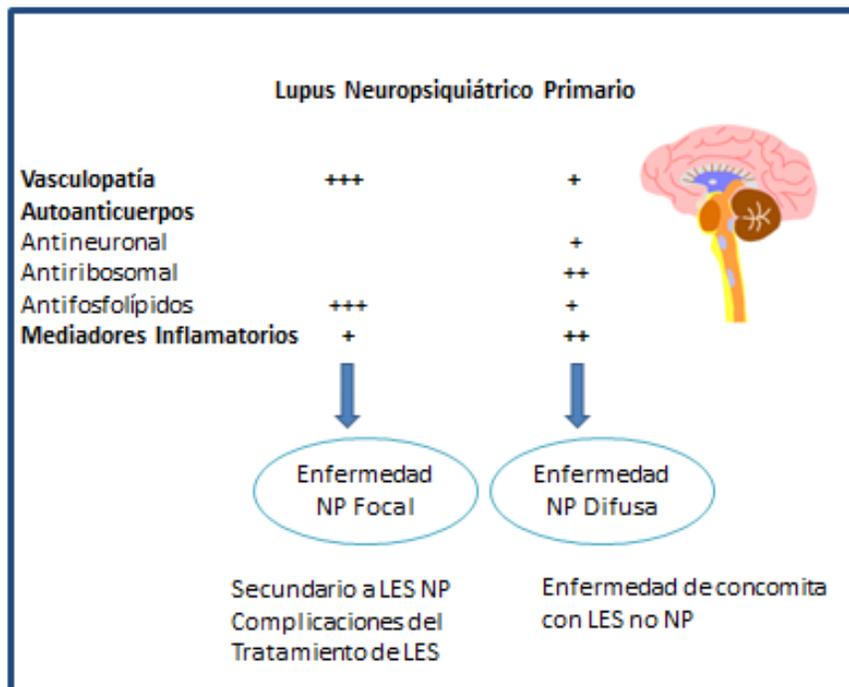
Fuente: <sup>(4)</sup>

Las pruebas de diagnóstico específicas fueron recomendadas por la ACR para cada síndrome. El resultado de esta iniciativa fue un avance importante y se corrigió muchas de las deficiencias que habían obstaculizado los intentos anteriores para clasificar LEG NP. <sup>(4)</sup>

Dada la gran cantidad de manifestaciones neuropsiquiátricas reportados en pacientes con LEG, es poco probable que exista un único mecanismo patogénico.

Eventos neuropsiquiátricos en el LEG pueden ser causados por una manifestación primaria de la enfermedad, o por las complicaciones secundarias de la terapia de la enfermedad como el tratamiento de la hipertensión, o un problema que coincide no relacionado con el lupus, lo cual se ilustra en la siguiente figura1. <sup>(4)</sup>

**Figura 1. Factores que contribuyen a la patogénesis del LES neuropsiquiátrico (NP).**



Fuente: <sup>(4)</sup>

Las manifestaciones primarias de la LEG NP probablemente reflejan una mezcla de mecanismos patogénicos que incluyen anomalías vasculares, autoanticuerpos, y la producción local de mediadores inflamatorios, los cuales se mencionan en la siguiente tabla.

**Tabla No 4.**  
Patogenia de lupus sistémico neuropsiquiátrico.

Anomalías vasculares
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasculopatía no inflamatoria</li><li>• Vasculitis</li><li>• Trombosis</li></ul>
Auto anticuerpos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticuerpos antineuronales</li><li>• Anticuerpos Antiribosomal P</li><li>• Los anticuerpos antifosfolípidos</li></ul>
Mediadores inflamatorios
<ul style="list-style-type: none"><li>• IL-2, -6, -8, y -10</li><li>• Interferón alfa</li><li>• Factor de necrosis tumoral-B</li><li>• Metaloproteinasas de matriz (MMP) -9</li></ul>

Fuente: <sup>(4)</sup>

Manifestaciones neuropsiquiátricas específicas del LES.

Al igual que con la participación de otros órganos en el LEG, la enfermedad del sistema nervioso puede ocurrir en cualquier momento en el curso de la enfermedad. Sin embargo, es de interés que el LEG NP con frecuencia se presenta temprano en el curso de la enfermedad, ya sea antes o después del diagnóstico de lupus. Los eventos neuropsiquiátricos en pacientes que tienen enfermedad multiorgánica activa por LES son reconocidos, y cuando ocurre, apoyan a la idea de que el lupus es la causa más probable de esta manifestación. <sup>(4)</sup>

La asociación entre el LEG y la cefalea es controversial. Se ha informado que la prevalencia de cefalea ha variado ampliamente entre el 24% y el 72%, pero la prevalencia de cefalea de la población general es también alta, con hasta 40% de personas que reportan un fuerte dolor de cabeza al menos una vez al año. <sup>(4)</sup>

Por lo tanto, aunque la cefalea puede ser un componente de LEG activo en pacientes individuales, particularmente en pacientes que tienen enfermedad sistémica activa, es más probable que la mayoría de los casos de cefalea en el LEG no están relacionados con la enfermedad. <sup>(4)</sup>

La psicosis se informa en hasta el 8% de los pacientes con LEG, y se caracteriza ya sea por la presencia de delirios (falsas creencias a pesar de la evidencias contrarias) o alucinaciones (experiencias perceptivas que ocurre en ausencia de estímulos externos). En estas últimas son más frecuentemente las alucinaciones auditivas. La psicosis es una enfermedad rara pero de manifestación dramática de LEG NP, y cuando está presente, debe ser distinguida de otras causas, incluyendo el abuso de drogas, la esquizofrenia y la depresión. <sup>(4)</sup>

La depresión y la ansiedad son síntomas comunes en los pacientes con lupus y se producen en 24% a 57% de los pacientes. Como no hay características clínicas que permitan establecer que estos síndromes son únicos para los pacientes con LEG, a menudo existe incertidumbre acerca de la etiología y la atribución de esta a LEG en los casos individuales. <sup>(4)</sup>

Las muchas formas de enfermedad cerebrovascular son reportados en 5% a 18% de los Pacientes con LEG y es probable la etiología multifactorial con acelerada aterosclerosis, particularmente en relación con a la enfermedad coronaria, donde hay un 5 a 10 veces mayor tasa de eventos en comparación con la población control. Esto también contribuye al aumento de la tasa de eventos cerebrovasculares. Un factor etiológico adicional es el estado protrombótico como consecuencia de anticuerpos antifosfolípidos, que proporciona una justificación para la intervención terapéutica con anticoagulantes en casos seleccionados. <sup>(4)</sup>

Las convulsiones generalizadas y focales se presentan en 6% al 51% de los pacientes y puede ocurrir ya sea en el contexto de lupus generalizado multisistémica activo o como eventos neurológicos aislados. Su aparición con frecuencia se asocia con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, que están asociadas con microangiopatía, trombosis arterial, infarto cerebral y posterior. <sup>(4)</sup>

Estas son manifestaciones poco frecuentes de enfermedad del sistema nervioso en el LEG y se producen con frecuencia de 1% a 3% de los pacientes. La clínica y de neuroimagen que evidencia desmielinización se han descrito y puede ser indistinguible de esclerosis múltiple. Esto puede representar una concordancia o superposición de dos condiciones autoinmunes. <sup>(4)</sup>

Mielopatía transversa y la corea se presentan de forma aguda y con frecuencia están asociados con anticuerpos antifosfolípidos. Aunque un evento trombótico arterial es un probable mecanismo para mielopatía transversa, la causa de la corea es menos clara, y no ha habido especulación de que puede ser una consecuencia de una

interacción directa de los anticuerpos antifosfolípidos con estructuras neuronales en los ganglios basales. <sup>(4)</sup>

La neuropatía sensorial motora se ha descrito hasta en un 28% de pacientes con LES y con frecuencia se produce independientemente de otras características de la enfermedad. Las anomalías son persistentes, pero en un estudio, el 67% de los pacientes no tenía ningún cambio en su neuropatía durante un período de 7 años. <sup>(4)</sup>

#### Diagnóstico de Lupus Neuropsiquiátrico

El primer paso con un paciente con LEG que se presenta con un evento Neuropsiquiátrico es determinar si el evento puede ser convincentemente atribuible a LEG, o es una complicación de la enfermedad o de su tratamiento, o si refleja una coincidencia con otro proceso de la enfermedad. Esto se logra en gran medida por un proceso de exclusión, dado que hay ausencia de un estándar de oro para el diagnóstico para la mayoría de las manifestaciones que Neuropsiquiátricas que pueden ocurrir en LEG. <sup>(4)</sup>

Por lo tanto, el diagnóstico correcto se deriva de un análisis cuidadoso de las pruebas laboratorio y datos clínicos, y estudios de imagen sobre una base que se debe hacer un análisis de caso por caso. El espectro de pruebas diagnósticas disponibles se enumera en la siguiente tabla.

#### **Tabla No 5.**

Estudios en la evaluación de la enfermedad neuropsiquiátrica en pacientes con de lupus sistémico eritematoso.

Estudio del líquido cefalorraquídeo
<ul style="list-style-type: none"><li>• Excluir infección</li><li>• Autoanticuerpos en LCR</li><li>• Citoquinas en LCR</li></ul>
Auto anticuerpos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antifosfolípidos</li><li>• Antineuronal</li><li>• Antiribosomal P</li></ul>
Neuroimagen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Estructura cerebral (TAC, RM)</li><li>• Función cerebral (PET, SPECT, MRI, MRA, MRS, MTI)</li></ul>
Evaluación neuropsicológica

Fuente: <sup>(4)</sup>

Las pruebas neuropsicológicas sólo debe hacerse para abordar las preocupaciones específicas acerca la capacidad cognitiva, como la detección de los déficits subclínicos.<sup>(4)</sup>

Marcadores biológicos de daño al sistema nervioso.

Anormalidades no específicas pueden encontrarse en el LCR de 33% de los pacientes que tiene enfermedad Neuropsiquiátrica. Esto incluye pleocitosis y niveles elevados de proteína. Los niveles de proteína triplete de neurofilamentos (NFL), en líquido cefalorraquídeo que refleja daño neuronal y, en particular, el daño axonal, se incrementó en pacientes con LEG que también tenían afectación neuropsiquiátrica en comparación con los pacientes con LES que no tienen afectación NP y controles sanos. La sensibilidad fue del 74% y una especificidad del 65%.<sup>(4)</sup>

### **La función cognitiva en LEG.**

La disfunción cognitiva, se evalúa a través de técnicas de evaluación neuropsicológica, y se ha descrito hasta en un 80% de los pacientes con LEG, aunque la mayoría de los estudios han registrado una prevalencia entre el 17% y el 66%. Estas pruebas evalúan la integridad funcional del sistema nervioso central a través de la evaluación sistemática del desempeño en tareas específicas.<sup>(4)</sup>

Como la mayoría de los pacientes con LEG que tienen deterioro cognitivo tienen déficits relativamente leve, la selección y evaluación de rendimiento cognitivo en los grupos control es de vital importancia para definir los niveles esperados de función en individuos sanos y aquellos con otras enfermedades crónicas. Aunque deterioro cognitivo puede ser visto como un subconjunto distinto de LES NP, también puede servir como un sustituto de salud cerebral global en los pacientes con LEG, que puede ser afectado por varios factores incluyendo otros síndromes Neuropsiquiátricos.<sup>(4)</sup>

Una revisión de 14 estudios transversales de la función cognitiva en el LEG reveló deterioro cognitivo subclínica en 11% a 54% de los pacientes. 4 La asociación entre la función cognitiva y los anticuerpos anticardiolipina (aCL) ha sido examinado en varios estudios transversales y prospectivos. Los pacientes que estaban persistentemente positivos para anticuerpos IgG aCL demostraron una mayor reducción de la velocidad de psicomotricidad en comparación con los que estaban anticuerpos negativos. Estos datos sugieren que la IgG e IgA aCL pueden ser responsables a largo plazo del sutil y progresivo deterioro de la función cognitiva en pacientes con LES.<sup>(4)</sup>

Alguna literatura establece que las pruebas cognitivas son consideradas el método más sensible para evaluar afectación cerebral. Esto está apoyado por estudios que muestran a la disfunción cognitiva, como la manifestación más prevalente neuropsiquiátrica en pacientes con LEG. <sup>(15)</sup>

Idealmente la función cognitiva debe ser evaluada cerca del inicio del LEG con el fin de obtener un punto de referencia desde el cual poder medir el posible deterioro. La disfunción cognitiva se ha detectado hasta en un 50% en pacientes con LES que nunca habían experimentado síntomas neuropsiquiátricos. <sup>(15)</sup>

Cualquier área importante del funcionamiento cognitivo puede ser afectada en los pacientes con LEG, pero los déficits son más observados en tareas de evaluación de velocidad psicomotriz, la atención compleja, y la memoria. <sup>(15)</sup>

Diversos factores pueden influir en la evaluación de los pacientes con déficit cognitivo y frecuentemente resulta difícil reconocer si el empeoramiento de la función cognitiva es debido a la enfermedad, sus complicaciones, al tratamiento, a disturbios metabólicos o comorbilidades previas. <sup>(15)</sup>

Han sido identificados factores de riesgo para el desarrollo de disfunción cognitiva, los cuales se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla No 6.**

Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción cognitiva

<b>Específicos de LEG</b>	Actividad de la enfermedad (escala SLEDAI). Manifestación LEG NP previa o actual. Títulos moderados a altos Anticuerpos antifosfolípidos. Enfermedad valvular mitral o vegetaciones.
<b>No específicos de LEG</b>	Edad Hipertensión Arterial. Nivel Educativo. Depresión.

Fuente: <sup>(15)</sup>

Para la valoración del déficit cognitivo el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha propuesto una batería de tests neuropsicológicos que evalúan distintos aspectos de la cognición: coeficiente inteligencia, atención/velocidad de procesamiento de la información, memoria, fluidez verbal, destreza motora, razonamiento abstracto. Se busca identificar alteraciones en distintas áreas: aprendizaje, atención, memoria, lenguaje, velocidad psicomotora, procesamiento visoespacial. Se describe una sensibilidad del 80% y especificidad del 81% al utilizar la batería de test recomendada por la ACR. <sup>(15)</sup>

**Tabla No 7.**

Batería para test neuropsicológicos propuesto por el ACR

ARÉAS	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS
Coeficiente de Inteligencia	Subset de WAIS III/ test de acentuación de palabras
Atención/Velocidad de Procesamiento de la información	Test de dígito símbolo Trail making A y B Test de stroop Secuencia letra número PASAT D2
Memoria	Test de aprendizaje verbal (TAVEC) Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth
Fluidez verbal	Fluencia semántica Fluencia fonológica
Destreza motora	Finger tapping
Razonamiento abstracto	Matrices Analogías

Fuente: <sup>(15)</sup>

### **Índices de Severidad.**

Durante muchos años se ha estudiado y se han planteado diversos sistemas para definir el tipo de tratamiento a prescribir durante el curso de los brotes lúpicos. Esto dio origen a varios instrumentos para calcular, o al menos definir, el grado de afección de lupus eritematoso en un momento dado y cómo aplicarse en relación con la terapia a instaurar.<sup>(30)</sup>

A esto se denominó “índice de actividad”, que define el grado de afección lúpica en cualquier momento dado, y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente. La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento dado, establece criterios terapéuticos y, a largo plazo, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente; por ende, es de gran ayuda para el pronóstico a largo plazo y determinante para indicar el tratamiento. El tratamiento es proporcional a la intensidad de la actividad. Es fundamental cuantificar los cambios y las respuestas clínicas de los pacientes (diferentes en cada uno), ya que el tratamiento varía de uno a otro, según la actividad, los órganos afectados y el daño acumulado. La actividad y el daño acumulado son factores importantes para establecer el pronóstico, pues influirán en la supervivencia.<sup>(30)</sup>

En 1990 Bombardier y colaboradores presentaron el esbozo de lo que posteriormente, en 1992, se conociera como Índice de Actividad Lúpica (IALES), SLEDAI en inglés, que a diferencia de los demás, permitía una rápida revisión de los signos y síntomas manifestados, al menos, 10 días antes. Este Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI) experimentó dos modificaciones: el MEX SLEDAI diseñado para países en vías de desarrollo y creado por mexicanos, el cual no incluye algunos parámetros inmunológicos de laboratorio como los complementos y tiene ciertas variaciones en los acápites a valores, y el SELENA SLEDAI, diseñado para mujeres y cohorte de terapia de estrógenos, también muestra algunas modificaciones significativas. <sup>(30)</sup>

América G Uribe, Luis M. Vila, en el 2004 publicaron un estudio que concluyó que el SLAM-R, el MEX-SLEDAI y la SLEDAI-2K Modificado son opciones adecuadas para la evaluación de la actividad del LES; también son menos costosos que el SLEDAI-2K <sup>(28)</sup>.

## **VII. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Tipo de estudio**

Observacional, Analítico, Ambilectivo, de Casos y Controles anidado en una cohorte.

### **Lugar y Periodo de Estudio**

El estudio se llevó acabo en la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” desde el mes de Septiembre hasta Diciembre del 2014.

### **Universo**

Constituido por el total de pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que cumplieran con criterios del Colegio Americano de Reumatología, y que acudieron a la consulta externa de Reumatología durante el periodo de estudio.

### **Definición del caso.**

Paciente con diagnóstico de LEG con al menos cuatro criterios de la ACR 1997, el cual posterior a la aplicación del test de Raven obtuvo una puntuación por debajo del percentil 25, por lo cual el resultado de la prueba es definido como Deficiente.

### **Definición del Control.**

Paciente con diagnóstico de LEG el cual posterior a la aplicación del test obtuvo una puntuación que para su edad estaba por encima del percentil 25, y por lo cual el resultado de la prueba es definido como Superior, Superior al término Medio, Término Medio, o Inferior al término Medio.

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de LEG basados en los criterios de la ACR con 4 o más de los 11 criterios, registrado en el expediente clínico.
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Pacientes que tengan 3 meses o más de diagnóstico de LES.
4. Pacientes mayores de 15 años.
5. Pacientes que voluntariamente acepten participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes en condición muy grave o agónica, o paciente embarazadas, o que tengan historia de trauma craneo facial en los últimos 6 meses.
- 2.- Paciente o que por ser de área rural alejada no puedan acudir para la aplicación del test.
- 3.- Pacientes hospitalizados o que tengan menos de 15 días de haber sido dados de alta.
- 4.- Pacientes que cursen con fiebre al momento del estudio.
- 6.- Pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos, debido que está establecido en la literatura no se les puede aplicar test de inteligencia.
- 7.- Pacientes con antecedentes conocidos de Abuso de sustancias o bajo el efecto de alcohol.
- 8.- Paciente cursando un trastorno metabólico no controlado.

**Muestra:**

Para determinar el tamaño necesario se usó la siguiente fórmula para estudios de caso – control. Previo a la determinación del tamaño mínimo necesario se establecieron los parámetros requeridos para la aplicación de esta fórmula:

- La magnitud de la diferencia a detectar (de interés clínicamente relevante),

Valor aproximado de odds ratio que se desea estimar (w), se decidió un odds ratio mínimo de 2.

La frecuencia de la exposición entre los casos (p1) determinada en base a la literatura.

La frecuencia de exposición entre los controles (p2) determinada en base a la literatura.

- La seguridad con la que se desea trabajar ( $\alpha$ ), (riesgo de cometer un error tipo II), seguridad del 95% ( $\alpha=0,05$ )
- Poder estadístico ( $1-\beta$ ) que se quiere para el estudio (riesgo de cometer un error tipo II),  $\beta = 0,2$ , es decir un poder de 80%.

Debido a que el tamaño muestral no es igual para casos y controles, se decide establecer para este estudio 2 controles por cada caso, y se utiliza la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra.

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Denotando ahora por n el número de casos y por m el número de controles, donde  $c = m/n$  es el número de controles por cada caso. Así, el número de controles vendría dado por  $m = c \times n$ .

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO NECESARIO	
Frecuencia de exposición entre los casos p1	0.65
Frecuencia de Exposición de controles p2	0.25
Odds Ratio a detectar	2.00
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.80
Número de controles por caso	2
TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO	
CASOS	18
CONTROLES	36

## **Procedimiento de recolección de información**

Se estudiaron todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión y que acudieron de manera espontánea a la consulta externa de Reumatología. Una vez que los pacientes dieron su consentimiento verbal, se procedió a llenar la ficha de recolección de datos, por medio de entrevista se recogieron los datos correspondientes a: datos generales, antecedentes personales, tratamiento recibido, tiempo de duración de la enfermedad, se obtuvo por medio de revisión del expediente clínico otros datos como son criterios diagnósticos de la enfermedad, datos inmunológicos que incluye resultados de laboratorio y lo referente a la escala MEX SLEDAI.

El SLEDAI se aplica en cualquier grupo de edad, además de sus variaciones (MEX SLEDAI y el Systemic Lupus Activity Measure-Revised SLAMR). También ya se demostró que el MEX SLEDAI es mucho más fácil de interpretar, más barato y aplicable <sup>(30)</sup>.

Por lo que se decidió utilizar en este estudio la escala MEX SLEDAI para establecer el grado de actividad del LEG, porque es la variante latina del SLEDAI, y fue desarrollada para países del tercer mundo, no valoriza los anticuerpos como el anti-ADN, como tampoco los complementos, por lo que es más aplicable a nuestro medio, y definir si existía asociación con déficit cognitivo; estudios anteriores como el realizado por S. Khanna, H. Pal y colaboradores había validado la escala MEX SLEDAI<sup>(14)</sup>. (Ver escala MEXSLEDAI en Anexos)

Posteriormente se citó al paciente para la realización de la prueba de Raven, esta prueba es un test de capacidad intelectual, habilidad mental general. Es un test de matrices lacunarias de elección múltiple. La tarea del sujeto consiste en completar series de dibujos en las que falta el último, debiendo elegir el que es adecuado de una serie de elecciones posibles <sup>(32)</sup>.

El test de Raven, evalúa el componente del factor G: capacidad eductiva, la cual ha sido caracterizada como parte esencial de las habilidades cognitivas de los seres humanos y se define como la habilidad para extraer relaciones y correlatos de materiales o informaciones que aparecen desorganizados y poco sistematizados, en donde esas relaciones no se hacen evidentes a los ojos del observador de forma inmediata; la educación se vincula con la capacidad intelectual para la comparación de formas y con el razonamiento analógico, con una total independencia respecto de los conocimientos adquiridos. Es el principal resorte del funcionamiento cognitivo de alto nivel <sup>(32)</sup>.

De forma ideal todos los pacientes debieron de ser evaluados con la batería de pruebas neuropsicológicas propuesto por el ACR, sin embargo ninguna institución pública o privada en Nicaragua cuenta con esta batería de test, y el importar estas pruebas del exterior supondría un gasto que el investigador en este caso no puede asumir.

Se define como déficit cognitivo: valores menores al percentil p25 según la edad en el test de Raven.

### **Procesamiento y análisis de la información.**

Los pacientes se dividieron el grupo de casos y controles según el resultado del test de Raven, la información de ambos grupos de pacientes obtenida en el instrumento de recolección se ingresará en el programa estadístico SPSS versión 17.

Se construyeron tablas de contingencia para evaluar asociaciones entre los factores de riesgo de los casos y controles. Las variables dimensionales se expresarán como  $\bar{X} \pm \sigma$ , las variables cualitativas como porcentajes. Para establecer diferencias entre las variables se realizaron pruebas de  $\chi^2$  para variables cualitativas y T Student para variables dimensionales. Para conocer los factores de riesgo se calculó Odds ratio con intervalo de confianza del 95%.

### **Aspectos éticos**

En nuestro centro no existe un comité de ética, sin embargo el comité científico de la institución hace las veces del comité de ética y aprobó la realización del presente estudio. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado verbal para la realización del test de Raven. El estudio actual no implica mayores riesgos para los pacientes dado que los sujetos bajo estudio deberán encontrarse estables clínicamente al momento de la evaluación por consulta externa.

## VIII. RESULTADOS

Se incluyeron 18 casos y 36 controles. Cada grupo solo incluyó un paciente del sexo masculino, en lo que se refiere a la edad de los pacientes, el promedio fue mayor en el grupo de casos con  $39.22 \pm 10.70$  años versus  $35.97 \pm 11.00$  en el grupo control, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y el déficit cognitivo ( $P=0.30$ ). (Ver Tabla 1)

Se evaluó el tiempo de duración de la enfermedad con la aparición del déficit cognitivo, encontrando que fue de  $7.33 \pm 4.8$  años en el grupo casos versus  $6.53 \pm 6.32$  años en grupo control sin significancia estadística ( $P=0.63$ ). (Ver Tabla 1)

En lo referente al estado civil en ambos grupos con un predominio de solteros con un 50%. Al valorar asociación entre el nivel de escolaridad con déficit cognitivo se encontró un mayor número de pacientes con nivel de primaria con un 38.9% en el grupo de casos contra un 16.7% en el grupo control ( $P=0.07$ ). Los pacientes con nivel universitario se presentaron en mayor porcentaje 44.4% en el grupo control. (Ver Tabla 2)

En lo referente a los criterios de la ACR 1997, con los cuales se estableció el diagnóstico de LES tanto a los pacientes del grupo de casos como control, se evidenció que el eritema malar, la nefropatía, y los anticuerpos antinucleares positivos fueron los que se presentaron en mayor porcentaje dentro del grupo de casos con 55.6%, 50% y 44% respectivamente. Al valorar si existía diferencia significativa entre alguno de los criterios diagnósticos con déficit cognitivo no se encontró asociación estadística, ( $P < 0.05$ ). (Ver Tabla 2).

El estudio valoró la asociación entre factores de riesgo no específicos de LEG con déficit cognitivo, no encontrando relación significativa. La Hipertensión Arterial presentó con (44.4% en grupo de casos versus 38.9% en grupo control) (OR 1.25 IC 95% 0.40-3.95  $P=0.69$ ), Cardiopatía Valvular (OR 1.24 IC de 95% 0.26-5.89  $P=0.78$ ), Insuficiencia Renal (OR 1.42 IC 95% 0.34-5.88  $P=0.62$ ), Dislipidemias (0.89 IC 95% 0.28-2.80  $P= 0.85$ ), otras comorbilidades como Diabetes Mellitus, fibrilación auricular, malignidad, uso de anticonceptivos, tabaquismo y alcoholismo no tuvieron ninguna relevancia en el estudio. (Ver Tabla 3).

Asimismo no se encontró asociación significativa con otros factores que se han asociado a actividad neuropsiquiátrica de la enfermedad como son: hospitalización por infecciones en el último año con un (OR 0.68 IC 95% 0.19-2.34  $P=0.54$ ) y depresión que amerita ayuda profesional con un (OR 0.7 IC 95% 0.16-3.05). En

relación a los antecedentes patológicos familiares se encontró relación significativa con cefalea con un (OR 3.9 IC 95% 1.03-15.03 P= 0.037) no así con otros antecedentes como Epilepsia con (OR 0.47 IC 95% 0.49-4.55 P=0.50) y Trastornos Psiquiátricos con un (OR 1.37 IC 95% 0.20-9.06 P=0.74). (Ver Tabla 3).

Este estudio también valoró la asociación entre el tratamiento actual para el LEG y la aparición del déficit cognitivo encontrando que el uso de Antimaláricos se presentó en mayor porcentaje en el grupo control con un 91.7% versus un 72.2% en el grupo de casos, con un (OR 0.23 IC95% 0.49-1.13 P=0.058). Al valorar la asociación con la dosis de esteroides recibida se encontró que un 66.7% de pacientes dentro del grupo de casos recibió una dosis de esteroides de 7,6 mg a 29mg/día con (OR 3.14 IC 95% 0.95-10.30 P=0.054), este estudio no encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de otro tipo de tratamiento para Lupus Eritematoso Generalizado y el déficit cognitivo, como son Metrotexato, Aziatropina, Mofetil Micofenolato, Anticoagulantes orales, ni cuando los esteroides fueron indicados a otras dosis. (Ver Tabla 4).

En relación a algunos parámetros inmunológicos que fueron valorados en este estudio no se encontró asociación significativa de niveles bajos C3, C4 así como Anticardiolipinas IgG, IgM positivas con el déficit cognitivo, ambos presentaron porcentajes iguales tanto para el grupo de casos como control con un (OR 2.05 IC 95% 0.12-34.9 P= 0.61)(Ver Tabla 4).

Se valoró la actividad de la enfermedad con el índice de MEX SLEDAI, se encontró que un 44.4% en el grupo de casos tenían enfermedad activa con un puntaje igual o mayor a 9 versus 25% en el grupo control, con un (OR 1.42 IC 95% 0.82-3.82 P= 0.14). Se analizó de igual manera si existía una asociación entre alguno de los 10 parámetros valorados por el MEXSLEDAI y el mal rendimiento cognitivo, sin embargo ninguno de los criterios mostró significancia estadística. (Ver Tabla 5).

En relación a la asociación del déficit cognitivo con la Velocidad de Sedimentación Globular se encontró un valor promedio de  $47.06 \pm 34.19$  en el grupo de casos y  $34.28 \pm 24.7$ , con una (P=0.12) por lo que no estableció diferencia significativa entre los dos grupos. (Ver Tabla 6).

## **IX. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Como ya está claramente definido en la literatura, está bien reconocido el efecto del sexo sobre la susceptibilidad para ciertas enfermedades autoinmunes, en el LEG existe un claro efecto de las hormonas sexuales femeninas como factor predisponente de la enfermedad, durante la edad reproductiva el lupus afecta a nueve mujeres por cada hombre<sup>(1,8)</sup>, relación que se mantuvo en nuestro estudio, la muestra solo logro incluir 2 pacientes del sexo masculino que cumplían con criterios diagnósticos, uno en el grupo de casos y control respectivamente.

El promedio de edad en el grupo de casos fue mayor que en el grupo control, sin embargo esta diferencia no fue clínicamente relevante ni estadísticamente significativa debido a que la diferencia del promedio fue solo de 3.25 años; en ambos grupos el promedio de edad estuvo entre 35 y 40 años, con una desviación estándar que estuvo entre 10.7 y 11 respectivamente, por lo que se considerara que en nuestro medio los picos de incidencia se encuentran entre 25 y 50 años aproximadamente, confirmando que las mujeres en edad reproductiva son las más afectadas, datos similares a los reportados por Andrea T. Borchers y colaboradores<sup>(10)</sup>, que reporta edades de 31 a 44 años para Europa, 27 años promedio para Latinoamérica, en su revisión del Geoepidemiología del lupus Eritematoso Sistémico.

El nivel de escolaridad que se presentó en mayor porcentaje en el grupo de casos fue primaria, en cambio en el grupo control el mayor número de pacientes tienen grado universitario, sin embargo este estudio no puede establecer que haya una asociación estadísticamente significativa que demuestre que el menor grado de escolaridad es un factor de riesgo para déficit cognitivo, además la prueba de matrices progresivas de Raven, la cual utilizó este estudio para medir déficit cognitivo es un instrumento que está validado para utilizar en pacientes de cualquier grado de escolaridad, Yaser Ramírez Benítez, Giselle Lorenzo González y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de determinar las propiedades psicométricas de la prueba Raven en población escolar cubana, el cual concluyó que la prueba tiene una sensibilidad de 75% y especificidad del 95% para diagnosticar trastornos intelectuales.<sup>(27)</sup>

Dentro de las características clínicas, se valoró la asociación entre los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) con el riesgo de déficit cognitivo, para valorar si el hecho de que el paciente cursara con algún criterio específico de la enfermedad se asociaba a un mayor riesgo de desarrollar déficit

cognitivo, en el 2012 Marcello Govoni y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en el que encontraron que de los criterios diagnósticos de la ACR únicamente los desórdenes hematológicos y alteraciones inmunológicas como la positividad de anticardiolipinas, se asociaron de manera estadísticamente significativa a un mayor riesgo de presentar un evento neuropsiquiátrico secundario a LEG<sup>(7)</sup>. Este estudio no encontró asociación estadística entre algún criterio de la ACR y el presentar déficit cognitivo sin embargo se considera la relevancia clínica que tiene el eritema malar y el lupus discoide, debido a que se presentaron en mayor porcentaje en el grupo de casos; además hay establecer la importante limitación en nuestra unidad hospitalaria para realizar estudios de parámetros inmunológicos como ANA, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, que son criterios diagnósticos, por lo que este estudio no puede establecer si existe asociación entre estos criterios y el riesgo de desarrollar déficit cognitivo.

La mayoría de los estudios que establecen factores de riesgo para daño neuropsiquiátrico por LEG, consideran como una variable importante a considerar el tiempo de evolución de la enfermedad, el estudio ya mencionado de Marcello Govoni y colaboradores establece que hay un aumento significativo del riesgo de presentar daño neuropsiquiátrico cuando la duración del lupus eritematoso generalizado se acerca a 10 años<sup>(7)</sup>, datos similares son reportados por el estudio de J. Mikdashi, que estableció predictores de daño neuropsiquiátrico en LEG, reporto en el grupo de pacientes con LEG NP un promedio de duración de la enfermedad de 8.5 años con un rango que iba de 3.4 a 13.6 años <sup>(6)</sup>. Este estudio encontró un promedio mayor de duración de la enfermedad en el grupo de casos con 7.33 versus un 6.53 del grupo control, por lo que se consideran estos datos son similares a estudios internacionales, a pesar no encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

En lo referente a comorbilidades asociadas a la aparición del déficit cognitivo, este estudio no encontró asociación estadísticamente significativa con alguna patología de las ya descritas, en los resultados sin embargo se considera clínicamente relevante que la hipertensión se presentó en un mayor porcentaje en el grupo control. Un estudio realizado por E.Y. McLaurin y colaboradores que valoró los predictores de disfunción cognitiva en pacientes con LEG<sup>(12)</sup>, valoró la hipertensión arterial, diabetes Mellitus e hipercolesterolemia, encontró que solo sólo la diabetes se asoció con una función cognitiva más pobre, efecto que no fue visto en este estudio aunque la muestra de pacientes con diabetes fue de solo un paciente.

También se ha descrito que algunos antecedentes familiares podrían estar asociados a daño neuropsiquiátrico en pacientes con LEG y por la tanto a afectación de la función cognitiva este estudio encontró que el antecedente familiar de cefalea crónica se asoció de manera estadísticamente significativa con el déficit cognitivo, efecto que no fue observado en otros antecedentes familiares como epilepsia o trastornos cognitivo, ya el estudio de Marcello Govoni y colaboradores<sup>(7)</sup>, de igual manera había valorado esta asociación sin encontrar ningún resultado relevante, por lo que estudios con muestras más amplias tendrán que continuar estudiando esta relación.

El estudio de E.Y. McLaurin y colaboradores valoró de forma particular el impacto de ciertos fármacos usados por los pacientes con LEG en la aparición del déficit cognitivo y de manera relevante concluye que los medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de LEG, tales como hidroxicloroquina y AINES, no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento cognitivo, sin embargo el estudio también señaló, que la prednisona, un potente antiinflamatorio, se asoció en realidad con un peor funcionamiento cognitivo<sup>(12)</sup>, en lo que se refiere a este estudio se encontraron algunos datos clínicamente relevantes aunque sin significancia estadística, el uso de hidroxicloroquina parece tener un efecto protector para el deterioro cognitivo, y por el contrario la prednisona ser un factor de riesgo cuando se utiliza a dosis de 7,6mg a 29mg/día.

Este estudio tiene la limitación de que los pacientes no tienen acceso a pruebas inmunológicas, la muestra de pacientes con pruebas inmunológicas es muy pequeña por lo que no podemos establecer si existe alguna asociación del déficit cognitivo, aunque ya la literatura es clara en establecer que el principal factor de riesgo para el déficit cognitivo es la positividad a los anticuerpos antifosfolípidos, por ejemplo un trabajo realizado Fabrizio Conti y colaboradores en población italiana concluye que se ha observado una asociación importante entre los anticuerpos antifosfolípidos y la disfunción cognitiva, específicamente en la capacidad visuoespacial, en pacientes con LEG.<sup>(13)</sup>

Se decidió utilizar en este estudio la escala MEX SLEDAI para establecer asociación de la actividad de la enfermedad con déficit cognitivo. En estudios anteriores como el realizado por S. Khanna, H. Pal y colaboradores se validó validado la escala MEX SLEDAI, comparándola con la del Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI) y los Criterios de Actividad de Lupus (LACC) y está demostró ser tan fiable como el SLEDAI <sup>(14)</sup>. Este estudio encontró un porcentaje mayor de pacientes con enfermedad activa en el grupo de casos respecto al grupo control a pesar que la

diferencia no es significativa estadísticamente, dicha diferencia se considera clínicamente relevante y se debe realizar una evaluación más completa del estado cognitivo a los pacientes con mayor índice actividad, de igual forma no se encontró que asociación específica entre los 10 parámetros que valora el MEX SLEDAI y la aparición del déficit cognitivo.

Debido a limitaciones ya planteadas uno de los estudios de laboratorio disponibles en nuestro medio es la velocidad de sedimentación globular, aunque ya se conoce que es un marcador inflamatorio inespecífico, se encontró un mayor promedio en el grupo de casos, aunque la diferencia no fue significativa estadísticamente, clínicamente hay considerar la afectación neurocognitiva cuando los valores de VSG son mayores.

En general podemos concluir que los resultados de este estudio son similares a estudios internacionales que han establecido factores de riesgo tanto para actividad neuropsiquiátrica, como déficit cognitivo en pacientes con LEG, consideramos que a pesar de que no se logró establecer significancia estadística, ciertas variables si tienen relevancia clínica, por lo que estudios prospectivos con muestras mayores y mayor periodo de seguimiento deberán de dilucidar su papel como factores de riesgo, así incluir parámetros inmunológicos a los cuales en este momento los pacientes no tienen acceso.

## **X. CONCLUSIONES**

1. En el presente estudio el déficit cognitivo afectó predominante el sexo femenino, en edades promedio entre 35 y 40 años.
2. Se encontró una asociación clínicamente relevante del tiempo de evolución del LEG cuando la evolución de la enfermedad se acerca los 10 años.
3. El antecedente familiar de cefalea crónica se asoció con significancia estadística a la aparición del déficit cognitivo.
4. La enfermedad activa definida según la escala MEX SLEDAI no se asoció de manera estadísticamente significativa con el déficit cognitivo.

## **XI. RECOMENDACIONES**

### **A la institución:**

- Incluir en el protocolo de atención del o la paciente con LEG, una valoración psicológica o psiquiátrica para detectar oportunamente alteraciones cognitivas y/o trastorno psiquiátricos.
- Tomar en consideración los factores de riesgo identificados en este estudio y valorar la realización de estudios de imagen cerebrales previo a la aparición de manifestaciones neurológicas.
- Fortalecer el tratamiento de mantenimiento en la institución para el adecuado control de los pacientes según la severidad de la enfermedad.
- Crear programas dirigidos a la educación de los pacientes con esta patología para mejor conocimiento de la enfermedad, adherencia al tratamiento y disminuir la morbimortalidad.

### **Al personal médico de Medicina Interna:**

- Brindarles información y consejería sobre los factores de riesgos para esta enfermedad.
- Conocer las diferentes guías y concesos internacionales para el adecuado diagnóstico y manejo de la afectación neuropsiquiátrica por LEG.

## **XII. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Giulio Fortuna, Michael T. Brennan. Systemic Lupus Erythematosus Epidemiology, Pathophysiology, Manifestations, and Management. Dent Clin N Am 57 (2013) 631–655.
2. - José A. Gómez-Puerta, Ricard Cervera. Lupus eritematoso sistémico. Medicina & Laboratorio, Volumen 14, Números 5-6, 2008.
3. - Enrico Maria Zardi, Arianna Taccone et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Tools for the diagnosis. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.002>. Autoimmunity Reviews xxx 2014.
4. – John G. Hanly. Neuropsychiatric Lupus. Rheum Dis Clin N Am 31 (2005) 273–298.
5. - Pilar Toledano a, Nicolae Sarbu. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. Autoimmunity Reviews 12 (2013) 1166–1170.
6. - J. Mikdashi and B. Handwerker. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. Rheumatology 2004;43:1555–1560.
7. - Marcello Govoni, Stefano Bombardieri et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. Rheumatology 2012;51:157-168
- 8.- Abraham Zonana-Nacach, MC, Leoncio Miguel Rodríguez-Guzmán, MC. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. Salud Publica Mex 2002;44:213-218.
9. - Matthew H. Liang, MD, MPH, Chair, Michael Corzillius, MD et al. THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY NOMENCLATURE AND CASE DEFINITIONS FOR NEUROPSYCHIATRIC LUPUS SYNDROMES. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 42, No. 4, April 1999, pp 599–608.
- 10.- Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, et al. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2010;9:A277–87.

- 11.- Elizabeth Kozora, David B Arciniega et al. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Research & Therapy* Vol 9 No 3.
12. - E.Y. McLaurin, BS; S.L. Holliday. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *NEUROLOGY* 2005;64:297–303.
- 13.- Fabrizio Conti, Cristiano Alessandri et al. Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *PLoS ONE* March 2012 | Volume 7 | Issue 3 | e33824.
- 14.- S. Khanna, H. Pal et al. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004;43:1536–1540.
- 15.- Andrea T. Borchersa, Christopher A. Aoki et al. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 4 (2005) 329– 344.
- 16.- Susanne M. Benseler, MD, Earl D. Silverman, MD. Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 33 (2007) 471–498.
- 17.- Avraham Unterman, MD, Johannes E.S. Nolte, MD et al. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 41:1-11.
- 18.- Wilmer L. Sibbitt Jr, MD, William M. Brooks, PhD et al. Magnetic Resonance Imaging and Brain Histopathology in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 40:32-52.
- 19.- Marcelo R. Abreua, Andre´ia Jakosky et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus Correlation of brain MR imaging, CT, and SPECT. *Journal of Clinical Imaging* 29 (2005) 215–221.
- 20.- Savino Sciascia, Maria Laura Bertolaccini et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. *Autoimmunity Reviews* 12 (2013) 426–429.
- 21.- ASAKO EMORI, EISUKE MATSUSHIMA et al. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2005), 59, 584–589.
- 22.- Miguel Estévez del Toro, Araceli Chico Capote et al. Daño en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. Relación con características de la enfermedad. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):11–15.

- 23.- C. Tani, L. Palagini et al. Neuropsychiatric questionnaires in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 85) S59-S64.
- 24.- K. Waterloo, R Omdal. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five – year longitudinal study. *Rheumatology* 2002;41: 411 – 415.
- 25.- Carlos Baltodano. Manifestaciones pulmonares en pacientes con lupus eritematoso generalizado. HERCG 2001.
- 26.- Pedro Ramos. Causas de fiebre en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, hospitalizados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello HEODRA; en el período de Enero 2011 a Enero del 2012. León, Marzo del 2012.
- 27.- Ramírez-Benítez Y, et al. Matrices progresivas de Raven. *Rev Mex Neuroci* 2013; 14(2): 63-67.
- 28.- Uribe AG, Vila LM, et al. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004; 31:1934–40.
- 29.- Guzman J, Cardiel MH, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992; 19:1551–8.
- 30.- Martha Miniño. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex* 2008;52(1):20-28
- 31.- S. Menon, E. Jameson et al. A longitudinal study of anticardiolipina antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* Vol. 42, No. 4, April 1999, pp 735–741.
- 32.- E. Cairo Valcárcel, E. Cairo Martínez, et al. Algunas características y posibilidades del test de matrices progresivas de Raven. *Revista cubana de psicología* Vol. 17. No. 2.2000.
- 33.- Breitbart SA, Alexander RW, et al. Determinants of cognitive performance in systemic lupus erythematosus. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998 Apr; 20(2):157– 66.
- 34.- Carlomagno S, Migliaresi S, et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol* 2000; 247: 273–9.

35.- Loukkola J, Laine M, et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a population-based neuropsychological study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003 Feb; 25(1):145–51.

36.- Hanly JG, Cassell K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum* 1997;40:1542– 3.

### **XIII. ANEXOS**

#### **A. Plan de análisis de variables**

##### Características sociodemográficas.

- Edad.
- Sexo.
- Estado Civil.
- Raza
- Nivel de Escolaridad.

##### Características Clínicas.

- Tiempo de Duración de la Enfermedad.
- Criterios Diagnósticos del colegio americano de Reumatología para LEG.

##### Comorbilidades asociadas a LEG.

- Hipertensión Arterial.
- Cardiopatía Valvular.
- Fibrilación Auricular.
- Insuficiencia Renal.
- Malignidad.
- Dislipidemias.
- Hospitalización por infección en último año.
- Depresión que amerita ayuda profesional.
- Antecedente de Tabaquismo.
- Uso de Anticonceptivos orales.
- Antecedente Familiar de Epilepsia.
- Antecedente Familiar de Trastornos Psiquiátricos.
- Antecedente familiar de Cefalea crónica.

##### Tratamiento para LEG.

- Antimaláricos
- Corticosteroides (2,5-7,5 mg / día)
- Corticosteroides (7,6 a 29 mg / día)
- Corticosteroides ( $\geq 30$  mg / día) (%)
- Metotrexato
- Azatioprina
- Micofenolato mofetil

- Ciclofosfamida
- Rituximab
- Anticoagulantes orales
- AINES

Parámetros Inmunológicos.

- Niveles bajos de C3 y C4.
- Anticardiolipinas IgM, IgG Positivas.
- Velocidad de Sedimentación Glomerular.

Escalas de actividad.

- MEX SLEDAI.

Déficit Cognitivo.

- Déficit cognitivo según prueba de Raven.

## B. Operacionalización de las variables

OBJETIVO ESPECÍFICOS	VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>Características sociodemográficas</b>	Edad	Tiempo cronológico en años desde el nacimiento	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Continua
	Sexo	Características anatómicas y cromosómicas del hombre y la mujer.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Masculino Femenina
	Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Soltero Casado Acompañado
	Escolaridad	Máximo nivel académico alcanzado.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Analfabeto Primaria Secundaria Universitario
<b>Características clínicas</b>	Tiempo de Evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el último control clínico realizado.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Meses Años
	Criterios Diagnósticos Colegio Americano de Reumatología.	Se refiere a la presencia de alteraciones clínicas o de laboratorio que se utilizan para realizar el diagnóstico de LEG.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del expediente clínico.	Eritema malar en vespertilio Lesiones cutáneas discoideas Foto sensibilidad Aftas orales Artritis Serositis Nefropatía Afección neurológica Alteraciones hematológicas Alteraciones serológicas Anticuerpos antinucleares (ANAs)

OBJETIVO ESPECÍFICOS	VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>Comorbilidades</b>	HTA	Diagnostico conocido de hipertensión arterial	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Cardiopatía Valvular	Diagnostico conocido patología valvular cardiaca.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Si No
	Fibrilación Auricular	Diagnostico arritmia cardiaca se caracteriza por latidos auriculares incoordinados y desorganizados.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Diabetes Mellitus tipo2	Diagnostico conocido de diabetes mellitus	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Insuficiencia Renal.	Diagnostico conocido de Insuficiencia renal crónica con complicaciones secundarias a esta.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Malignidad	Diagnóstico conocido de neoplasia maligna.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Dislipidemias	Diagnóstico conocido condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Hospitalización por infección en el último año.	Ingresos hospitalarios en el último año	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Depresión	Trastorno del estado anímico en el cual los sentimientos de tristeza interfieren con la vida diaria..	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No

OBJETIVO ESPECÍFICOS	VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>Antecedentes no patológicos.</b>	Tabaquismo	Consumo de tabaco con índice de tabaco mayor de 10 d/a	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Uso de anticonceptivos orales	Uso de sustancias que actúan como si fueran estrógenos y progestágenos los que provocan no se produzca la ovulación.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
<b>Antecedentes Familiares</b>	Epilepsia	Antecedente trastorno cerebral que cursa con convulsiones recurrentes.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Trastornos Psiquiátricos	Antecedente de enfermedad de tipo mental que repercute sobre procedimientos afectivos y cognitivos del desarrollo.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
	Cefalea Crónica	Antecedente de dolor y molestias localizadas en cualquier parte de la cavidad craneana	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del paciente	Sí No
<b>Tratamiento del LEG</b>	Tratamiento	Fármacos antiinflamatorios y/o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la enfermedad.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del expediente clínico	Antimaláricos Corticosteroides Metotrexato Azatioprina Micofenolato mofetil Ciclofosfamida Rituximab Anticoagulantes orales AINES

OBJETIVO ESPECÍFICOS	VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>Parámetros Inmunológicos</b>	Niveles bajos de c3 yc4	Estudio de laboratorio que evalúa las proteínas del complemento c3 y c4.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del expediente clínico	Sí No
	Anticardiolipinas IgM, IgG Positivas.	Estudio de laboratorio que evalúa la presencia de anticuerpos de tipo antifosfolípidos.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del expediente clínico	Sí No
	Velocidad de Sedimentación Globular	Prueba de laboratorio consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos.	Ficha de Recolección de datos. Obtenido del expediente clínico	Continua (mm/hr)
<b>MEX SLEDAI</b>	Índice de Actividad del LEG MEX SLEDAI	Revisión por sistemas (examen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio), determina el grado de actividad o brote de la enfermedad lúpica en un momento dado. Cada signo tiene un puntaje establecido.	Ficha de Recolección de datos. Realizada por el investigador	Neurológico Vascular Musculo esquelético Renal Hematológico Piel Serosas Inmunológico Generales  Enfermedad Activa Mayor de 9 puntos.
<b>Déficit Cognitivo</b>	Déficit Cognitivo	Valores menores al percentil 25 para la edad en la prueba de Raven.	Recolección de datos. Realizada por el investigador	Sí No

**C. Tablas de resultados.**

**Tabla No 1: Características Demográficas y clínicas de los pacientes en estudio.**

<b>VARIABLE</b>	<b>TOTAL n=54</b>	<b>CASOS n=18</b>	<b>CONTROLES n =36</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>SEXO F:M</b>	52:2	17:1	35:1	
<b>Edad en Años <math>\bar{X} \pm \sigma</math></b>	37.06 $\pm$ 10.91	39.22 $\pm$ 10.70	35.97 $\pm$ 11.00	0.307
<b>Tiempo de Duración de la Enfermedad en Años. <math>\bar{X} \pm \sigma</math></b>	6.80 $\pm$ 5.8	7.33 $\pm$ 4.8	6.53 $\pm$ 6.32	0.638

**Valor P obtenido por T de Student, estadísticamente significativo si P <0.05.**

**Tabla No 2: Características Demográficas y clínicas de los pacientes en estudio.**

<b>VARIABLE</b>	<b>TOTAL n=54</b>	<b>CASOS n=18</b>	<b>CONTROLES n =36</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>Estado Civil</b>				
<i>Soltero/a (%)</i>	27(50)	9(50)	18(50)	-----
<i>Casado/a (%)</i>	21(38.9)	7(38.9)	14(38.9)	-----
<i>Acompañado/a (%)</i>	6(11.1)	2(11.1)	8(11.1)	-----
<b>Nivel de Escolaridad</b>				
<i>Analfabeto (%)</i>	1 (1.9)	0(0)	1(2.8)	-----
<i>Primaria (%)</i>	13(24.1)	7(38.9)	6(16.7)	0.07
<i>Secundaria (%)</i>	20(37)	7(38.9)	13(36.1)	0.84
<i>Universitario (%)</i>	20(37)	4(22.2)	16(44.4)	0.11
<b>Criterios ACR 1997</b>				
<i>Eritema Malar (%)</i>	21(38.9)	10(55.6)	11(30.6)	0.76
<i>Lupus Discoide (%)</i>	12(22.2)	5(27.8)	7(19.4)	0.48
<i>Foto sensibilidad (%)</i>	28(51.9)	8(44.4)	20(55.6)	0.44
<i>Úlceras Bucales (%)</i>	23(42.6)	6(33.3)	17(47.2)	0.33
<i>Artritis (%)</i>	44(81.5)	15(83.3)	29(80.6)	0.80
<i>Serositis (%)</i>	14(25.9)	4(22.2)	10(27.8)	0.66
<i>Nefropatía (%)</i>	24(44.4)	9(50)	15(41.7)	0.56
<i>M. Neurológicas (%)</i>	12(22.2)	3(16.7)	9(25)	0.48
<i>D. Hematológicos (%)</i>	25(46.3)	7(38.9)	18(50)	0.44
<i>A. Inmunológicas (%)</i>	4(7.4)	2(11.1)	2(5.6)	0.46
<i>(AntiDNA, Anti Sm, Antifosfolípidos, ANA (%)</i>	21(38.9)	8(44.4)	13(36.1)	0.55

**Valor P obtenido  $\chi^2$ , estadísticamente significativo si P <0.05.**

**Tabla No 3: Factores de Riesgo no específicos de LEG asociados al déficit cognitivo.**

<b>VARIABLE</b>	<b>CASOS n=18</b>	<b>CONTROLES n =36</b>	<b>ODDS RATIO</b>	<b>IC 95%</b>	<b>VALOR P</b>
<b>Antecedentes Patológicos Personales</b>					
Diabetes Mellitus (%)	0	1(2.8)	-----	-----	-----
Hipertensión Arterial (%)	8(44.4)	14(38.9)	1.25	(0.40-3.95)	0.69
Cardiopatía Valvular (%)	3(16.7)	5(13.9)	1.24	(0.26-5.89)	0.78
Fibrilación Auricular (%)	0	0	-----	-----	-----
Insuficiencia Renal (%)	4(22.2)	6(16.7)	1.42	(0.34-5.88)	0.62
Malignidad (%)	1(5.6)	0	-----	-----	-----
Dislipidemias (%)	7(38.9)	15(41.7)	0.89	(0.28-2.80)	0.85
HTA + Dislipidemias (%)	6(33.3)	7(19.4)	2.07	(0.57-7.46)	0.26
Uso de Anticonceptivos orales. (%)	0	1(2.8)	-----	-----	-----
Hospitalización por infección en último año. (%)	5(27.8)	13(36.5)	0.68	(0.19-2.34)	0.54
Depresión que amerita ayuda profesional. (%)	3(16.7)	8(22.8)	0.7	(0.16-3.05)	0.63
Antecedente de Tabaquismo. (%)	0	1(2.8)	-----	-----	-----
<b>Antecedentes Patológicos Familiares</b>					
Epilepsia (%)	1(5.6)	4(11.1)	0.47	(0.49-4.55)	0.50
Trastornos Psiquiátricos (%)	2(11.1)	3(8.3)	1.37	(0.20-9.06)	0.74
Cefalea (%)	7(38.9)	5(13.9)	3.9	(1.03-15.03)	0.037

OR: Odds – ratio; IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%; Valor P obtenido  $\chi^2$ , estadísticamente significativo si  $P < 0.05$ .

**Tabla No 4: Factores de Riesgo Específicos de LEG asociados al déficit cognitivo.**

VARIABLE	CASOS n=18	CONTROLES n =36	ODDS RATIO	IC 95%	VALOR DE P
<b>Tratamiento Actual para LEG</b>					
Antimaláricos (%)	13(72.2)	33(91.7)	0.23	(0.49-1.13)	0.058
Corticosteroides (2,5-7,5 mg / día) (%)	4(22.2)	7(19.9)	1.18	(0.29-4.72)	0.81
(7,6 a 29 mg / día) (%)	12(66.7)	14(38.9)	3.14	(0.95-10.30)	0.054
(≥30 mg / día) (%)	2(11.1)	11(30.6)	0.28	(0.56-1.45)	0.11
Metotrexato (%)	0	3(8.3)	-----	-----	-----
Azatioprina (%)	3(16.7)	6(16.7)	-----	-----	-----
Micofenolato mofetil (%)	1(5.6)	5(13.9)	0.36	(0.39-3.88)	0.35
Ciclofosfamida (%)	-----	-----	-----	-----	-----
Rituximab (%)	-----	-----	-----	-----	-----
Anticoagulantes orales (%)	0	2(5.6)	-----	-----	-----
AINES (%)	1 (5.6)	3(8.3)	0.64	(0.62-6.7)	0.71
<b>Parámetros Inmunológicos</b>					
Niveles bajos de C3 y C4	1(5.6)	1(2.8)	2.05	(0.12-34.9)	0.61
Anticardiolipina IgM, IgG Positivas	1(5.6)	1(2.8)	2.05	(0.12-34.9)	0.61

**OR: Odds – ratio; IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%; Valor P obtenido  $\chi^2$ , estadísticamente significativo si  $P < 0.05$ .**

**Tabla No 5: Asociación entre la escala de severidad MEX SLEDAI y el déficit cognitivo.**

<b>VARIABLE</b>	<b>CASOS n=18</b>	<b>CONTROLES n =36</b>	<b>ODDS RATIO</b>	<b>IC 95%</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>Enfermedad Activa con puntaje &gt; 9 según MEX SLEDAI. (%)</b>	8(44.4)	9(25)	2.40	(0.82-3.82)	0.147
<b>Parámetros evaluados por el MEX SLEDAI</b>					
<b>Trastorno Neurológico (%)</b>	4(22.2)	6(16.7)	1.42	(0.34-5.88)	0.62
<b>Trastorno Renal (%)</b>	6(33.3)	10(27.8)	1.30	(0.38-4.41)	0.67
<b>Vasculitis (%)</b>	1(5.6)	0	-----	-----	-----
<b>Hemólisis/Trombocitopenia (%)</b>	0	1(2.8)	-----	-----	-----
<b>Miositis (%)</b>	9(50)	21(58.6)	0.71	(0.22-2.22)	0.56
<b>Artritis (%)</b>	4(22.2)	10(27.8)	0.74	(0.19-2.80)	0.66
<b>Afección cutánea (%)</b>	1(5.6)	1(2.8)	2.05	(0.12-34.9)	0.61
<b>Serositis (%)</b>	5(27.8)	5(13.9)	2.38	(0.58-9.65)	0.21
<b>Fiebre, fatiga (%)</b>	1(5.6)	2(5.6)	1	-----	-----
<b>Leucopenia, linfopenia (%)</b>					

**OR: Odds – ratio; IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%; Valor P obtenido  $\chi^2$ , estadísticamente significativo si P <0.05.**

**Tabla No 6: Asociación entre el valor de Velocidad de Sedimentación Globular y el déficit cognitivo.**

<b>VARIABLE</b>	<b>TOTAL n=54</b>	<b>CASOS n=18</b>	<b>CONTROLES n =36</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>Valor de Resultado de VSG <math>\bar{X} \pm \sigma</math></b>	37.06 $\pm$ 10.91	47.06 $\pm$ 34.19	34.28 $\pm$ 24.70	0.12

**Valor P obtenido por T de Student, estadísticamente significativo si P <0.05.**

## D. Ficha de Recolección de Datos

### I.- DATOS GENERALES

Nombre: \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Iniciales: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: Femenino  Masculino

Estado Civil: Soltera  Casada  Acompañada

Raza: Mestizo  Negra  Caucásico

Educación: Analfabeto  Primaria  Secundaria  Universitario

### II.- ANTECEDENTES

#### APP

DM tipo 2  HTA  Cardiopatía Valvular  Otro Tipo de Cardiopatía

Fibrilación Auricular confirmado con EKG  Otro tipo de Arritmias

Nefropatías  Malignidad  Dislipidemias

Infecciones graves que ameritaron Hospitalización en el último año

Uso de anticonceptivos orales o Terapia hormonal

Depresión que amerito ayuda profesional

#### APNP

Tabaquismo activo  Índice Tabáquico Mayor de 10

Consumo de Alcohol activo  Consumo Mayor a 20 gramos diarios

Drogas

#### APF

Antecedente Familiares de Epilepsia

Antecedente Familiares de desórdenes psiquiátricos

Antecedente Familiares de Cefalea Migrañosa

### **III.- CRITERIOS DE LA ACR PARA DIAGNOSTICO DE LES**

1. Eritema Malar
2. Lupus Discoide
3. Foto sensibilidad
4. Ulceras Orales
5. Artritis
6. Pleuritis o Pericarditis
7. Nefropatía
8. Manifestaciones Neurológicas Convulsiones o Psicosis
9. Desordenes Hematológicos Leucopenia, Trombocitopenia o A. Hemolítica
10. Alteraciones Inmunológicas (antiDNA, antiSm, antifosfolipido)
11. ANA positivo

Tiempo de Diagnostico de LES \_\_\_\_\_

### **IV.- TRATAMIENTO RECIBIDO ACTUAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LES**

1. Antimaláricos
2. Corticosteroides
3. (2,5-7,5 mg / día)
4. (7,6 a 29 mg / día)
5. ( $\geq 30$  mg / día)
6. Metotrexato
7. Azatioprina
8. Micofenolato mofetil
9. Ciclofosfamida
10. Rituximab
11. Anticoagulantes
12. Antiagregante

Tratamiento Antihipertensivo concomitante.

1 Fármaco

2 Fármacos

3 Fármacos

### **V.- DATOS INMUNOLOICOS (SI EL PX LOS TIENE)**

1. Anti DNA

2. Factor Reumatoideo
3. C3 (bajo)
4. C4 (bajo)
5. Anticardiolipina IgG
6. Anticardiolipina IgM
7. Anticoagulante Lupico
8. AntiRo
9. AntiLa
10. AntiRNP
11. AntiSm
12. Anti ribosomal Pc
  
13. VSG \_\_\_\_\_
14. Livedo reticularis
15. Vasculitis Cutánea

**VI.- INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO MEX SLEDAI.**

Ajunto a continuación en anexos.

**Índice de Actividad: MEX-SLEDAI**

Calificación	Descriptor	Definición
<b>(8) Trastorno neurológico</b>	Psicosis	•Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.
	Evento Vascular Cerebral	•Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Convulsiones	•De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral	• Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
<b>(6) Trastorno renal</b>	• Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL.	
<b>(4) Vasculitis</b>	•Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.	
<b>(3) Hemólisis / Trombopenia</b>	Hb<12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3 %. < 100.000 plaquetas, no debida a drogas u otras causas	
<b>(3) Miositis</b>	• Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.	
<b>(2) Artritis</b>	• Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular	
<b>(2) Afección cutánea</b>	• Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.	
<b>(2) Serositis</b>	• Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. • Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra abdominales).	
<b>(1) Fiebre. Fatiga</b>	• Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso • Fatiga inexplicable	
<b>(1) Leucopenia.Linfopenia</b>	• Leucocitos < 4 000 x mm <sup>3</sup> , no secundario al uso de drogas • Linfocitos < 1200 x mm <sup>3</sup> no secundario al uso de drogas	
Puntaje total del Índice Mex-SLEDAI:		9: cuando el médico evalúa al paciente
LES activo > de		7: cuando el médico evalúa la historia clínica

Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. J Rheumatol 1992;19:1551-8

E. Manual para la aplicación de test de matrices progresivas de Raven.

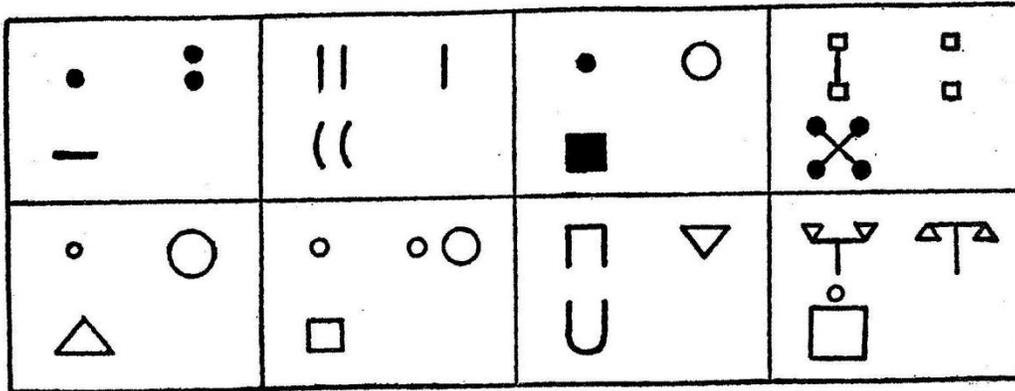
Para la medida de capacidad intelectual.

DESCRIPCION

Se presenta al examinado un cuaderno de 60 láminas de figuras geométricas abstractas lacunarias (ordenadas en 5 series denominadas A, B, C, D, E, de 12 ítems cada una) que plantean problemas de completamiento de sistemas de relaciones (matrices), en complejidad creciente, y para cuya resolución el examinado debe educir relaciones en las primeras 24\* y correlaciones en las últimas 36, y, en cada caso, demostrará haber descubierto la solución, si logra reconocerla entre varias inadecuadas que se dan al pie de la lámina respectiva. Esencialmente puede describírselo como un *test de matrices* (formas o relaciones) *lacunarias*. La tarea que demanda es, pues, muy semejante a la de otros tests en los que el examinado debe indicar cuál es la parte omitida en un dibujo mutilado (por ejemplo: prueba 5, de Army Test "Beta"; Prueba 1 de ejecución del Test "Bellevue" de Wechsler, etc.), o

2	3	4	5	6	7	...	...
10	9	8	7	6	5	...	...
6	9	12	15	18	21	...	...
8	8	6	6	4	4	...	...
9	1	7	1	5	1	...	...
4	5	8	9	12	13	...	...
21	18	16	13	11	8	...	...
1	2	4	8	16	32	...	...
15	16	14	17	13	18	...	...
1	4	9	16	25	36	...	...
4	8	10	20	22	44	...	...

El Raven se asemeja también a algunas pruebas del test de Richard Meili: a la serie de "Lagunas de imágenes", en las que el sujeto enfrenta la tarea de cubrir los espacios en blanco que tronchan diversos dibujos; o mejor aún, a la serie de "Analogías de



qué pieza integra una escena en la que se ha excluido un componente (prueba de Healy), o las formas geométricas que deben ensamblarse en los huecos de un tablero (pruebas de encajamiento de Seguin - Goddard), o qué palabras faltan en una frase, o bien cuáles son las cifras ausentes en una serie numérica trunca, etcétera.

Veamos en ejemplos estos dos últimos casos.

En la prueba de Minxus (Terman y Merrill, año XII), se le ordena al sujeto: "Escriba sobre la línea la palabra que falta en esta oración":

*Uno no puede portarse siempre como un héroe — puede portarse siempre como un hombre.*

En la prueba 6 del Army Test "Alfa", forma B, se le pide al sujeto: "Escriba, en las dos líneas punteadas, los dos números que siguen en cada serie", y se le dan, entre otras, las siguientes progresiones:

formas" para la medición de la inteligencia abstracta, en la que se dan tres dibujos, de los cuales los dos primeros guardan entre sí una cierta relación que el sujeto probará haber descubierto dibujando el cuarto.

Pero en los test de tipo de *completamiento* que acabamos de considerar, el sujeto debe inferir la respuesta enteramente de sí, al paso que en cuanto al tipo de sus ítems el test de Raven pertenece, en rigor, al de *elección entre soluciones múltiples* —frecuentemente utilizado en los test de lenguaje y de matemática—, que consiste en presentar al examinado la respuesta correcta entre varias equivocadas, y en invitarlo a que señale la que en su opinión es la acertada<sup>1</sup>. Por ejemplo:

<sup>1</sup> Como señala Edward B. Greene, este tipo de ítem tiene el mérito de administrarse y computarse con la misma celeridad que el de tipo "cierto-equivocado" ("2 + 2 = 4; ¿Cierto o Equivocado?"), y da al sujeto casi tanta libertad de error como el del tipo de completamiento. (*Measurements of Human Behavior*, New York, 1941, p. 112.)

*Un escultor es a una estatua, lo que un autor es a: libro — hombre — nombre — biblioteca — pluma.* (Prueba 15 del Test para Escolaridad Primaria de Otis).

La suma de 2 y 2 es: 5 — 13 — 6 — 4 — 9.

No obstante estos parecidos, de una parte, con las pruebas a base de problemas de completamiento, encajamiento o lacunarias, y de otra, con las de solución por el sistema de elección múltiple, la tarea, los ítems y la prueba de Raven exhiben en su totalidad una definida originalidad.

Se trata de un test:

*Sencillo:* el aprendizaje de su administración y evaluación es singularmente breve, y no requiere del técnico especial preparación o experiencias previas.

*De amplio margen:* se aplica a niños o adultos.

*Económico* en personal, tiempo y material. Se administra o autoadministra, en forma individual o colectiva, a grupos de hasta cien sujetos, en tiempos que oscilan entre 30 y 60 minutos, y el cómputo de los resultados, fácil y ágil, se efectúa en breves minutos. El material de prueba sirve para numerosas aplicaciones, pues sólo se inutilizan los protocolos de registro.

*No verbal:* se aplica a todo sujeto, cualquiera sea su idioma, educación y capacidad verbal.

*No manual:* se aplica a todo sujeto, cualquiera sea su estado o capacidad motora.

*Interesante* para el examinado: mantiene vivo el interés del sujeto en todo el transcurso de la prueba.

*Agradable* para el examinador, cuya tarea se desenvuelve en su totalidad de un modo simple y grato.

Consideraremos ahora por separado las notas principales del test:

## CARACTERIZACION

*Por su objetivo:* un test de capacidad intelectual (habilidad mental general).

Es un instrumento destinado a "medir la capacidad intelectual... para comparar formas y razonar por analogía, con independencia de los conocimientos adquiridos". Informa acerca de "la capacidad presente del examinado para la actividad intelectual en el sentido de su más alta claridad de pensamiento en condiciones de disponer de tiempo ilimitado"<sup>1</sup>.

*Por su material:* un test de lagunas geométricas abstractas.

Como material de prueba este test utiliza una serie de figuras abstractas (geométricas) incompletas.

<sup>1</sup> J. C. Raven: *Human nature...*, pág. 169.

El Raven es un test no-verbal, tanto por la índole del material como por la respuesta que demanda del examinado.

*Por la índole de sus problemas:* un test de matrices.

Cada figura geométrica implica un patrón de pensamiento (incompleto, trunco), una "matriz" (de la palabra latina *mater* = madre). Cada figura representa la madre o fuente de un sistema de pensamiento. La serie completa integra una escala de matrices en orden de complejidad creciente construida de manera de revisar en la forma más completa posible los sistemas de pensamiento del desarrollo intelectual.

*Por la tarea interna que debe realizar el examinado:* un test perceptual, de observación, comparación y razonamiento analógico.

El examinado ha de descubrir la matriz de pensamiento implicada en cada figura y para ello debe realizar una tarea de observación, comparación y razonamiento analógico\*.

*Por la tarea externa que debe realizar el examinado:* un test de complemento.

El examinado suministra su respuesta a los problemas planteados, completando las figuras lacunarias con el trozo que corresponda.

*Por la forma de obtener la respuesta:* un test de selección múltiple.

Para que el sujeto brinde su solución, se le ofrece, para cada una de las figuras lacunarias, varios (6 ó 8) trozos entre los cuales se encuentra el único adecuado, a fin de que indique cuál de ellos es el que considera apropiado.

*Por su administración:* es un test autoadministrable, y por tanto puede administrarse, indistintamente, en forma individual o colectiva.

*Por sus empleos:* un test de clasificación y clínico. Véanse más adelante las indicaciones sobre aplicaciones.

*Por sus fundamentos:* un test factorial.

Nos detendremos en este aspecto en especial.

\* Raven considera que la totalidad de sus ítems entraña problemas analíticos de educación de relaciones y correlaciones. Sin embargo se debe distinguir, a grandes trazos, dos grandes grupos de problemas. Las 24 primeras matrices (series A y B), son de tipo fuertemente giestáltico: plantea problemas de percepción de totalidades y el sujeto debe integrar o "cerrar" una figura inconclusa y por tanto ha de ser capaz de percibir las semejanzas, diferencias, simetría y continuidad de las partes en relación con la estructura o forma del todo. Las 36 matrices últimas (series C, D y E) que son definitivamente sistemas de relaciones, plantean problemas de razonamiento y exigen operaciones analíticas de educación de relaciones y correlatos, esto es, de pensar y discernimiento. Algunos ejemplos: *problemas de serie*, del tipo de progresiones de adición cuantitativa o espacial (C1), o de movimiento (C7), o de adición y movimiento (C5), de progresión numérica (adición o sustracción, C11), de alternancia y simetría (D2); *problemas de analogía*, simples (D4) o complejos (D11), y en fin, combinaciones de principios varios (E10).

**Hoja de respuestas del Test de Raven.**

Banco No. \_\_\_\_\_ Orden No. \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE PRUEBA DE RAVEN**  
ESCALA GENERAL

INSTITUTO, ESCUELA O CLÍNICA

Nombre \_\_\_\_\_ Exp. No. \_\_\_\_\_  
Forma de aplicación: \_\_\_\_\_ Prueba No. \_\_\_\_\_

Fecha de Nac.: _____	Motivos de la Apl.: _____
Edad: _____ años _____ meses. Grado: _____	Fecha de hoy: _____
Distrito: _____ Escuela: _____	Hora de inic.: _____
Maestra: _____	Duración: _____
	Hora de fin: _____

A		B		C		D		E	
1		1		1		1		1	
2		2		2		2		2	
3		3		3		3		3	
4		4		4		4		4	
5		5		5		5		5	
6		6		6		6		6	
7		7		7		7		7	
8		8		8		8		8	
9		9		9		9		9	
10		10		10		10		10	
11		11		11		11		11	
12		12		12		12		12	
Punt. parc.:		Punt. parc.:		Punt. parc.:		Punt. parc.:		Punt. parc.:	

ACTITUD DEL SUJETO	DIAGNOSTICO			
Forma de trabajo	Edad. cron.		Puntaje	
Reflexiva _____ Intuitiva _____	T/Minut.		Percent.	
Rápida _____ Lenta _____	Discrep		Rango	
Inteligente _____ Torpe _____	Diagnóstico			
Concentrada _____ Dispositión _____ Distraída _____	EXAMINADOR _____			
Dispuesta _____ Fatigada _____				
Interesada _____ Desinteresada _____				
Tranquila _____ Intranquila _____				
Segura _____ Perseverancia _____ Vacilante _____				
Uniforme _____ Irregular _____				

Parámetros para evaluar el test de Raven.

INGLATERRA

**TABLA XI. — NIÑOS. FORMA INDIVIDUAL**  
Obtenido por J. C. Raven sobre 735 niños de Colchester

Percentiles	Edad cronológica en años															
	6	6½	7	7½	8	8½	9	9½	10	10½	11	11½	12	12½	13	13½
95	19	22	25	28	33	37	39	40	42	44	47	50	52	53	54	54
90	17	20	22	24	28	33	35	36	38	41	44	48	49	49	50	50
75	15	17	19	21	23	26	29	31	33	35	38	42	43	45	46	46
50	13	14	16	17	19	21	22	24	26	29	31	35	37	38	40	41
25	11	12	13	14	14	16	17	18	20	23	26	28	30	31	32	33
10	9	10	11	12	12	13	13	14	14	15	20	21	23	24	25	26
5	8	9	10	11	11	11	11	12	13	14	16	18	19	20	21	22

**TABLA XII. — NIÑOS. FORMA AUTOADMINISTRADA Y COLECTIVA**  
Obtenido por J. C. Raven sobre 1407 niños

Percentiles	Edad cronológica en años												
	8	8½	9	9½	10	10½	11	11½	12	12½	13	13½	14
95	38	39	41	43	45	48	50	51	51	52	52	53	53
90	34	36	38	41	43	45	47	49	49	50	50	51	52
75	24	29	32	34	37	39	41	43	45	46	47	48	48
50	18	21	24	28	30	33	35	37	39	41	43	44	44
25	13	14	16	18	20	23	26	29	32	34	35	37	38
10	11	12	12	13	13	15	16	18	22	25	27	28	28
5	10	11	11	11	12	13	14	15	16	17	19	21	23

**TABLA XIII. — ADULTOS. FORMA AUTOADMINISTRADA Y COLECTIVA**  
Obtenido por J. C. Raven sobre 3665 soldados y 2192 civiles

Percentiles	Edad cronológica en años									
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
95	55	55	54	53	52	50	48	46	44	42
90	54	54	53	51	49	47	45	43	41	39
75	49	49	47	45	43	41	39	37	35	33
50	44	44	42	40	38	35	33	30	27	24
25	37	37	34	30	27	24	21	18	15	12
10	28	28	—	—	—	—	—	—	—	—
5	23	23	—	—	—	—	—	—	—	—

**TABLA DE DIAGNOSTICO DE CAPACIDAD INTELECTUAL**

Puntaje	Norma	Corresponde		
		Perc.	Rango	Diagnóstico de capacidad
Igual o superior a .....	P <sub>95</sub> .....	95 .....	I	Superior.
	P <sub>90</sub> .....	90 .....	II +	
	P <sub>75</sub> .....	75 .....	II	
Superior a .....	P <sub>50</sub> .....	50 .....	III +	Superior al término medio.
	P <sub>25</sub> .....	25 .....	III	
Igual a .....	P <sub>50</sub> .....	50 .....	III	Término medio.
	P <sub>25</sub> .....	25 .....	III -	
Inferior a .....	P <sub>25</sub> .....	25 .....	IV +	Inferior al término medio.
	P <sub>10</sub> .....	10 .....	IV	
	P <sub>5</sub> .....	5 .....	V	
Igual o menor a .....	P <sub>10</sub> .....	10 .....	IV	Inferior al término medio.
	P <sub>5</sub> .....	5 .....	V	
				Deficiente.

BIBLIOTECA DE PSICOMETRIA ψ EDITORIAL PAIDOS

Primera hoja del test de matrices de Raven.

SERIE A

A-1

