

Tesis Doctoral

**ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**



Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento
Psicológico
Universidad de Granada

Doctoranda: M.Ángeles Coín Mejías

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico
Universidad de Granada

Directores: Dr. Miguel Pérez García

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico
Universidad de Granada

Dra. María Isabel Peralta Ramírez

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico
Universidad de Granada

Dr. José Luís Callejas Rubio

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

La verdad es que en general he redactado este trabajo con mucho entusiasmo y motivación, porque por fin he podido plasmar la labor que hemos venido realizando durante mucho tiempo, no solo por yo, si no mucha gente que directa o indirectamente, han contribuido para que esta investigación salga adelante. Es por ello que, sin duda este es uno de los apartados que más interés tenía en su redacción, esperando poder expresar mi enorme gratitud a todos ellos.

En primer lugar, mi agradecimiento es para los Doctores Miguel Pérez e Isabel Peralta. A Miguel por haberme transmitido tantos conocimientos, actitudes, y sobre todo, por haber creído en mí y haberme motivado para seguir adelante; y a Isa, por su entusiasmo, su incondicional dedicación siempre que lo he necesitado y por su apoyo constante, ya no como directora del trabajo, sino como amiga.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a todo el personal sanitario la ayuda que me han ofrecido, desde buscar teléfonos de pacientes, hasta cederme salas, buscar historias clínicas...tareas sin las que una investigación de este tipo no hubiese sido posible. Mi especial agradecimiento es para los doctores Norberto Ortego y José Luís Callejas, por su acogimiento, su cariño, y su constante interés por tener en cuenta otras perspectivas distintas a la médica para el abordaje y mejor comprensión de sus pacientes. Así mismo, agradecer a todo el equipo de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves, en especial al doctor Manuel Gómez Ríos por su inicial participación en esta investigación.

También agradecer a todos mis compañeros de Grupo de Investigación y Departamento, por el apoyo que me han mostrado y los buenos ratos que hemos compartido; en especial, mi agradecimiento es para Alfonso, por lo que me ha enseñado al margen de esta investigación, habiéndome mostrado la vertiente práctica de la neuropsicología, y por todo su apoyo, ayuda y la gran confianza que siempre ha puesto en mí.

También mi agradecimiento es para mis padres, hermana, David y para mis amigos y familia, por el orgullo que demuestran por todo lo que hago, y por su apoyo incondicional, su dedicación y su estar ahí para motivarme y ayudarme siempre.

Por último, mi dedicación especial de este trabajo es para mis pacientes; ellas son las que verdaderamente me han motivado para sacar adelante esta investigación, por lo que espero de corazón que este trabajo sirva para que se tengan en consideración síntomas de una enfermedad tan compleja, que tradicionalmente han sido relegados a un segundo plano. Gracias por vuestra colaboración, motivación, y por hacerme llegar lo importante que ha sido para vosotras la consideración de este tipo de síntomas.

ÍNDICE

Presentación	5
Capítulo 1: Descripción del Lupus Eritematoso Sistémico	11
1.1. Concepto	12
1.2. Epidemiología	13
1.3. Factores Etiológicos	14
1.3.1. Factores Genéticos	14
1.3.2. Factores Hormonales	16
1.3.3. Factores Ambientales	16
1.4. Manifestaciones Clínicas	18
1.4.1. Síntomas Generales	18
1.4.2. Lesiones cutáneo-mucosas	19
1.4.3. Manifestaciones músculo-esqueléticas	20
1.4.4. Manifestaciones renales	21
1.4.5. Manifestaciones cardíacas	22
1.4.6. Manifestaciones pulmonares	23
1.4.7. Manifestaciones gastrointestinales	23
1.4.8. Manifestaciones hematológicas	24
1.4.9. Manifestaciones oculares	24
1.4.10. Manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas	25
1.5. Diagnóstico	26
1.6. Subgrupos Clínicos del LES	28
1.6.1. Síndrome lúdico inducido por fármacos	28
1.6.2. Lupus Neonatal	28
1.6.3. LES de inicio en la infancia	28
1.6.4. LES de inicio tardío	29
1.6.5. LES en el varón	29
1.6.6. LES sin anticuerpos antinucleares	29
1.6.7. LES con anticuerpos antifosfolípidos	29
1.6.8. Síndrome similar al lupus (Lupus-like Syndrome) o probable LES	30
1.7. Tratamiento	30
1.8. Pronóstico	32
Capítulo 2: Prevalencia y Patrón de deterioro neuropsicológico en el LES	35
2.1. Situación actual de la prevalencia de deterioro neuropsiquiátrico en el LES	41
2.2. Conclusión	48
Capítulo 3: La utilización de Técnicas de Neuroimagen en el LES	53
Capítulo 4: Posibles mecanismos causales de las alteraciones neuropsicológicas en el LES	67
4.1. Efectos del Estrés	72
4.2. El papel de los Anticuerpos	76
Capítulo 5: Objetivos Generales	89

Capítulo 6: Estudio 1: Prevalencia y Patrón de deterioro en pacientes con LES	95
1. Introducción	96
2. Objetivos e hipótesis	99
3. Metodología	100
3.1. Participantes	100
3.2. Instrumentos	101
3.3. Procedimiento	103
3.4. Variables y análisis estadísticos	103
4. Resultados	104
5. Discusión	107
Capítulo 7: Estudio 2: Deterioro cognitivo en otras enfermedades autoinmunes.	113
1. Introducción	114
2. Objetivos e hipótesis	117
3. Metodología	118
3.1. Participantes	118
3.2. Instrumentos	118
3.3. Procedimiento	120
3.4. Variables y análisis estadísticos	120
4. Resultados	121
5. Discusión	123
Capítulo 8: Estudio 3: Relación entre deterioro cognitivo y hallazgos en Técnicas de Neuroimagen	129
1. Introducción	130
2. Objetivos e hipótesis	133
3. Metodología	133
3.1. Participantes	133
3.2. Instrumentos	134
3.3. Procedimiento	134
3.4. Variables y análisis estadísticos	138
4. Resultados	141
5. Discusión	148
Capítulo 9: Estudio 4: Posibles mecanismos causales del deterioro cognitivo: relación entre anticuerpos y deterioro cognitivo	155
1. Introducción	156
2. Objetivos e hipótesis	158
3. Metodología	159
3.1. Participantes	159
3.2. Instrumentos	160
3.3. Procedimiento	160
3.4. Variables y análisis estadísticos	161
4. Resultados	162
5. Discusión	165

	171
Capítulo 10: Estudio 5: posibles mecanismos causales del deterioro cognitivo: efectos del estrés como predictor del funcionamiento cognitivo de pacientes con lupus	
1. Introducción	172
2. Objetivos e hipótesis	173
3. Metodología	174
3.1. Participantes	174
3.2. Instrumentos	174
3.3. Procedimiento	177
3.4. Variables y análisis estadísticos	177
4. Resultados	178
5. Discusión	181
Capítulo 11: Discusión General, Conclusiones y Perspectivas Futuras	185
1. Discusión General	186
2. Conclusiones	188
3. Perspectivas Futuras	189
Referencias	193

PRESENTACIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) constituye un síndrome complejo que puede abarcar diferentes órganos y sistemas, entre ellos el sistema nervioso. Sin embargo, las consecuencias neuropsicológicas que se derivan de dicha posible afectación cerebral no han sido siempre reconocidas y dotadas de la importancia que merecen.

Aunque la investigación dedicada a estudiar las alteraciones neuropsicológicas en esta enfermedad autoinmune surge en los años 80 (Carbotte, Denburg y Denburg, 1986), no es hasta 1999 cuando la Asociación Americana de Reumatología reconoce la afectación cognitiva como signo de implicación cerebral en el Lupus (Acr ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus nomenclatura, 1999). Es entonces cuando se incluyen las alteraciones neuropsicológicas como un síntoma más, junto a otros, del llamado “Lupus Neuropsiquiátrico” (NPLES). Además se encargan de consensuar criterios de evaluación e interpretación del deterioro, con el fin de asumir un criterio común que hiciera posible la comparación entre las diferentes investigaciones que se han venido sucediendo.

A partir de entonces, numerosas son las investigaciones que se han ocupado de este tema, evolucionando progresivamente las cuestiones investigadas en relación al deterioro cognitivo en el LES. Las primeras investigaciones se ocuparon de investigar si existía un patrón característico de deterioro y de determinar su prevalencia. Aunque todavía no existe consenso a este respecto debido a multitud de aspectos metodológicos, actualmente existe un rango de deterioro que fluctúa en función de presentar o no otras afectaciones neuropsiquiátricas. Progresivamente, los estudios se han ido ocupando de los mecanismos causales de dicho deterioro,

apuntando entre las diversas causas la implicación de diferentes anticuerpos como mediadores del daño cognitivo en el LES. Por último, también otro grupo de investigadores se han ocupado de estudiar los resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen, con el fin de determinar qué instrumento podría ser el más apropiado para detectar la afectación cerebral en esta compleja enfermedad.

Por todas estas razones, este estudio pretende hacer un recorrido por la mayoría de los aspectos tratados en las diferentes investigaciones que se han venido sucediendo. Estos aspectos serán estudiados en población española, ya que no existen datos en esta población. La extrapolación de datos obtenidos en otras poblaciones no es posible por dos razones, por un lado por las propias características de la enfermedad, que presenta diferencias étnicas, y por otra, el hecho de que la extrapolación de resultados obtenidos mediante exploración neuropsicológica no es recomendable por el efecto cultural inherente de las pruebas (Puente Puente y Agranovich, 2004; Puente y Pérez-García, 2000).

Por ello, este trabajo comprende varias partes; en primer lugar, una parte teórica compuesta por cuatro capítulos dedicados a revisar: (1) la descripción del LES (Capítulo 1), (2) La prevalencia y Patrón de deterioro neuropsicológico en el LES en población española (Capítulo 2), (3) La utilización de Técnicas de Neuroimagen en el LES (Capítulo 3), y por último (4) los posibles mecanismos causales de las alteraciones neuropsicológicas en el LES, entre ellos el efecto del estrés y la posesión de determinados anticuerpos (Capítulo 4).

A continuación, presentamos cinco estudios empíricos, cuyo objetivo es investigar: (1) la prevalencia y el patrón de deterioro en pacientes LES españoles (Capítulo 6), (2) el deterioro cognitivo en otras enfermedades autoinmunes

(Capítulo 7), (3) relación entre deterioro cognitivo y hallazgos en Técnicas de Neuroimagen (Capítulo 8), y por último, (4) los Posibles mecanismos causales del deterioro cognitivo: relación entre anticuerpos y deterioro cognitivo (Capítulo 9), y la relación entre estrés y deterioro cognitivo en LES (Capítulo 10).

Para finalizar, realizaremos una discusión de los resultados obtenidos, presentaremos las principales conclusiones que se extraen del trabajo y plantearemos algunas perspectivas futuras de investigación que se derivan de los resultados obtenidos en este trabajo (Capítulo 11).

CAPÍTULO 1
DESCRIPCIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1 CONCEPTO

El LES, prototipo de las enfermedades autoinmunes, es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y cuyo resultado es la afectación de múltiples órganos y sistemas. Cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, diferentes hallazgos anatomopatológicos y una serie de anomalías inmunológicas (Cruz, Khamashta y Hughes, 2007).

Esta no es una enfermedad única, sino un síndrome cuya expresión clínica depende del grado en que en él convergen un trastorno de la inmunorregulación, con una fuerte base genética (Ballestar, Esteller y Richardson, 2006), una influencia hormonal y varios agentes exógenos, factores que conducen a una vía patogénica común que es la formación de inmunocomplejos. Se trata de una enfermedad dotada de gran complejidad, tanto a nivel patogénico, como clínico; aunque todavía son bastante desconocidos, se empiezan a comprender los mecanismos patogénicos pudiéndose explicar de forma resumida como una asociación entre susceptibilidad genética y determinados factores ambientales que desencadenarían la aparición de una respuesta inmunológica anormal, con un aumento de la función cooperadora de los linfocitos T y, como consecuencia, un aumento de la actividad de los linfocitos B, con la consiguiente producción anómala de autoanticuerpos que directamente, o formando complejos inmunes, serían los responsables de la mayoría de las lesiones tisulares.

Desde el punto de vista clínico posee gran variedad de patrones de expresión, cabiendo etiologías, fisiopatologías y pronósticos diferentes, pudiéndose afectar cualquier órgano y cursando en forma de brotes, con unos períodos de actividad y otros de inactividad. Las manifestaciones más comunes son malestar general, fiebre,

decaimiento, pérdida de peso, *rash* cutáneo dolor y/o inflamación de las articulaciones, anemia, leucopenia y linfopenia, afectación ganglionar, alteraciones cardíacas, renales, neurológicas y pulmonares. Todo ello hace que se requiera la aplicación de un cuidadoso estudio diagnóstico, así como la utilización de una terapéutica diferenciada según el curso de la enfermedad.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Hasta hace pocos años el LES era considerada como una enfermedad rara. Sin embargo, actualmente, se trata de una enfermedad de diagnóstico relativamente frecuente, gracias a la proliferación y estandarización de diversas pruebas de diagnóstico inmunológico y la utilización de criterios más sensibles para la clasificación de pacientes con esta enfermedad. No obstante, es posible que la prevalencia e incidencia sea incluso mayor de lo que arroja la bibliografía, puesto que todavía hoy el diagnóstico no está exento de dificultades.

En cuanto a la incidencia, está influenciada por las características de la población, los criterios de inclusión utilizados, la diferente mortalidad por causas socioeconómicas y las diferencias por razones genéticas o medioambientales. Podemos decir que esta oscila entre 1/100.000 habitantes en Europa y hasta 5/100.000 en Estados Unidos. El incremento de la incidencia en los últimos años ha sido notoria, probablemente debido en parte a factores ambientales, puesto que la enfermedad se caracteriza por su sensibilidad a los rayos ultravioletas.

La prevalencia del LES en España es de 90/10⁵ habitantes, más alta que en otros países europeos y que en Estados Unidos. Existe variabilidad entre las distintas razas, siendo más frecuente en la raza negra (Danchenko, Satia, Anthony, 2006). Por otro lado

se ha observado que en la población gitana la enfermedad se establece más precozmente que entre las personas caucásicas, siendo el HLA-DR5 el alelo más relacionado con la aparición de lupus en la población gitana (Ramal y cols., 2004).

El sexo femenino es al igual que en otras enfermedades autoinmunes, el más afectado en el LES, oscilando el porcentaje entre el 78 y el 96 %, indicando que la relación mujer/varón es de aproximadamente 9/1. En la mayoría de los casos, los síntomas se presentan por primera vez en mujeres en edades comprendidas entre los 18 a 45 años. Sin embargo, el lupus también ocurre en niños y personas mayores. Por otro lado, determinados grupos étnicos, como las mujeres norteamericanas de raza negra y oriental, tienen mayor prevalencia de LES. Además, la raza negra norteamericana tiene un riesgo tres veces mayor que la blanca.

Por tanto, podemos hablar de un síndrome con predilección por el sexo femenino, especialmente durante la edad fértil, y por ciertos grupos raciales, como la raza negra norteamericana.

1.3. FACTORES ETIOLÓGICOS

El LES es una afección autoinmune compleja en la que a pesar del gran volumen de investigación que genera desde hace muchos años, aún permanecen grandes incógnitas en cuanto a sus mecanismos etiopatogénicos; sin embargo, se postulan factores de índole genética, hormonal y ambiental.

1. 3. 1. Factores genéticos

Dichos factores se infieren por varias razones, una de ellas la incidencia familiar, presentándose entre el 5 y el 10 % de forma más frecuente en personas con familiares

con LES que en población normal, siendo también frecuente la existencia de familiares con otras enfermedades autoinmunes, o simplemente anomalías inmunológicas.

Así mismo, existe una mayor concordancia entre gemelos homocigóticos comparada con heterocigóticos (60% vs 9% respectivamente), es decir, en los gemelos homocigóticos la frecuencia del LES es bastante superior a la que se da entre heterocigóticos, siendo esta última similar a la de otros miembros de la familia. Además, se produce una mayor semejanza clínica de la enfermedad entre el primer tipo de gemelos.

Pero el hecho de que el 90% de pacientes carezcan de historia familiar lúpica confirma el hecho de que coexisten otros factores además de éstos. No se presenta de igual forma en las distintas razas, aunque se postula que la razón de todo ello se debe en parte a factores socioeconómicos (Alarcón, Roseman, Bartolucci, Fiedman, Moluds y Goel, 1998).

Aunque la predisposición genética en el desarrollo del LES parece evidente, la mayoría de genes de susceptibilidad todavía se desconocen, aunque se ha demostrado que podrían estar implicados al menos doce (Harley, Moser, Gaffney y Behren, 1998), participando a través de diferentes vías, bien favoreciendo trastornos en el sistema inmune (déficits de complemento, formación de autoanticuerpos patógenos...), o bien modulando o modificando la expresión de otros genes.

No existe un gen único y suficiente, pero si se dan diversas asociaciones. Se ha observado también una asociación del LES con antígenos HLA clase II (HLA DR2 Y DR3) tanto en raza negra como blanca, así como que la deficiencia de componentes del complemento, especialmente C4A predispone al desarrollo del LES (Welch y cols., 1998). Más recientemente, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos IgG contra

la glicoproteína asociada con fenómenos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido, también está estrechamente relacionada con algunos haplotipos (Arnett, Thigarajan, Ahn y Reveille, 1999).

1. 3. 2. Factores hormonales

Se considera que los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad (Kanda, Tsuchida y Tamaki, 1999), ya que la exacerba, facilitando la producción de anticuerpos anti-DNA y de inmunocomplejos circulantes.

Existe evidencia de afectación hormonal por la mayor incidencia femenina, especialmente en la etapa de la vida en que éstos están elevados, es decir, tras la menarquia y antes de la post-menopausia, así como por la agudización de la enfermedad en el puerperio, por que hay una alta incidencia de LES en pacientes con el síndrome de Klinefelter. También, por la determinación a partir de estudios animales de que la administración de estrógenos acelera la enfermedad, mientras que la testosterona retrasa su desarrollo. Así mismo, el estudio de niveles de hormonas sexuales en varones LES arroja cifras elevadas de estrógenos en sangre y bajas de andrógenos.

1. 3. 3. Factores ambientales

Entre los factores ambientales más relacionados con el lupus se encuentran la luz ultravioleta, productos químicos relacionados con la actividad laboral o determinados hábitos alimenticios (silicio, tabaco, bebidas alcohólicas...) y el estrés psicosocial.

Determinados virus y bacterias ocasionan en animales de experimentación, glomerulonefritis por inmunocomplejos e inducen la síntesis de anticuerpos antinucleares. Aunque es una idea muy clásica y ampliamente estudiada (Cooper y

cols., 1998; Griffiths y cols., 1999), los intentos por descubrirlo no han sido satisfactorios.

Así mismo, la mayoría de pacientes presentan fotosensibilidad, observándose relación entre la exposición a la luz solar y el inicio o exacerbación del LES. La luz ultravioleta A puede exacerbar la actividad del lupus (Mc Grath, Bell, Haynes y Wilson, 1990).

Numerosos fármacos como la procainamida, hidralazina, clorpromazina, isoniazida, propiltiouracilo y anticonvulsivantes pueden originar en el hombre un síndrome clínico similar al LES, aunque el mecanismo por el que estos fármacos inducen la enfermedad no está claro. La exposición ocupacional a metales pesados como cadmio, mercurio y oro, y otros elementos relacionados con la producción de anticuerpos antinucleares como sílice, pesticidas, polivinilo y otros también producen efectos similares.

Por otro lado, la alimentación parece ser también un elemento a considerar; son especialmente importantes alimentos que contienen psoralenos (higos, perejil, apio), la L-canavanina (legumbres) y las hidracinas (setas, hongos y humo del tabaco) se han asociado a la inducción de LES, así como la desnutrición proteicoalórica. El consumo de tabaco incrementa el riesgo a desarrollar LES (Hardy, Palmer, Muir, Sutton y Powell, 1998),

Una posible relación entre el uso de implantes de silicona y el desarrollo del lupus ha sido también publicada.

Con respecto al estrés diversos estudios han mostrado el papel exacerbador que éste tiene en el curso del lupus (Peralta-Ramírez y Pérez-García, 2007). En concreto destacan los trabajos de Schubert y cols.(2003) y Peralta-Ramírez, Jiménez-Alonso,

Godoy y Pérez-García (2004) en los que comprueban que un incremento de estrés cotidiano produce un empeoramiento de la sintomatología de estos pacientes entre las 24 y las 48 horas siguientes. Además, un estudio posterior mostró que el estrés cotidiano y no otras variables emocionales como la depresión y la ansiedad predice el deterioro cognitivo de estos pacientes (Peralta-Ramírez y cols., 2006).

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio y abarca desde formas leves a formas graves que afectan a múltiples órganos e incluso pueden ser mortales. Cursa en forma de brotes, con períodos de intensa actividad y otros con actividad ligera e incluso remisión, sin que estos brotes parezcan tener causa aparente, aunque el estrés, los estrógenos, el embarazo, diversos fármacos, las infecciones recurrentes y la exposición a la radiación solar puede desencadenarlos.

1.4.1. Síntomas generales

Los síntomas generales de la enfermedad derivan tanto de su carácter inflamatorio, como de las complicaciones secundarias a la afectación específica de diferentes órganos y aparatos.

Las manifestaciones más frecuentes son las osteomusculares y las cutáneas (Rothfield, Sontheimer y Bernstein, 2006). Las manifestaciones generales de la enfermedad (Hahn, 2003) son la presencia de astenia (95%), pérdida de apetito (95%), malestar general (95%) y fiebre (90-95%) la cual suele ser moderada, aunque a veces puede ser elevada y cursar con escalofríos, debiendo descartarse en estos casos la presencia de una infección intercurrente. La pérdida de peso (85%) es también frecuente

al inicio de la enfermedad lúpica o durante las fases de actividad de la misma, así como el malestar general.

1. 4. 2. Lesiones cutáneo-mucosas

El 85% de los pacientes con LES presentan manifestaciones cutáneas, pudiendo clasificarse en específicas, con un aspecto clínico, histopatológico e inmunopatológico característico, e inespecíficas. El reconocimiento precoz de estas lesiones puede facilitar el diagnóstico de la enfermedad, así como orientar un posible pronóstico.

Lo más característico es la erupción en forma de “alas de mariposa” en mejillas y dorso de la nariz (eritema en vespertilio) y que aparece en el 52-75% de los casos. Su inicio suele ser brusco y puede coincidir con los brotes de la enfermedad o con una exposición al sol (Jiménez-Alonso y López Gómez, 1991). Otras lesiones que también pueden aparecer nódulos subcutáneos, vasculitis cutánea, úlceras, fenómeno de Raynaud, etc. La alopecia también es frecuente, y en un 5 % de los casos pueden aparecer lesiones idénticas a las del lupus cutáneo crónico (discoide), que provocan atrofia de la piel y dejan cicatriz.



Fig. 1: cara con eritema malar en alas de mariposa



Fig. 2: paciente con alopecia

1. 4. 3. Manifestaciones músculo-esqueléticas

Los síntomas derivados de la afectación del aparato locomotor son muy frecuentes (95%), siendo la forma de presentación más habitual en los pacientes LES.

Entre las manifestaciones músculo-esqueléticas las más habituales son las artralgias, las mialgias y las poliartritis intermitentes no deformantes que típicamente afectan a las manos, muñecas y rodillas. Otras manifestaciones menos frecuentes son artropatía por osteonecrosis o necrosis vascular, tenosinovitis, ruptura del tendón de Aquiles o de los rotulianos estos últimos más relacionados con la terapia corticoidea que con la enfermedad en sí.

La mayor parte de los pacientes (95%) refieren artralgias; en ocasiones el dolor es desproporcionado en relación con el grado de inflamación. La afectación es simétrica y afecta a pequeñas articulaciones. La artritis suele ser transitoria, de escasa duración y no se acompaña de erosiones articulares, aunque en ocasiones desarrollan una artritis deformante y en un 5 % pueden encontrarse erosiones. Las deformidades articulares son muy poco frecuentes, aunque un 10% de pacientes acaba por desarrollar deformidad en cuello de cisne y desviación cubital de las metacarpofalángicas y anomalías en la flexión y extensión de las pequeñas articulaciones de los dedos (Jiménez-Alonso y López-Gómez, 1991).



Fig. 3: manos con artritis

1. 4. 4. Manifestaciones renales

La afección renal del lupus suele ser la manifestación más grave y determinante del pronóstico de la enfermedad, por lo que requiere tratamiento enérgico con inmunosupresores siempre que sea posible. La mayoría de los pacientes con LES presenta depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos pero sólo en el 50% de ellos desarrolla nefritis clínica. Actualmente se distinguen seis tipos de glomerulonefritis según la clasificación de la OMS (I: normal o de cambios mínimos; II: glomerulonefritis (GN) mesangial; III: GN proliferativa focal; IV: GN proliferativa difusa; V: GN membranosa; VI: esclerosis glomerular) (Navarrete, 2006). Un 23% de los pacientes con nefropatía lúpica desarrollan en un período de cinco años una insuficiencia renal terminal.

La GN lúpica tiene gran importancia por aparecer frecuentemente (50%) y ser una de las primeras manifestaciones del LES en el 10 % de los casos adultos y en el 30% en edad infantil. Además, constituye en la actualidad una causa mayor, junto a las infecciones, de mortalidad en LES, e interés fisiopatológico, pues permite el estudio de las lesiones provocadas por complejos inmunes que se depositan o forman en los glomérulos.

La nefropatía lúpica se puede presentar con cualquier síndrome renal y todos los componentes anatómicos del riñón pueden afectarse (glomérulos, vasos, túbulos intersticio), si bien es más frecuente la afección de los primeros.

1. 4. 5. Manifestaciones cardíacas

Entre las manifestaciones cardíacas, las más comunes son la pericarditis (Moder, Millar y Tazelaar, 1999), que suele ser de intensidad leve o moderada, y con o sin derrame pleural. La alta prevalencia de arteriosclerosis, presente de forma subclínica hasta en el 30% de los pacientes, ha dado lugar a que la enfermedad cardíaca se haya convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en las personas con lupus, cuyo riesgo de padecerla es 5-6 veces más alto que en la población general, siendo mayor incluso en mujeres jóvenes (Frostedgard, 2005; El Magadmi y cols., 2006).

En los últimos años, se ha incrementado la investigación referida a los factores de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis en el LES. Algunos estudios afirman que la arteriosclerosis se desarrolla precozmente, independientemente de los tradicionales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Por sí mismo el LES constituye un factor de riesgo para desarrollarla, sugiriendo que los procesos inflamatorios de la enfermedad durante largos periodos producen daños endoteliales y vasculares que favorecen la arteriosclerosis (Cruz y cols., 2007).



Fig. 4: Arteriosclerosis

El taponamiento cardíaco es excepcional y la endocarditis aséptica y las alteraciones funcionales valvulares son relativamente frecuentes, aunque asintomáticas. También puede aparecer hipertensión arterial, trombosis venosas y miocarditis, pudiendo causar esta última, arritmias, muerte súbita e insuficiencia cardíaca.

1. 4. 6. Manifestaciones pulmonares

El pulmón es un órgano especialmente vulnerable a las enfermedades de base autoinmune, como consecuencia de su especial estructura anatómica.

La pleuritis es la manifestación pleuropulmonar más frecuente (Moder, Millar y Tazelaar, 1999) que cursa con derrame, generalmente ligero o moderado en el 30 % de los casos (Carette, 1998). La afección parenquimatosa es menos frecuente y suele ser en forma de neumonitis intersticial difusa. Pueden observarse casos de hemorragia alveolar, siendo una complicación poco frecuente y de elevada mortalidad (Liu, Lee, Weng y Lee, 1998). Por último, la enfermedad diafragmática con pérdida progresiva de volumen pulmonar es un hallazgo radiológico bien conocido en pacientes LES.



Fig. 5: pleuritis

1. 4. 7. Manifestaciones gastrointestinales

Las úlceras orales son una manifestación común en el lupus y constituyen uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad.

Las manifestaciones digestivas tienen una menor prevalencia (20%), aunque se han descrito pancreatitis agudas atribuidas al propio LES o provocadas por corticoides o azatioprina, así como infartos con perforación intestinal consecutivos a la vasculitis de los vasos mesentéricos. Otros trastornos que se pueden producir son perforación del

colon, hepatomegalia y elevaciones leves y reversibles de las enzimas hepáticas(Hahn, 2005).

Desde un punto de vista clínico puede manifestarse por náuseas, vómitos, disfagia, dolor abdominal por peritonitis aséptica La lesión hepática es excepcional.

Las complicaciones digestivas más importantes y más graves ocurren a nivel del intestino delgado y grueso. La vasculitis intestinal es la manifestación más frecuente. Se puede presentar como una hemorragia gastrointestinal o como un abdomen agudo secundario a isquemia o como un infarto con perforación.

1. 4. 8. Manifestaciones hematológicas

Las más frecuentes son la anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombopenia, siendo además criterios para el diagnóstico de la enfermedad.

1. 4.9. Manifestaciones oculares

Son poco frecuentes, aunque son importantes porque, por un lado, pueden servir de índice de la actividad y pronóstico de la enfermedad y, por otro, porque pueden constituir uno de los primeros signos clínicos de ésta. Cualquier segmento del globo ocular puede verse afectado.



Fig. 6: paciente con conjuntivitis

1. 4. 10. Manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas

Por último, cabe destacar la alta incidencia de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con LES. A este nivel todas las partes del sistema nervioso, central, periférico y autónomo, pueden afectarse a lo largo del curso de enfermedad y provocar una reducción significativa en la calidad de vida de los enfermos (Handly, MCCurdy, Fougere, Douglas, y Thompson, 2004).

Entre el 15 y el 80% de los pacientes con LES presentan manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) (Borchers y cols., 2005). Se incluyen síndromes del sistema nervioso central como meningitis aséptica, trastornos cerebrovasculares, síndrome desmielinizante, cefalea, migrañas e hipertensión intracraneal benigna), trastornos del movimiento (incluido corea), mielopatía, trastornos del tejido, estados confusionales, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, deterioro cognitivo y psicosis, así como síndromes del sistema nervioso periférico, como síndrome de Guillain-Barre, trastornos autonómicos, mononeuropatía, miastenia gravis, neuropatía craneal, plexopatía y polineuropatía.

En cuanto al deterioro neuropsicológico, la prevalencia también oscila entre un 25-70%, y encontrándose deterioros en diversas áreas entre las cuales la memoria, la atención, la fluencia verbal, la flexibilidad cognitiva y la coordinación visomotora son las más destacadas (Carbotte, Denburg y Denburg, 1986; Denburg, Carbotte, Ginsberg y Denburg, 1997; Monastero y cols., 2001; Sabadini, Manfredi, Bozzolo, Ferrari, Rugarli y Scorza, 1999; Spangerberg, Möller, Hugo, Halland y Whitelaw, 2000; Glanz y cols., 2005; Ad Hoc Comitee on Lupus Response, 2007; Coín y cols., 2008).

1.5. DIAGNÓSTICO

La heterogeneidad clínica y semiológica, así como la ausencia de cuadros patognomónicos o de pruebas de laboratorio específicas, motivó la elaboración de unos criterios útiles para la clasificación de los pacientes. Así, la American Rheumatism Association (ARA) elaboró en 1982 unos criterios que supusieron un gran avance en la sensibilidad y especificidad diagnóstica del LES (Tan y cols., 1982) y que posteriormente han sido revisados, y que son los siguientes:

- 1) Enrojecimiento en la piel de la cara que compromete las mejillas y el puente nasal, “eritema malar”.
- 2) Fotosensibilidad (enrojecimiento en las zonas de la piel expuestas a luz solar).
- 3) Eritema discoide (parches rojos en forma redondeada que producen cicatrices)
- 4) Úlceras en la boca, nariz y garganta.
- 5) Artritis no erosiva que afecte a dos o más articulaciones periféricas.
- 6) Pleuritis y pericarditis.
- 7) Anormalidades en los riñones manifiestas por proteinuria persistente (exceso de proteína en la orina).
- 8) Convulsiones y/o psicosis.
- 9) Anemia hemolítica o leucopenia (menos de cuatro mil leucocitos por milímetro cúbico).
- 10) Alteraciones en pruebas inmunológicas, incluyendo la presencia de anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-SM, células LE positivas y pruebas de sífilis positivas.

11) Resultados positivos para anticuerpos antinucleares.

Aunque el LES se diagnostica en función a una serie de criterios, no se debe perder de vista la globalidad del enfermo, así como que el hecho de no cumplir los criterios mínimos (4) no debe de excluir al paciente de consideración y tratamiento. Por ello, creó la entidad del Lupus-like, para clasificar a aquellos casos en los cuales no se cumplen los criterios mínimos, aunque no deja de considerarse lupus.

Junto a todo ello, se ha de considerar el diagnóstico diferencial de la enfermedad, debiéndose diferenciar de otras enfermedades autoinmunes, enfermedades hematológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades neurológicas y psiquiátricas, tumores, y otras, como sarcoidosis, Porfirio, enfermedad del suero, reacción alérgica medicamentosa.

Como se ha indicado en anteriores ocasiones, el diagnóstico del LES se hace difícil, además de por las razones indicadas, por otras razones, como son algunas formas de inicio monosintomáticas (p.e. afección neurológica), formas clínicas indiferenciadas (p.e. cuadros cutáneo-articulares enmascarados durante años), la presencia de subgrupos con presentación clínica inhabitual (p.e. después de la menopausia y en la infancia, con sintomática menos florida y más grave respectivamente), y por último, la interpretación difícil de algunas manifestaciones clínicas (p.e. el eritema “en vespertilio”, afección neurológicas y psiquiátricas, y la afección renal).

Por último cabe destacar que los avances en inmunología han facilitado el desarrollo de técnicas más sensibles y específicas y la aparición de nuevos marcadores que han permitido el reconocimiento de formas leves de la enfermedad, así como el de sus

brotos y ayudando a los clínicos a administrar pautas terapéuticas que han permitido disminuir de forma considerable los índices de mortalidad atribuidos al lupus.

1.6. SUBGRUPOS CLÍNICOS DEL LES

El hecho de que la enfermedad constituya un síndrome, así como la heterogeneidad que la caracteriza hace necesaria una distinción de grupos en función a las diferentes características clínicas e inmunológica (Miret, Espinosa, Cervera y Font, 1998)

1.6.1. SÍNDROME LÚPICO INDUCIDO POR FÁRMACOS

Algunos fármacos pueden inducir un síndrome clínico similar al LES, con características clínicas parecidas, siendo típica la presencia de anticuerpos antihistona.

1.6.2. LUPUS NEONATAL

Consecuencia del paso transplacentario de anticuerpos maternos, fundamentalmente los anticuerpos anti-Ro, se caracteriza por la aparición de diversas alteraciones cutáneas, hematológicas y visceromegalias, no resultando afectado el riñón, ni el sistema nervioso central.

Suele desaparecer a los 6-8 meses de edad, aunque existe una mayor incidencia de LES en estos pacientes cuando son adultos.

1.6.3. LES DE INICIO EN LA INFANCIA

Aproximadamente el 8% de pacientes inician su enfermedad antes de los 14 años, presentando este grupo diferencias en el sentido de que la proporción hombres/mujeres no es tan pronunciada, (7/1), la aparición es más grave, sobretodo, enfermedad

neurológica, trombocitopenia y anemia hemolítica, con el consecuente retardo de diagnóstico, por no presentarse con los síntomas habituales (eritema y artritis).

1.6.4. LES DE INICIO TARDÍO

Aproximadamente el 10-15% de pacientes inician la enfermedad tras los 50-60 años, poseyendo también características especiales, como la proporción hombres/mujeres (5/1), menor incidencia de las manifestaciones típicas, pero mayor síndrome seco y miositis, y menor importancia de las manifestaciones serológicas, frecuencia de hipocomplementemia, y la elevación de los anticuerpos anti-DNA.

1.6.5. LES EN EL VARON

Existen pequeñas diferencias con respecto al sexo femenino, como mayor incidencia de serositis (pleuritis y pericarditis) como manifestación inicial, y en la evolución es menos frecuente la artritis y manifestaciones cutáneas en el varón.

1.6.6. LES SIN ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

El 5% de paciente lúdicos no presentan anticuerpos en ningún momento de la enfermedad, presentando además más frecuentemente lesiones cutáneas discoides o de lupus eritematoso cutáneo subagudo y fenómenos trombóticos.

1.6.7. LES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Son aproximadamente el 10-20% de pacientes LES y se caracterizan por presentar trombosis venosas y arteriales múltiples, abortos y muertes fetales de repetición y trombocitopenia. Ocasionalmente, también lesiones valvulares cardíacas,

livedo reticularis, corea y anemia hemolítica. La coexistencia de anticuerpos antifosfolípidos y las manifestaciones descritas ha recibido el nombre de Síndrome Antifosfolípido.

1.6.8. SÍNDROME SIMILAR AL LUPUS (LUPUS-LIKE SYNDROME) O PROBABLE LES

Recoge a aquellos pacientes que no reuniendo los cuatro criterios de la ARA para la clasificación de esta enfermedad, presentan manifestaciones habituales del LES, como artritis no erosiva, linfopenia o anticuerpos antinucleares.

1.7. TRATAMIENTO

Por las propias características de la enfermedad, el tratamiento al igual que el diagnóstico se hace difícil, aunque el pronóstico ha mejorado en los últimos años ya que en general se diagnostica y trata mejor.

Se ha de tener en cuenta que el LES cursa de forma variada, sus manifestaciones clínicas y su gravedad dependen del órgano afectado y de la intensidad de la afección, y además los fármacos que se emplean no carecen de efectos secundarios. Normalmente, es necesario tratar la enfermedad durante años, e incluso a lo largo de toda la vida, de modo que el paciente puede presentar algunos efectos no deseables derivados de la medicación. (Bruce, Dolan y Phillips-Grante, 2000; Jiménez-Alonso y cols., 2004; Hidalgo-Tenorio y cols., 2004). Junto a esto, existen pacientes que presentan remisiones espontáneas y otros cuya enfermedad muestra un curso tan benigno que no requiere tratamiento.

Teniendo en cuenta todo esto, antes de formularse un plan terapéutico debe procederse a una valoración del tipo, y la gravedad de los sistemas afectados, de la actividad de la enfermedad y de la monitorización de las respuestas al tratamiento.

El objetivo de éste, cuando sea necesario, es conseguir mantener al paciente en una remisión clínica que le permita continuar con su vida cotidiana con la menor dosis de fármaco posible. Por ello, no se debe perseguir la normalización de los parámetros analíticos, pues éstos pueden persistir alterados de forma indefinida, incluso durante las fases de remisión. Los objetivos por tanto, son controlar la actividad, prevenir el daño orgánico, preservar la capacidad funcional y detectar precozmente las complicaciones derivadas de los fármacos empleados y de la propia evolución de la enfermedad (Vasoo y Hughes, 2005).

Es necesario antes de iniciar cualquier terapéutica, explicar al paciente y a su familia de forma asequible la naturaleza y el pronóstico de la enfermedad, con el fin de eliminar conceptos erróneos y conseguir una buena motivación y colaboración del paciente en el tratamiento y control posterior.

En cualquier brote, son medidas imprescindibles el reposo, guardar las horas de sueño, y evitar situaciones que produzcan fatiga física y psíquica, pero una vez superado, el paciente debe seguir con su vida cotidiana, incluso realizando ejercicio moderado. Así mismo, deben evitarse las exposiciones al sol en pacientes con fotosensibilidad, y no prescribirse fármacos con capacidad para desencadenar nuevos brotes.

Por último, hay que prestar una adecuada atención a las situaciones que puedan reactivar la enfermedad, como el embarazo, contraindicado en casos de actividad importante de la enfermedad, las infecciones, abortos o intervenciones quirúrgicas.

Para el tratamiento de las manifestaciones leves del LES que no es potencialmente letal, los fármacos más empleados son los analgésicos, los antiinflamatorios y los antipalúdicos, o bien los glucocorticoides por vía sistémica si no se consigue el adecuado control de los síntomas o signos de la enfermedad.

En situaciones de LES potencialmente letal o con grave riesgo para algún órgano, especialmente la nefritis proliferativa, se emplean glucocorticoides por vía sistémica (oral o parenteral), asociados a otros inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, micofenolato-mofetil,...). Existen dos fármacos con acción selectiva frente a los linfocitos B que están siendo estudiados para aplicarse en pacientes con manifestaciones severas de LES: rituximab, con resultados preliminares favorables en algunas manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, y epratuzumab (Chambers e Isemberg, 2005).

Por tanto, en los próximos años probablemente se consolidarán nuevas terapias como el micofenolato-mofetil, rituximab, efalizumab y el belimumab, así como la emergencia de otros tratamientos útiles y específicos. Los mayores cambios pendientes tienen que ver con mejorar la calidad de vida de los pacientes, y reducir al mínimo los riesgos cardiovasculares. (Cruz y cols., 2007).

1.8. PRONÓSTICO

Una vez más, las propias características de la enfermedad determinan el pronóstico, al igual que el diagnóstico y el tratamiento, pudiendo constituir desde un trastorno relativamente benigno, hasta seguir un curso fulminante que lleve a la muerte en pocos meses. En el pronóstico influyen numerosas variables y circunstancias

clínicas, manejo en centros especializados, sexo, raza, edad de aparición, etc. (Camerún, 1998)

La supervivencia de los pacientes ha mejorado considerablemente en los últimos años, pasando de menos del 50% de supervivencia a los cinco años del diagnóstico en la década de los cincuenta, hasta alcanzar casi el 90% en la actualidad. Esto se debe a la precocidad del diagnóstico, y a mejoría del tratamiento, con el manejo más correcto de corticoides e inmunosupresores, de las infecciones intercurrentes, así como mayor disponibilidad de diálisis y trasplantes renales. Las principales causas de morbilidad y mortalidad son las infecciones, neuropatía y las complicaciones arterioscleróticas tardías debidas a la corticoterapia (Jiménez-Alonso y López-Gómez, 1991).

Actualmente existe un acuerdo generalizado en considerar que la insuficiencia renal terminal y los procesos infecciosos son la clave del pronóstico.

Sin embargo, aunque haya aumentado considerablemente la tasa de supervivencia de la enfermedad, todavía se desconocen muchos factores que influyen en la calidad de vida de los pacientes (Cruz y cols., 2007). Uno de ellos es la fatiga, que como hemos comentado es un síntoma característico y frecuente en el LES y que la contribuyen factores complejos como la depresión, el dolor, los problemas relacionados con el sueño, la forma física, el apoyo social percibido y la actividad de la enfermedad. En este sentido, algunos estudios han demostrado la eficacia programas de ejercicio físico, en términos de mejorar la capacidad aeróbica, la calidad de vida y la depresión. (Jump y cols., 2005; Carvalho, Sato, Tebexreni y cols., 2005).

CAPÍTULO 2

**PREVALENCIA Y PATRÓN DE DETERIORO
NEUROPSICOLÓGICO EN EL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO**

Tal y como se ha comentado anteriormente, el LES puede cursar con distintas manifestaciones, entre ellas, la implicación del Sistema Nervioso. Cuando ello ocurre, emergen diferentes manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, entre ellas, las neuropsicológicas.

Las alteraciones del Sistema Nervioso y el funcionamiento neuropsicológico en el Lupus ha sido objeto de numerosos estudios, hallándose deterioros en diversas áreas entre las cuales la memoria, la atención, la fluencia verbal, la flexibilidad cognitiva y la coordinación visomotora son las más destacadas (Ad Hoc Comitee on Lupus Response, 2007, Carbotte y cols., 1986; Coín y cols., 2008; Denburg y cols., 1987; Glanz y cols., 2005; Sabadini y cols., 1999; Spangerberg y cols., 2000; Monastero y cols., Panopolis y cols., 2007).

Sin embargo, la controversia acerca de la prevalencia total de estas alteraciones, e incluso sobre qué dominios cognitivos conforman el patrón típico de deterioro en este tipo de pacientes, sigue sin resolverse. Esto puede deberse a varios factores:

- Los propios procesos patogénicos de la enfermedad, aún desconocidos, postulándose que pueden ser de diversa índole.
- Variedad de metodologías de investigación.
- Variedad de criterios de daño cognitivo y pruebas utilizadas para detectarlo.

En referencia a los últimos dos factores comentados, Spangerberg y cols.,(2000) presentan una clasificación de los estudios que se han ocupado de estudiar el deterioro neuropsicológico en pacientes LES; por un lado, estarían las investigaciones que han evaluado un amplio rango de funciones cognitivas y encuentran un deterioro cognitivo extenso (Carbotte y cols., 1986; Denburg, Carbotte y Denburg, 1987; Kutner, Busch,

Mahnoon, Racis y Proebe, 1988; Hanly y cols., 1992); la segunda categoría que proponen son los estudios que han utilizado baterías limitadas y por tanto, sólo evalúan funciones limitadas (Hay, 1992; Ferstl, Niemann, Biehl, Hinrichsen y Kirch, 1992); por último, estarían los estudios que a pesar de utilizar baterías amplias, encuentran un deterioro muy específico (Papero, Bluestein, White y Lipnick, 1990; Ginsburg y cols., 1992; Wekking, Nossent, Van Dam y Swaak, 1991). Sin embargo, estas investigaciones cuyos resultados distan bastante de los anteriores, encontrando deterioros únicamente en resolución de problemas, en atención y flexibilidad mental, utilizan muestras muy pequeñas (Papero y cols., 1990; Wekking y cols., 1991), baterías no consensuadas (Ginsburg y cols., 1992), y no utilizan grupo control. Una minoría (Skeel y Johnstone, 2000) postulan que no existe deterioro en memoria, y el deterioro que se produce se debe a la inatención, pudiendo ser la metodología que utilizan (estimación de las habilidades premórbidas del sujeto en lugar de utilizar grupo control) una explicación a este tipo de conclusiones.

Por otro lado, hay que resaltar la diversidad de pacientes que se han utilizado en las diversas investigaciones, por tanto, la comparación entre ellos resulta difícil. En concreto, en algunos estudios se ha utilizado un mayor número de sujetos con NPLES (Carbotte y cols., 1986), y por tanto, la prevalencia de daño cognitivo es también mayor (66%); sin embargo en otros en los que la proporción de pacientes con NPLES es menor (Hay, 1992), la prevalencia de deterioro cognitivo también lo es (21%); aunque el resto de alteraciones neuropsiquiátricas no causan dicho deterioro cognitivo, hoy por hoy es innegable que cuando estas están presentes, el deterioro cognitivo es mayor (Monastero y cols., 2000). Por tanto, las investigaciones más recientes tienen en cuenta este factor a la hora de incluir sus sujetos y arrojar las conclusiones. Este es el caso de

investigaciones llevadas a cabo por diversos autores, como Spangerberg y cols., (2000) que utilizando una muestra de 88 pacientes LES y 47 controles encuentra una prevalencia total de daño neuropsicológico del 69.9 %, estimación similar a la de estudios anteriores (Carbotte y cols., 1986), debido a que también incluyen un porcentaje de sujetos con NPLES similar; además no encuentran diferencias en pacientes con NPLES activo, previo y pacientes sin historia de este, postulando por tanto la presencia de un daño subclínico. Las áreas evaluadas y sus respectivas prevalencias de daño fueron: flexibilidad cognitiva (37.6%), atención (24.1%), memoria verbal (22.7 %), memoria visual (15.1 %) fluencia verbal (15.5%), coordinación visomotora (20%) y organización visoperceptual (14 %).

Posteriormente, Monastero y cols., (2001) utilizando 75 pacientes, 52 no NPLES y 23 NPLES, encontraron deterioros en habilidades visoconstructivas y memoria a largo plazo en ambos grupos, presentando además deterioros en memoria espacial a corto plazo en el grupo de NPLES. Así mismo, encontraron una prevalencia mayor de deterioro en sujetos con NPLES (52.2%) frente a pacientes no NPLES (26.9%), siendo esto una prueba más de que aquellos estudios con mayores prevalencias incluyen mayor número de sujetos NPLES que aquellos con menos número de pacientes NPLES, cuyas prevalencias son menores.

Carlomagno y cols., (2000), en una muestra de 51 sujetos, 27 NPLES y 24 no NPLES, encuentran una prevalencia total de 29.4%, distribuyéndose los sujetos dañados de la siguiente forma: 10/27 NPLES y 5/24 no NPLES, por tanto, aquí se vuelve a confirmar el hecho de que los deterioros cognitivos aparecen independientemente de la existencia de otros síndromes neuropsiquiátricos, aunque cuando estos se dan, la prevalencia es todavía mayor.

Por tanto, la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes sin clara implicación del Sistema Nervioso (no NPLES) oscila en un rango del 15-38% (Carbotte y cols., 1986; Denburg y cols., 1997; Hanly y cols., 1992; Hay, 1992; Monastero y cols., 2001), sugiriéndose una implicación cerebral significativa y subclínica. Sin embargo, estudios más recientes amplían este rango de prevalencia, situándose entre el 15 y el 80% (Borchers y cols., 2005).

La prevalencia total, si no se analizan por separado los pacientes con lupus neuropsiquiátrico, de aquellos sin este, oscila entre un 43.45%-59% (Kutsner y cols., 1988; Sabbadini y cols., 1999).

En 1999, el American Collage Of Rheumatology reúne un comité compuesto por reumatólogos, neurólogos, psiquiatras, neuropsicólogos y hematólogos, con el fin de desarrollar definiciones, informes, recomendaciones de diagnóstico y evaluación para el lupus con implicación del SN (ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE, 1999) que permitan realizar un diagnóstico más fiable y eficaz a la hora de detectar estos síntomas, sobre todo en pacientes con síntomas que pasan más desapercibidos. Así, se crearon 19 síndromes que definirían a partir de entonces el lupus neuropsiquiátrico (NPLES) (Ver tabla 1)

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE LOS 19 SÍNDROMES QUE COMPONEN EL NPLES

<p>:</p> <p>SÍNDROMES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • MENINGITIS ASÉPTICA • TRASTORNOS CEREBROVASCULARES • SÍNDROME DESMIELINIZANTE • DOLOR DE CABEZA (MIGRAÑA E HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL BENIGNA) • TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO (INCLUÍDO COREA) • MIELOPATÍA • TRASTORNOS DEL TEJIDO
--

- ESTADOS CONFUSIONALES
- TRASTORNOS DE ANSIEDAD
- TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO
- **DETERIORO COGNITIVO**
- PSICOSIS

SÍNDROMES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

- SINDROME DE GUILLAIN-BARRE
- TRASTORNOS AUTONÓMICOS
- MONONEUROPATÍA
- MIASTENIA GRAVE
- NEUROPATÍA CRANEAL
- PLEXOPATÍA
- POLINEUROPATÍA

Además de los criterios diagnósticos, se establecen las pruebas a utilizar y los criterios de daño apropiados, puesto que la diversidad de estos han provocado también la inconsistencia de las diversas investigaciones, así como la utilización de test de screening (Mini- Mental State; Neurobehavioral Cognitiva Status Examination), en sustitución de evaluaciones neuropsicológicas detalladas, dando como resultado muchos falsos positivos.

En cuanto a la evaluación neuropsicológica, se recomienda la duración aproximada de una hora, evaluando atención simple y compleja, memoria, procesamiento visual espacial, lenguaje, razonamiento/ resolución de problemas, velocidad psicomotora y funciones ejecutivas.

La batería neuropsicológica recomendada incluye el Wechler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale-Revised, California Verbal Learning Test, Verbal Fluency, Category Fluency, Trail Making A, Trail Making B y Stroop.

Con referencia a los criterios de deterioro, se establece que deben encontrarse dos o más desviaciones típicas por debajo de la media en uno de los ocho dominios neuropsicológicos evaluados, debiéndose realizar una comparación con datos normativos apropiados, con sujetos normales y controles adecuados. Así mismo, se determina una clasificación del deterioro, de forma que tres o menos dominios deteriorados caracterizarían un deterioro medio, tres o más dominios, un deterioro moderado, y cinco o más un deterioro severo. (Ver tabla 2)

TABLA 2: RECOMENDACIONES DE LA ARA PARA LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA (ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE, 1999)

FUNCIÓNES COGNITIVAS	TEST NEUROPSICOLÓGICOS	CRITERIOS DE DETERIORO
Atención simple y compleja	NART (Inteligencia premórbida)	Deterioro Cognitivo: de 2 o más desviaciones típicas por debajo de la media.
Memoria verbal y visual	Digital Symbol Substitution Test (DSST)	
Procesamiento espacial visual	Trail Making Test (TMT)	Decline cognitivo: entre 1,5 y 1,9 desviaciones típicas por debajo de la media.
Lenguaje	STROOP	
Resolución de problemas	California Verbal Learning Test (CVLT)	Deterioro focal: 1 o más medidas de un dominio deteriorado.
Velocidad psicomotora	Figure Complex TFCR	
Función ejecutiva	WAIS	Deterioro multifocal: 2 o más dominios afectados.
	Controlled Oral Association Test	
	Animal Naming	
	Finger Tapping Test	

2.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA PREVALENCIA DE DETERIORO NEUROPSIQUIÁTRICO EN EL LES

A partir de estas asunciones, diversos estudios se han dedicado a estudiar la prevalencia de dichas alteraciones neuropsiquiátricas teniendo en cuenta estos nuevos criterios, hallándose que el NPLES está en el 80% de los sujetos LES, es decir, que en torno al 80% de pacientes con LES presentan al menos uno de los síndromes citados

(Ainala, Loukkola, Peltola, Korpela e Hietaharju, 2001; Brey y cols., 2002). La razón de este incremento de prevalencia es evidente, al incluirse deterioros más leves y sutiles, como son el deterioro cognitivo, dolor de cabeza y polineuropatías, los sujetos que antes se escapaban al diagnóstico clínico, ahora son detectados.

Junto a esto, precisamente son estos nuevos síndromes incluidos, unidos a los desórdenes psiquiátricos, los más frecuentes del NPLES. De hecho, si se eliminan estos criterios en las últimas investigaciones, la prevalencia disminuye al 46%, y por tanto, es similar a estudios anteriores (Sibley, Olszynski, Decoteau, Sundaram, 1992).

Sin embargo, la nueva clasificación no está exenta de controversias. Algunos autores han cuestionado la validez de los nuevos criterios, puesto que la mayoría de sujetos cumplen al menos uno de ellos, y no se encuentran diferencias entre sujetos LES y sujetos controles. De este modo, eliminando dolores de cabeza, polineuropatía, ansiedad y depresión media, y daño cognitivo leve (menos de tres dominios deteriorados), se aumenta la especificidad del diagnóstico, por tanto, postulan que estos nuevos criterios han de revisarse (Ainala, Korpela, Metsanoja, Auvinen y cols., 2001).

Puede ser cierto que se han de tomar con cautela estos nuevos síndromes, sobre todo a la hora de diagnosticar a un paciente, pero también es cierto, que el hecho de pasarlos desapercibidos resta información del propio proceso de la enfermedad, y de la caracterización de cada uno de los pacientes. Por tanto, quizá hay que asesorarse y asegurarse con otros métodos (como también se recomienda a partir de la reunión del comité) como son las pruebas inmunológicas y de imagen cerebral, a la hora de diagnosticar la implicación del SN en un paciente. Pero el cuestionamiento de la validez de los criterios no debe desembocar en pasarlos desapercibidos, puesto que el

hecho de que están presentes y son frecuentes e incapacitantes, queda demostrado por un amplio bagaje de investigaciones, y por las propias quejas de los pacientes.

Una importante y sistemática revisión llevada a cabo por el *Ad Hoc Comitee on Lupus Response*, en el 2007 selecciona, teniendo en cuenta todo lo anterior, 25 estudios frente a 142. Los estudios excluidos fueron aquellos que no se ajustaban a los criterios consensuados. En los 25 estudios que se han considerado más relevantes, el deterioro cognitivo fue encontrado entre un 27-61% en pacientes LES, encontrándose deterioros en atención en 20 estudios, en memoria visual en 16 estudios, en memoria verbal en 15 estudios y en velocidad psicomotora en 13 estudios. No se encuentran anomalías en lenguaje, procesamiento espacial y formación de conceptos. Por otra parte, los pacientes que previamente no han sufrido de alteraciones neuropsiquiátricas presentan deterioros menos severos que los que sí han presentado. A continuación presentamos las principales conclusiones encontradas en estos 25 estudios mediante la tabla 3.

TABLA 3: RESUMEN DE LAS DISTINTAS PREVALENCIAS Y PATRÓN DE DETERIORO NEUROPSICOLÓGICO

ESTUDIOS	CRITERIOS DETERIORO	PREVALENCIA TOTAL	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NPLES	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NO NPLES	FUNCIONES AFECTADAS
Carbotte, 1986 N=86, (58% NPLES; 34% NO-NPLES) Denburg, 1987		66%			Razonamiento verbal Memoria verbal Fluencia verbal Razonamiento visoespacial Memoria visual demorada Velocidad motora
Kutner, 1988 N= 22 LES		59%			Razonamiento visoperceptual Memoria demorada verbal y visual.
Papero, 1990 N=21LES/N=11AR		43% LES 18% AR			
Denburg, 1990 N=98		55%			Razonamiento verbal Memoria verbal Fluencia verbal Razonamiento visoespacial Memoria visual demorada Velocidad motora
Hanly, 1992 N=70 NO-NPLES Hanly, 1993	Al menos tres dominios deteriorados	25% 21%			Memoria verbal y visual Atención y concentración Construcción visual Velocidad motora
Denburg, 1997 N=118		33%			Memoria verbal, flexibilidad cognitiva y velocidad psicomotora

ESTUDIOS	CRITERIOS DETERIORO	PREVALENCIA TOTAL	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NPLES	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NO NPLES	FUNCIONES AFECTADAS
Hanly, Hong, Smith y Fisk, 1999 N=51		22%			
Skeel y Jonhstone, 2000					Lenguaje, atención y velocidad de procesamiento
Spangerberg, 2000 N=88		69.9%	46.6%	53.4%	Flexibilidad cognitiva(37.6%) Atención (24.1%) Memoria verbal (22.7 %) Memoria visual (15.1 %) Fluencia verbal (15.5%) Coordinación visomotora (20%) Organización visoperceptual(14 %)
Carlomagno, 2000 N=51 (27 NPLES;24 NO-NPLES)		29.4%	37%	20%	
Monastero, 2001 N=75 (52 NO-NPLES; 23 NPLES)	Por debajo del centil 5 de la población normal. 2 o más áreas deterioradas.		52.2%	26.9%	Atención Memoria visual: 69,6% NPLES; 53,8% no NPLES Memoria verbal: 39,1 % NPLES
Ainala, 2001 N=46	2 o más DT. Deterioro medio: menos de 3 áreas Deterioro Moderado: 3-4 áreas. Deterioro severo: al menos 5 áreas	81% Leve= 54% Moderado=38 % Grave=8%			Memoria: 43% Atención, procesamiento espacial y velocidad psicomotora: 26%

ESTUDIOS	CRITERIOS DETERIORO	PREVALENCIA TOTAL	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NPLES	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NO NPLES	FUNCIONES AFECTADAS
Brey, 2002 N= 67	Deterioro medio o cuestionable: 1 DT Deterioro Moderado: 2 DT Deterioro Severo: 3DT	79% deterioro (43% medio; 30% moderado; 6% severo)			Atención: 52% Velocidad psicomot: 66% Memoria verbal: 64% Memoria visual: 52%
Loukkola, 2003					Memoria, velocidad psicomotora y atención
Kozora, Ellison y West, 2004 N=53 (31 NPLES)	2 de 8 dominios deteriorados 1 DT	48 %			Atención, fluencia verbal y velocidad psicomotora Memoria visual:40% Función motora, velocidad visoespacial y memoria verbal: 20%
Mikdashi y Handwerger, 2004 N=130		27,3%			
Glanz, 2005 N=50	Percentil 25	50%			Memoria verbal y atención
Lapteva, 2006		58% Leve=43% Moderado=31 % Grave=26%			

ESTUDIOS	CRITERIOS DETERIORO	PREVALENCIA TOTAL	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NPLES	PREVALENCIA DETERIORO COGNITIVO NO NPLES	FUNCIONES AFECTADAS
Panopalis, 2007 N=741					Memoria verbal Deterioro medio: 27% Deterior grave: 12%
Tomietto y cols., 2007	Leve: 1 función y 1 dominio deteriorado Moderado/severo: ≤ 3 funciones y ≤ 2 dominios	Leve: 59,6 Moderado/Severo: 40,4			Memoria: 50% Atención : 42, 3% Función ejecutiva: 26.9%

2.2. CONCLUSIÓN

Resumiendo, las alteraciones cognitivas principales que podemos observar en el paciente con LES son:

- Atención compleja
- Memoria y aprendizaje tanto verbal como visual (predomina el problema para la recuperación de nueva información).
- Procesamiento visuoespacial
- Velocidad Psicomotora
- Fluencia Verbal

En cuanto a la posible progresión del deterioro neuropsicológico, existen muy pocos estudios que hayan optado por un diseño longitudinal a largo plazo que permita arrojar conclusiones contundentes a este respecto. De los estudios de seguimiento más destacados publicados hasta la actualidad, solo dos estudios realizados recientemente (Carlomagno, 2000; Waterloo, Omdal, Husby y Mellgren, 2002) llevan a cabo un seguimiento neuropsicológico de 5 años de media. Ninguno de los dos estudios detecta claramente una evolución del deterioro cognitivo inicial.

Los criterios de deterioro han sido variados, pero en general, las investigaciones más relevantes consideran que el deterioro medio lo caracterizaría menos de 3 áreas deterioradas, y el moderado, 3 o más áreas, considerando una puntuación por debajo de dos desviaciones típicas de la media.

A la vista de las extensas investigaciones que se han venido desarrollando a lo largo de estos últimos años, y al reconocimiento que el propio comité le ha concedido al considerar el deterioro neuropsicológico como un síntoma más de implicación del SN

en el LES, debemos resaltar la importancia de la evaluación neuropsicológica como un instrumento clave en el manejo y comprensión de una enfermedad compleja como es el LES. Así, los test neuropsicológicos se han mostrado sensibles a la presencia de deterioro cognitivo incluso en ausencia de otros síntomas neurológicos o psiquiátricos. De esta manera, nos proveen de datos objetivos, comprensivos y no invasivos del funcionamiento cerebral de los pacientes, proporcionando información tanto cualitativa, como cuantitativa y basando su interpretación en datos normativos. Por tanto, el deterioro cognitivo tiene una entidad propia que en principio, no debe atribuirse al estrés emocional, uso de corticoesteroides o a la actividad de la enfermedad únicamente, sino que debe ser considerado como un índice de implicación del SN, y servir como marcadores tempranos de implicación del SN en pacientes que nunca han manifestado sintomatología cerebral (Denburg y Denburg, 2003).

En la actualidad las investigaciones recientes han dado un salto cualitativo y han pasado de ocuparse de cuestiones como la prevalencia y el patrón de deterioro, a estudiar otros aspectos no menos importantes. Por una parte, se han ocupado de estudiar los factores asociados con la severidad del deterioro cognitivo, habiéndose detectado la hipertensión, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, el daño acumulado y las lesiones detectadas con resonancia magnética como principales factores que afectan la severidad del daño (Tomietto y cols., 2007). Por otro lado, se han realizado estudios con el objetivo de investigar el efecto que pueden producir las alteraciones cognitivas en el funcionamiento diario de los pacientes, en concreto en la ocupación laboral. Se pone de manifiesto que los pacientes con deterioros más graves en memoria, presentan una prevalencia más alta de desempleo (Panolis y cols., 2007). Esto constituye una prueba más de las importantes consecuencias que pueden generar en la

calidad de vida de estos pacientes el deterioro neuropsicológico, y por tanto, los beneficios que se generarían de su consideración en la evaluación, diagnóstico e intervención.

CAPÍTULO 3

LA UTILIZACIÓN DE TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Como hemos comentado anteriormente, la implicación del sistema nervioso en el LES oscila entre un 14-90 %, y por supuesto, dichas alteraciones se corresponden con hallazgos en técnicas de neuroimagen, que arrojan una prevalencia de deterioro cerebral del 25-50% en pacientes sin NPLES, y aumenta del 15-78% en pacientes con NPLES (Tomietto y cols., 2007).

También se ha comentado en capítulos anteriores que los mecanismos causales de esta alteración cerebral todavía permanecen irresolubles, planteándose como posibles explicaciones, complejos inmunes vasculares y perivasculares, interacciones directas entre anticuerpos y antígenos en la membrana de las células, producción local de citoquinas y autorreactividad mediada por la inducción de células, vasculopatía y trombosis mediada por anticuerpos (Sanna y cols., 2000).

Los daños cognitivos hallados en pacientes LES sin otros síntomas neuropsiquiátricos se han atribuido típicamente a disfunción subcortical más que a cortical (Lerits, Brandt, Minor, Reis-Jensen y Petri, 2002). Aunque los resultados acerca del perfil de déficits típico no está claro todavía, los daños en atención simple, habilidades visoespaciales y memoria (Denburg y cols., 1987, 1997; Kozora, Thompson, West y Kotzin, 1996; Ginsburg y cols., 1992) revelan o hacen sospechar de dicho tipo de daño, siendo una hipótesis mantenida por diversos autores.

Mientras que los síndromes corticales (Alzheimer, infartos cerebrales...) producen típicamente afasia, déficits visoconstructivos y amnesia, los signos subcorticales incluyen disartria, bradicinesia y déficits de memoria y atención. Además en el inicio del curso de demencias corticales no se incluye ni procesamiento cognitivo

enlentecido, ni problemas de control mental, síntomas que sin embargo, si son típicos de estadios tempranos de déficits subcorticales (Cummings y Winblad, 2007).

Por otra parte, los hallazgos mediante técnicas de neuroimagen apoyan dicha hipótesis, encontrándose lesiones en sustancia blanca en pacientes no NPLES, hallándose infartos, hemorragias, y atrofia cerebral generalizada (Chinn y cols., 1997), así como hiperintensidad en dicha sustancia blanca y aumento de los ventrículos (Kozora y cols., 1996; Emmi y cols., 1993), además de no encontrar diferencias en localización y en el número de pacientes afectados entre pacientes con clara implicación del SN y sin ella, sugiriéndose que los daños cognitivos resulten quizá de anomalías vasculares en la sustancia blanca (González-Crespo y cols., 1995). Aunque la correspondencia entre este tipo de resultados, la mayoría llevados a cabo con Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y los hallazgos neuropsicológicos es débil, se postula que quizá esto es debido a que dicho instrumento da medidas generales de atrofia cerebral, más que de regiones particulares corticales o subcorticales.

Otra evidencia a favor es un estudio en el cual se utiliza el Minimal Mental State como herramienta discriminante de demencias corticales o subcorticales, tal como ya demostró Brandt y cols., (1998). La clasificación de pacientes LES mediante este instrumento situó al 81% dentro del grupo de perfil subcortical, mientras que el 18.8% fueron clasificados como corticales, actuando peor en tareas que requieren atención, memoria de trabajo y entrenamiento mental, procesos que tienen que ver con los ganglios basales y el córtex prefrontal fundamentalmente (Lerits y cols., 2002).

Por último, un estudio de caso llevado a cabo por Fukui, Kawamura, Hasegawa, Dato y Kaga, (2000), revela daños cognitivos multifocales en una paciente LES con Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP), parecidos a una demencia sin evidencias de

infarto múltiple, es decir, la paciente parecía presentar otra forma de demencia progresiva asociada a LES y SAFP que difiere de otros tipos de demencia descritos. Los hallazgos con RMN revelaron una atrofia cerebral general y progresiva, así como cambios en sustancia blanca más prominente en zonas parietales, no encontrándose infarto cortical, por tanto se trata de una demencia diferente a la multi-infarto.

Por tanto, las evidencias tanto neuropsicológicas, como los datos arrojados mediante imagen cerebral, apoyan la hipótesis de un daño subcortical más que cortical, habiéndose asociado tanto el LES como el SAFP a vasculopatía de pequeños vasos y micro-infartos extendidos, especialmente en las regiones parietotemporales.

Por otra parte, algunos estudios han encontrado importantes correlaciones entre la severidad del deterioro cognitivo, número de lesiones cerebrales y daños específicos en zonas muy concretas, en relación con deterioros en memoria fundamentalmente (Tomietto y cols., 2007). En este sentido un estudio de Appenzeller, Pike y Clarke, (2006) observaron una reducción progresiva del volumen hipocampal derecho e izquierdo de pacientes LES con deterioro cognitivo, con mayor número de manifestaciones del sistema nervioso central y mayores dosis de corticoesteroides.

Las técnicas de neuroimagen que se han utilizado con más frecuencia en las investigaciones de pacientes LES son principalmente la RMN y la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único de la perfusión cerebral regional (SPECT). La primera ha sido bastante desacreditada por algunos estudios, pero tal y como veremos a continuación, los datos aportados gracias a ella no deben pasar desapercibidos. Los hallazgos encontrados con las diferentes técnicas han sido los siguientes:

En cuanto a la Tomografía Axial Computerizada (TAC), una revisión reciente de Govoni, Castellino, Padovan, Borrelli y Trotta, (2004) proporciona una visión de los avances recientes y las perspectivas de futuro en técnicas de neuroimagen en el LES, concluyendo que ninguna técnica es definitiva. Concluyen que el TAC una técnica muy difusa y con baja sensibilidad, aunque puede ser útil para identificar cambios anatómicos en el 29-59% de pacientes NPLES (pudiendo detectar hemorragias, atrofia cerebral, calcificaciones cerebrales e infartos), siendo insensible a presentaciones no focales u otras (desmielinización, lesiones vasculíticas...), que otras técnicas, como la RMN.

En cuanto a los hallazgos con **RMN**, muchos son los estudios y las conclusiones que se han derivado de ellos; un estudio de Baum, Hopo, Nehrig, Stöver y Chörner, (1993) encuentra una prevalencia total del 76% de daño mediante esta técnica, siendo prevalentes las lesiones no periventriculares en sustancia blanca frontal y la adyacente a los ventrículos, así como atrofia cortical. Además se encuentran más lesiones en pacientes con clínica de NPLES que en aquellos sin evidencia de dicha clínica; sin embargo, no existe correlación entre signos neuropsiquiátricos y hallazgos en RMN, por lo que no se considera una técnica muy eficaz para diagnosticar implicación del SN.

Además, existen diversos estudios de caso que abordan esta temática. Por un lado, un estudio de caso de una paciente con NPLES, concretamente con psicosis, alteraciones en memoria y desorientación, muestra lesiones en el parietal y temporal, así como en la sustancia blanca adyacente al putamen. Sin embargo, no hay evidencias de infartos, hemorragias mayores o vasculitis intracraneal de pequeñas arterias (Kashilara, Fukase, Kohira y Abe, 1999).

Por otro lado, otro estudio de caso muestra una disminución del tamaño y atrofia del hipocampo en un paciente con grandes deterioros en memoria anterógrada, aunque este es un caso atípico en LES, siendo el primero que evidenciaba un daño tan severo y con evidencia radiológica de lesión del lóbulo temporal medial (Kirk, Dertesz y Polk, 1991).

En general, los datos arrojados por este tipo de técnica apoyan la hipótesis de lesiones subcorticales en sustancia blanca y zonas periventriculares, aunque también se da un pequeño porcentaje de atrofia cortical (10% aproximadamente). Sin embargo, las carencias de dicha técnica, así como la existencia de estudios que han demostrado la utilidad de otras más eficaces en la detección de implicación del SN en pacientes LES ha hecho que en ocasiones haya sido criticada; no obstante, investigaciones recientes demuestran su utilidad en el diagnóstico de alteraciones cerebrales en este tipo de pacientes. Un estudio de Tomietto y cols., (2003) comparan los resultados de evaluar el deterioro cerebral de pacientes LES con técnicas neuropsicológicas, RMN y SPECT. A pesar de considerar que hay que tomar con cautela los resultados de la RMN, en el sentido de no arroja deterioros en pacientes con clara implicación del SN, esto no debe excluir el considerarla como una herramienta de elección en la valoración del SN, demostrando que se observan alteraciones en el 48% de los pacientes, presentándose en forma de atrofia, especialmente en lóbulos frontales, occipitales y temporales y lesiones isquémicas múltiples e individuales. Además muestran una correspondencia del 71% de los resultados de la RMN y los resultados de la evaluación neuropsicológica, demostrando por tanto, ser una herramienta útil para localizar daño cerebral estructural en el LES.

Otro estudio reciente de estos mismos autores (Tomietto y cols., 2007) se ocupan también de esta cuestión, pero en esta ocasión la intención es determinar si los hallazgos en RMN pueden ser predictores de la severidad del deterioro cognitivo. Encuentran que el 63% de pacientes muestran anomalías en RMN, y éstas se asocian con títulos positivos de anticuerpos antifosfolípidos, hipertensión, severidad del deterioro neuropsicológico y número de funciones deterioradas. Las lesiones encontradas fueron macro-isquémicas, localizadas en zonas subcorticales y en sustancia blanca de los lóbulos frontales y parietales. Por tanto concluyen que la disfunción cognitiva, concretamente el daño estructural consistente en lesiones micro-isquémicas de sustancia blanca sí puede ser detectado por esta técnica, y puede a su vez ser en parte responsable del deterioro cognitivo de estos pacientes, pudiendo deberse el resto a lesiones inflamatorias que sí se escaparían de la detección de este tipo de técnica de imagen cerebral.

Como conclusión, la revisión de Govoni y cols. (2004) citada anteriormente la consideran como la técnica morfológica y anatómica de referencia en el diagnóstico de la implicación cerebral en el LES. Como hemos comentado anteriormente, la frecuencia de anomalías oscila entre 25-50%, aumentando esta frecuencia con la edad, severidad del LES, la afectación previa neurológica y pacientes que tienen asociado SAF. Los daños típicamente hallados con esta técnica son lesiones focales subcorticales en sustancia blanca (15-60%), atrofia cortical, cambios periventriculares, dilatación ventricular e infartos mayores. Es una buena técnica para detectar por tanto, daños neurológicos focales, disfunción cognitiva crónica y SAF, y aunque no es fundamental para diagnosticar el NPLES, puede cuantificar el daño y el tipo de éste (atrofia, isquémico o inflamatorio).

Otra técnica de referencia para evaluar la implicación cerebral en el LES ha sido el **SPECT**. Algunas son también las investigaciones que se han ocupado de demostrar la utilidad de esta técnica, como el estudio de Kodama y cols., (1995), que con el fin de determinar la utilidad de diversos procedimientos para detectar anomalías del cerebro en pacientes con lupus cerebral, realizaron un estudio en el que compararon la utilización del TAC, la evaluación serológica, SPECT y el juicio clínico de expertos en neurología. Los resultados que obtuvieron fueron que el 75% de pacientes presentaron hipoperfusión cerebral, y que 67% de pacientes sin criterios de actividad también presentan un SPECT anormal, hipotetizando que la causa de todo ello era trombosis mediada por anticuerpos, ya que el 72% de pacientes poseían niveles elevados de anticuerpos (anticardiolipinas), relacionándose esto con trombosis y daño del SN. Lo más importante de este estudio son las conclusiones que de él se derivan; la primera es que puesto que en la autopsia de pacientes con LES se encuentran daños vasculares, el SPECT puede ser una técnica no invasiva, segura y práctica que garantiza la determinación de dichos daños. Por otra parte, es un hecho el que el 75% de pacientes, utilizando criterios cuantitativos de determinación de daño, y el 85% si los criterios utilizados son cualitativos, dan muestra de implicación del SN mediante SPECT; sin embargo, el criterio clínico consideró sólo al 40%.

La RMN se ha utilizado para identificar lesiones focales con graves manifestaciones neuropsicológicas (epilepsia..). Sin embargo, el SPECT se usa para evaluar a pacientes con medianas manifestaciones cognitivas, ya que se ha visto que es más sensible que la RMN para este tipo de pacientes (Kao y cols., 1999). Además el diagnóstico precoz puede proteger a pacientes con manifestaciones leves y ausencia de hallazgos en RMN.

Por tanto, los resultados son bastante consistentes, en el sentido que se demuestra una mayor sensibilidad en detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral, más que cambios en la estructura anatómica, por lo que parece obvia la idoneidad de utilizar técnicas funcionales que permitan detectar y no pasar desapercibidos a pacientes con implicación cerebral sutil e incluso nula desde el punto de vista de otras perspectivas diagnósticas.

La incorporación del SPECT al estudio del LES es una aportación reciente. Su eficacia está probada a la hora de detectar ataques isquémicos, epilepsia, demencia multiinfarto, metástasis e intoxicación por cocaína. En particular, incluso en la ausencia de alteraciones con RMN o TAC, el SPECT identifica anormalidades cerebrales a nivel funcional antes de la ocurrencia de daños estructurales. Por otra parte Sabbadini y cols., (1999) mostraron que el SPECT fue patológico en el 74% de los pacientes, mientras que la RMN fue anormal sólo en el 55%.

En este sentido, otro estudio compara los resultados obtenidos con SPECT, TAC y otras variables (Nossent, Hovestadt, Schönfeld y Swaak, 1991), encontrando que el 75% de pacientes presentan anormalidades, y de estos, el 88% corresponde a sujetos con lupus con datos de actividad del SN, y el 67% sin evidencia de dicha actividad. Además, no encuentran correlación en los hallazgos del SPECT, TAC y análisis serológicos. Concluyen que el SPECT, al igual que los test neuropsicológicos constituye una herramienta eficaz, segura y no invasiva, capaz por su alta sensibilidad de detectar implicación del SN incluso cuando el criterio clínico lo pasa desapercibido.

Por otra parte, el SPECT también ha demostrado ser útil (Chia-Hung Kao, 1999) en la detección de anormalidades cerebrales en pacientes con SAFL con leves manifestaciones neuropsiquiátricas e incluso RMN normal, siendo las áreas más

afectadas las parietales y los ganglios basales. Además existe una correlación entre títulos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y los hallazgos en el SPECT y en RMN (Menon y cols., 1999).

Como hemos comentado en diversas ocasiones, las manifestaciones del SN se ven reflejadas en las técnicas de neuroimagen, ocurriendo en mayor medida en pacientes con NPLES. Sin embargo, como también hemos comentado anteriormente, pacientes sin NPLES evidente puede tener deterioro cerebral que debería poder detectarse. En este sentido, un estudio de Sanna y cols., (2000), muestran que existen anomalías en pacientes sin manifestaciones NPLES captadas por el SPECT. De hecho, el 65% de pacientes muestran lesiones, y de ellas el 32% son isquémicas, el 30% en zonas periventriculares y subcorticales y el 11% son corticales. Otro estudio también encuentra deterioros en pacientes no NPLES mediante SPECT, hallando el 26% de pacientes con daños, y no correlacionando éstos con rasgos neurológicos, psiquiátricos o cognitivos de los pacientes, por tanto, permanecen imperceptibles desde el punto de vista clínico (Sabbadini y cols., 1999).

Por tanto, la controversia entre qué técnica de neuroimagen es más apropiada ha seguido presente. Por ello, algunos estudios se han encargado de comparar ambas técnicas con el fin de determinar cuál sería la recomendable para incluir en el diagnóstico del NPLES. En este sentido, Oku y cols., (2003) realizaron un estudio en el que encontraron un 43% de pacientes con deterioro utilizando la RMN, principalmente atrofias, y un 71% de pacientes con deterioro en SPECT, fundamentalmente hipoperfusiones focales y difusas. Estos autores concluyeron que ambas técnicas han sido útiles para diagnosticar el NPLES, pero que la RMN es mejor para evaluar lesiones anatómicas, y el SPECT es más sensible para detectar hasta el 90% de pacientes con

NPLES, sin embargo, no lo es para detectar isquemias, epilepsia y otras condiciones neurológicas.

A la vista de estos resultados, la importancia de incluir el SPECT dentro del protocolo de evaluación de pacientes LES queda más que justificada, en primer lugar por ser una herramienta no invasiva, segura y eficaz en la detección de la implicación del SN de estos pacientes, hecho que pasa desapercibido en bastantes ocasiones desde otras perspectivas diagnósticas. Por otra parte, la elevada prevalencia de daño encontrado en los diversos estudios hace sospechar de una implicación bastante mayor a la considerada anteriormente, por lo que la búsqueda e investigación de otras herramientas quizás más sensibles debe considerarse prioritaria para un tratamiento y evaluación integral.

Por su parte, la citada revisión de Govoni y cols. (2004) consideran el SPECT mejor técnica mejor que la RMN, ya que su coste es menor y también la radiación que emite. Se muestra útil para detectar el daño multifocal en pequeñas zonas, sobre todo, la zona irrigada por la arteria cerebral media: lóbulos parietales (65-80% de deterioro); lóbulos frontales (55-65% de deterioro); lóbulos temporales (46-57% de deterioro); por último, ganglios de la base (12-30% de deterioro). Además destacan la alta sensibilidad para detectar pacientes con NPLES (86-100%), pacientes con deterioros menores (migrañas, deterioro cognitivo) (33-85%), y pacientes sin NPLES (10-50%). Es la técnica con mayor correlación con los hallazgos clínicos.

Aunque las técnicas por elección han sido las comentadas anteriormente, también existen algunos estudios que han arrojado datos importantes con respecto a otros instrumentos, como el de Bosma y cols. (2002), que hacen énfasis en la importancia de la elección de la técnica de imagen cerebral a utilizar, ya que aseguraron

que la RMN no es capaz de detectar daños en pacientes NPLES, afirmando que la **MTI** (*del inglés Magnetization Transfer Imagin*) es más sensible. Además, encuentran asociación entre daño cerebral global, funcionamiento neurológico y funcionamiento psiquiátrico, pero sobre todo, una fuerte asociación entre daño cognitivo y medidas de daño estructural cerebral.

En cuanto a la **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**, también existen estudios que demuestran su mayor sensibilidad respecto a la RMN y CT (Stoppe y cols., 1990); sin embargo, su valor para diagnosticar pacientes NPLES es limitado.

Quizá el estudio más importante con PET es el realizado por Carbotte y cols., (1992), puesto que comparan, con el fin de demostrar la utilidad diagnóstica de la evaluación neuropsicológica como herramienta de detección de implicación de SN, los resultados obtenidos mediante esta y los obtenidos con PET. Las zonas alteradas fueron el lóbulo parietal izquierdo y derecho, sobre todo el derecho, coincidiendo con la alteración de funciones visoespaciales y flexibilidad cognitiva; lóbulo temporal y parietal derechos, coincidiendo con deterioros visoespaciales y de memoria, e implicación subcortical, coincidiendo en deterioros en productividad verbal y visual, razonamiento visoespacial, memoria, flexibilidad cognitiva y velocidad psicomotora.

Govoni y cols. (2004), destacan una vez más, que esta técnica detecta hipometabolismo en zonas parietooccipitales, pero es una técnica con demasiados inconvenientes que hacen difícil su utilización en contextos clínicos, como son el alto coste y radiación, y la necesidad de complementarla con técnicas anatómicas, como el TAC y la RMN.

En cuanto a las nuevas técnicas de MRN, destaca la **Resonancia Magnética Espectroscópica (MRS)**, que evalúa variables químicas indicadoras de la integridad

neuronal (por ejemplo, la disminución del ácido naftalenacético (NAA), se relaciona con derrames, esclerosis, disfunción cognitiva, esquizofrenia...). Existe correlación entre una disminución de NAA y anticuerpos antifosfolípidos, sugiriéndose una fisiopatología de microinfartos por daños microtrombóticos no evidentes con la MRN, así como otras causas como efectos citotóxicos en anticuerpos antineuronales, citoquinas o pequeñas moléculas neurocitotóxicas, atrofia cerebral, y daños inflamatorios. Por tanto, esta técnica se muestra útil para detectar y medir daño cerebral no evidente para otras técnicas, así como para determinar si el deterioro cognitivo tiene una base orgánica.

Por tanto, y tal y como se ha comentado anteriormente, estamos todavía lejos de establecer una técnica como definitiva en el diagnóstico de la implicación cerebral en el LES. Las técnicas anatómicas y morfológicas son útiles para detectar y cuantificar daños estructurales, y las funcionales e incluso la evaluación neuropsicológica se han mostrado útiles para detectar deterioros que las primeras no pueden detectar, como son los deterioros difusos. Sin embargo, y teniendo en cuenta las limitaciones sobretodo en el ámbito clínico para utilizar varias técnicas de neuroimagen, lo más adecuado parece ser utilizar una técnica de bajo coste y bajos niveles de radiación, pero con alta sensibilidad para detectar la implicación cerebral en este tipo de pacientes. Además, teniendo en cuenta los deterioros característicos de la enfermedad (fundamentalmente difusos), la técnica de elección podría ser el SPECT.

CAPÍTULO 4

POSIBLES MECANISMOS CAUSALES DE LAS ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La patogénesis del lupus neuropsiquiátrico, y en concreto, del deterioro neuropsicológico es una cuestión todavía no resuelta y heterogénea, puesto que muchos son los mecanismos propuestos como subyacentes a este tipo de síndromes. Sin embargo, muchas son ya las investigaciones que tratan de aumentar el conocimiento de este tema, con el fin de realizar un diagnóstico y una intervención más precoz y efectiva.

Una revisión sobre el tema (Jennekens y Kater, 2002), nos muestra que las posibles causas del NPLES, principalmente del deterioro cognitivo, se han descrito vasculares, hormonales y la presencia de diversos anticuerpos. Estudios post-mortem han puesto de manifiesto la existencia de microinfartos y vasculopatías no inflamatorias, alterando estas condiciones vasculares la fisiología de la barrera hematoencefálica, que permite paso a los anticuerpos antinucleares (Sanna y cols., 2000).

Los mecanismos que se sugieren son inmunocomplejos vasculares y perivasculares, interacciones directas entre anticuerpos y antígenos en la membrana de las células, producciones locales de citoquinas y autorreactividad, y vasculopatía y trombosis mediada por antifosfolípidos.

Junto a estas, se han postulado otros mecanismos cuyo sustento no está tan consensuado como los primeros, como puede ser la fatiga como síntoma típico de la enfermedad. Aunque está claro que la fatiga puede perturbar la ejecución neuropsicológica, no es probable que sea la causa, puesto que en otros trastornos que cursan con fatiga crónica, como la fibromialgia y la propia enfermedad de fatiga crónica

el deterioro cognitivo no se hace patente (Tiersky , Johnson, Lange, Natelson y Peluca, 1997). Otro mecanismo sujeto a controversia ha sido la depresión, y los trastornos psiquiátricos en general, aunque esta cuestión actualmente está descartada, quedando asumido que puede acentuar los déficits neuropsicológicos, pero no puede ser causante “per se” (Glanz y cols., 1997; Monastero y cols., 2001). La duración de la enfermedad, gravedad y el uso de corticoides tampoco son factores mayores asociados (Denburg y cols., 1987; Ginsburg y cols., 1992; Hanly y cols. 1999; Wekking y cols. 1991).

Es evidente que todos los factores causales que se postulan subyacentes al NPLES están relacionados entre sí por medio de complejos mecanismos que hace necesario tenerlos en cuenta y analizarlos por separado con el fin de una mejor comprensión. Los anticuerpos serán considerados en un apartado diferente, puesto que las investigaciones que se han ocupado de ellos en los últimos tiempos han sido numerosas.

La consideración a partir de los trabajos más importantes, apunta como factor causal la isquemia debida a la oclusión de pequeños vasos (arterias o venas), jugando los anticuerpos antifosfolípidos y la arterioesclerosis precoz un papel importante en todo esto, aunque esta hipótesis dista de ser definitiva.

Esta isquemia puede producir daños reversibles e irreversibles, estando causada por diferentes factores a la vez, como los anticuerpos antifosfolípidos, presentes en pacientes lúpicos en un 20-25%, (Horbachc, Van Oort, Donders, Derksen, de Groot, 1996), la arterioesclerosis precoz, provocada por procesos inflamatorios e inmunológicos, enfermedad renal y tratamiento corticoideo y angiopatías de pequeños vasos, tal como se ha visto en estudios post-mortem (Hughson, McCarty, Sholer y Brumback, 1993) y en estudios de RMN (Sibbitt, Sibbitt y Brooks, 1999). Por otra

parte, la vasculopatía de pequeños vasos cerebrales sugiere ser la base de deterioro cognitivo en pacientes LES sin otras manifestaciones neuropsiquiátricas (Hanly y cols., 1992).

Otras posibles causas de isquemia pueden ser la trombosis (Cashuapoma, Mitsias y Levine, 1997), embolias y vasculitis.

En cuanto a las hemorragias, estas son menos frecuentes, aunque ha aumentado la incidencia en LES de distintos tipos intracraneales (intraespinales; subaracnoidea, subdural y epidural) (Jennekens y cols. 2002), y pueden ser debidas a hipertensión, hipercolesterolemia, medicación corticoesteroides prolongada y cambios inducidos por el LES (Borba, Bonfá, Vinagre, Ramires y Maranhão, 2000).

Los daños en la sustancia blanca se caracterizan por la presencia de pequeños puntos consecuencia de microinfartos y angiopatías de pequeños vasos, placas de desmielinización en cerebro y neuropatía óptica, mielitis transversa y leucoencefalopatía. Por tanto, los daños en dicha sustancia son bastante heterogéneos.

Otro mecanismo patogénico que se apunta es la disfunción hormonal por anticuerpos, habiéndose sugerido causantes de una inadecuada secreción de la hormona antidiurética (SIADH) (Mirsattari y cols., 1998), entre otro tipo de efectos. Aunque esta es una hipótesis muy atractiva, la evidencia que la sustenta es todavía insuficiente. Así mismo, factores hormonales también se han relacionado con deterioros cognitivos, como la interleukina 6 (IL-6) (Campbell, Stalder, Akwa, Pagenstecher y Asensio, 1998). En humanos, las consecuencias neurotóxicas del tratamiento del melanoma con Interferon- γ (IFN- γ), da la posibilidad de examinar los efectos de las citocinas en cerebros humanos. En general, la disfunción neurológica asociada a la IFN- γ es leve con ausencia de síntomas psiquiátricos y daño neuropsicológico, pero parecida a sujetos

con enfermedades infecciosas, con daños en memoria cotidiana y funciones atencionales, y concretamente la IL-2 provoca daños en Working Memory espacial (Da Costa, Santos, Pimentel y Novis, 1999).

Así el deterioro cognitivo, y en concreto, la memoria, se han relacionado con la IL-2, IL-6, y también en parte con la INF- γ (Cardinali, Cutrera, Esquifino, 2000), en pacientes tratados de melanoma, VIH, Parkinson y Alzheimer. En concreto y en sujetos LES, se ha relacionado la IL-6 y la DHEA-S (Dehidroepiandrosterona sulfato) con medidas de atención y aprendizaje (Kozora, Laudenslager, Lemieux y West, 2001).

La respuesta inflamatoria activa una variedad de células inmunes (macrófagos y neutrófilos) que contribuyen a dañar el tejido. Este proceso inflamatorio dispara una respuesta general sistémica, siendo esta mediada por la acción de las citokinas proinflamatorias; la IL-6 es una de las muchas citokinas producidas por macrófagos y es un crítico disparador de esa fase de respuesta aguda. Las citokinas pueden afectar órganos distantes incluido el SNC; pueden alterar el crecimiento y la diferenciación, modular la actividad neuronal y neuroendocrina, y producir efectos somnogénicos, termogénicos, anoréxicos y comportamentales (De Souza, 1993). Así mismo, las citokinas proinflamatorias están aumentadas en LES y Artritis Reumatoide (AR) (Singh, 1992).

Con respecto al funcionamiento hormonal, en concreto la producción de andrógenos adrenales está disregulada en LES y AR, estando la DHEA y la DHEA-S disminuídas (Kozora y cols., 2001). Esta disregulación tiene importantes interacciones con el SN, ya que niveles bajos de estas se relacionan con problemas de memoria en Alzheimer y en demencia multiinfarto (Leblhuber y cols., 1993).

En el LES, se encuentra una asociación entre bajas puntuaciones en atención y disminución o aumento de DHEA-S (Kozora y cols. 2001), pero aunque los metabolitos de DHEA son críticos en la regulación inmunológica, el último mediador de esas dificultades cognitivas no está claro todavía.

En cuanto a la IL-6, también existe una relación con el aprendizaje y la memoria (Kozora y cols., 2001), aunque se postula una relación cuadrática, es decir, mientras niveles moderados facilitan el aprendizaje, niveles elevados y disminuídos lo dificultan.

Por último, no podemos dejar de considerar los posibles efectos del estrés como otra posible causa de dichas alteraciones, con lo que dedicaremos también un apartado a esta cuestión, debido a la relevancia que está tomando en los últimos tiempos.

En resumen, la etiología del NPLES dista de poder ser explicada por un simple factor; muchos son los mecanismos subyacentes, que a su vez interactúan entre sí, y por tanto, su comprensión y su descubrimiento es hoy por hoy un aspecto todavía complejo.

4.1. EFECTO DEL ESTRÉS

Los desórdenes psicosociales ocurren frecuentemente en el LES aproximadamente en un 40% de los casos, siendo los más comunes la depresión y la ansiedad, así como el estrés (Seawell y Danoff-Burg, 2004; Stojanowich, 2007; Monaghan, 2007), que está presente en la mayoría de los pacientes, sobre todo en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, relacionándose también incluso con su calidad de vida (Seawell y Danoff-Buff, 2004; Abu- Shakra y cols., 2006).

Dichos trastornos pueden deberse, tanto al propio proceso de adaptación a la enfermedad (Seguí y cols., 2000), a la implicación cerebral y/o a la ingesta de determinados fármacos esteroides, como la prednisona. De hecho, en el LES existe un

50% de probabilidad de desarrollar estrés por distintas razones: implicación del SN, tratamiento farmacológico y la propia aceptación de la enfermedad crónica (Kozora y cols., 2005). Estos autores han concluido que los pensamientos ansiosos, así como la incertidumbre de su evolución, se relacionan con depresión y dolor, y a la inversa, un aumento de estilos de afrontamiento positivos y una mayor habilidad de resolución de problemas, se han relacionado con disminución de la depresión. Por tanto, se han sugerido tratamientos cognitivo conductuales, con énfasis en la resolución de problemas y en minimizar las respuestas emocionales de estrés (Navarrete, 2006).

Refiriéndonos, por tanto, en concreto al estrés, los resultados sobre los posibles efectos de este sobre una enfermedad como el LES han sido variados (Peralta y Pérez, 2007); por un lado, se ha encontrado relación entre los síntomas del LES, con el haber sufrido eventos vitales estresantes mayores (Da costa y cols., 1999), mientras que otros han encontrado que son los estresores menores, aquellos que tienen que ver con los acontecimientos vitales diarios, los que causan un aumento de los síntomas (físicos y psicológicos) en el LES (Pawlak y cols., 2003; Schubert y cols., 2002). En este sentido, una investigación reciente ha demostrado que un alto porcentaje de pacientes lúpicos (74.1%) perciben un empeoramiento de su sintomatología clínica por el efecto del estrés cotidiano. De este 74.1%, el 53.4% empeoraban el mismo día en que sufrían un incremento en la cantidad de estrés cotidiano percibido y el 20.7% restante empeoraban además del mismo día, el día siguiente de experimentar dicho incremento. Además se comprobó que los pacientes que empeoraban presentaban mayor actividad lúpica, evaluada por los niveles de complemento C3, C4 y anticuerpos anti-DNA, por lo que el estrés cotidiano, pero no los acontecimientos vitales estresantes, empeora la sintomatología clínica percibida por los enfermos de lupus, prolongándose a veces este

empeoramiento durante dos días y asociándose con una mayor actividad lúpica. (Peralta-Ramírez y cols., 2004).

Por otro lado, y dadas las implicaciones psicológicas del lupus, algunas investigaciones que han intentado demostrar los importantes beneficios de la terapia psicológica en la mejoría de los síntomas, físicos y psicológicos en el LES (Maisiak Maisiak, Austin, West y Heck, 1996; Haupt y cols., 2005), aunque todavía los estudios carecen de muestras amplias, de seguimientos longitudinales y de otras deficiencias metodológicas. Sin embargo, son de destacar estudios como los de Goodman y cols. (2005), los cuales aplicando una terapia cognitivo-conductual con un grupo de pacientes con LES consiguen una reducción del estrés percibido, una reducción de síntomas físicos, como es el dolor, y un mayor retorno al trabajo, lo cual hace suponer una mejoría de la enfermedad en general. Por tanto, el interés por los desórdenes psicológicos en el LES y, en concreto, los efectos del estrés está ampliamente documentada, habiéndosele concedido la importancia que merece en esta enfermedad.

Por otra parte, no podemos olvidar los efectos sobre la función cognitiva que el estrés puede producir, tal y como han mostrado diversas investigaciones utilizando pacientes con estrés post-traumático, encontrándose incluso una reducción en el volumen del hipocampo (Bremmer, 2007). Los cambios cognitivos producidos se han relacionado con el incremento del cortisol, tanto en ratas como en humanos. En ratas, elevados niveles de glucocorticoides se han relacionado con la disminución de neuronas del hipocampo y severos daños en memoria; en humanos, niveles elevados de cortisol se han relacionado con deterioros en memoria declarativa (función cognitiva mediada por la formación hipocámpica). La evidencia de niveles elevados de cortisol con la edad y la disminución de la memoria declarativa sugiere una relación funcional entre niveles

elevados de glucocorticoides y función hipocámpica. Además estos efectos son evidentes tanto para la exposición a estrés crónico, como agudo (Lupien y cols., 1997). De hecho, estos autores afirman que el estrés afecta de forma diferencial a la memoria, produciendo un deterioro en memoria declarativa, pero no en memoria no declarativa, lo cual induce a hipotetizar que los glucocorticoides afectan la función hipocámpica, evidencia encontrada también en sujetos jóvenes. Sin embargo, es la anticipación del estrés, más que el suceso estresante en sí (los niveles de cortisol aumentan 25 minutos antes de presentarse el estresor), lo que afecta la memoria. Por tanto, la exposición crónica a estrés es más predictivo de los déficits en memoria que la presencia de un estrés agudo. Esta relación entre la exposición acumulada de altos niveles de cortisol y deterioros en memoria se ha replicado durante un período de cinco años Lupien y cols., (2002). En un estudio posterior estos autores, encuentran deterioros en memoria en un grupo de sujetos mayores que presentan un nivel elevado de cortisol, en comparación con un grupo de sujetos mayores con un nivel moderado/bajo. Los aspectos de la memoria que se contemplan son los procesos inmediatos y demorados, en material verbal y espacial, encontrándose una relación entre deterioros en memoria (sobre todo espacial), reducción del volumen del hipocampo, e historia mantenida de altos niveles de cortisol, más que un elevado nivel agudo de estrés (Lupien y cols., 2004).

Otros autores hipotetizan efectos diferenciales del estrés sobre la memoria. Proponen dos sistemas de memoria neuroanatómicamente separables, con propiedades específicas y perfil evolutivo diferente. En condiciones normales, actúan en paralelo. A nivel fisiológico, la disociación podría deberse a la concentración de cortisol durante el estrés, debido a que los glucocorticoides actúan de forma diferente en la amígdala y el hipocampo; la actividad de la amígdala aumenta cuando aumenta el cortisol, y por tanto,

el estrés mejora el funcionamiento de la amígdala (McGauch, Intyre y Power, 2002). Sin embargo, la actividad del hipocampo aumenta inicialmente, pero luego disminuye dramáticamente (McEwen y Sapolsky, 1995). Por tanto, el estrés prolongado disminuiría la consolidación de recuerdos declarativos, mientras que favorecería la retención de recuerdos emocionales carentes de contexto (Ruíz Vargas, 2004).

A pesar de toda esta evidencia, solo existe una investigación que se ha ocupado de estudiar los efectos del estrés en el deterioro cognitivo de pacientes con lupus (Peralta y cols., 2006). Dichos autores encuentran que el estrés cotidiano mantenido durante seis meses se relaciona con un deterioro en memoria visual, concretamente en procesos de recuerdo libre y reconocimiento, así como con un deterioro en atención, en concreto, en la velocidad de ejecución de tareas de atención sostenida y en fluencia visual. Ni la depresión, ni la ansiedad se encontraron relacionadas con estos deterioros cognitivos.

Por tanto, podemos concluir este apartado afirmando que el estrés está presente en la mayoría de los pacientes LES, y que si se ha demostrado que el estrés provoca deterioro cognitivo, es obvio que se debe investigar si podría formar parte del complejo entramado de posibles causas que explicarían el deterioro cognitivo en pacientes LES.

4.2. ANTICUERPOS

La búsqueda de los mecanismos patogénicos del deterioro cognitivo, y de las alteraciones neuropsiquiátricas en general, ha incitado diversas investigaciones que proponen a determinados anticuerpos como posibles inductores de dichas alteraciones. Los anticuerpos propuestos han sido diversos, destacando entre ellos los anticuerpos antineuronales, los linfocitotóxicos, los p-ribosomales y, sobre todo, los AAF. Son

estos últimos los que más interés están suscitando en las últimas investigaciones como posibles factores muy relacionados con las alteraciones neuropsicológicas en el LES. Dada la atención que recibieron en su momento, vamos a comentar los primeros, para pasar a detenernos posteriormente en los AAF.

Los anticuerpos antineuronales actúan contra las membranas neuronales, y son frecuentes en el LES; sin embargo, su relación con las alteraciones neuropsicológicas es controvertida puesto que, aunque en algunos casos se ha encontrado relación entre éstos y función cognitiva alterada, la proporción de pacientes con títulos negativos de anticuerpos con deterioro cognitivo también es elevada, por lo que proponerlos como causantes es bastante cuestionable (Denburg y cols., 1987; Denburg y cols., 1990; Hanly y cols., 1993). En este sentido, Denburg y cols. (1987) encuentran que el 84 % de pacientes con LES y anticuerpos antineuronales positivos presentaron deterioro cognitivo, frente al 67% de pacientes con deterioro cognitivo que carecen de dichos anticuerpos. Junto a ello, detectan también pacientes con títulos positivos de dichos anticuerpos que no poseen alteraciones cognitivas. Esto se ve reforzado por otra investigación de Papero y cols. (1990), que encuentran pacientes con niveles elevados de antineuronales sin afectación cognitiva. Por tanto, las últimas investigaciones no los contemplan como posibles causantes de deterioro neuropsicológico y, además, sus efectos se han considerado como reversibles (Bluestein y cols., 1981).

Lo mismo ocurre con los anticuerpos linfocitotóxicos, que han sido estudiados por diversos autores como Demburg y cols. (1990), hallando un alto porcentaje de pacientes (74%) con deterioro cognitivo y dichos anticuerpos, frente a un 48% de pacientes con deterioro, pero sin anticuerpos. Esto, junto al hecho de que otros autores no han encontrado relación entre la posesión de éstos y afectación neuropsicológica

(Hanly y cols., 1993), ha llevado a pensar, como ha ocurrido con los anticuerpos neuronales, que deben dejar de considerarse como posibles mediadores de la implicación cerebral en el LES.

En cuanto al anti-p ribosomales (Anti-P), se ha considerado como un marcador del lupus neuropsiquiátrico (Bonfa y cols., 1996), es decir, como marcador de implicación del SN, especialmente en pacientes con anticuerpos anti-cardiolipinas, asociándose con desórdenes psiquiátricos (71%) y a epilepsia (75%) (Tzioufas y cols. 2000), además de encontrarse cuando la enfermedad está activa. Por tanto, se les ha otorgado un papel importante en la patogénesis del NPLES habiéndose frecuentemente asociado a psicosis y depresión (Tzioufas y cols., 2000; Yoshio, Hirata, Onda, Nara y Minota, 2005). Sin embargo, la relación entre estos y el deterioro neuropsicológico no se ha evidenciado en ninguno de los estudios más relevantes (Kozora y cols., 1996; Hanly y cols., 1997; Yalaoui y cols., 2002).

Por último, requiere de mención especial AAF y su relación con el deterioro cognitivo, ya que las investigaciones más recientes sobre el tema han dejado de considerar los anteriores y se han ocupado de estudiar estos últimos por la numerosa evidencia que existe en la actualidad de su relación con la ejecución cognitiva.

Incluyen los anti-cardiolipinas (ACA), concretamente las inmunoglobulinas IgG e IgM, el anti-beta-2 glicoproteína y el anticoagulante lúpico (AL). Estos se han asociado con condiciones neurológicas diversas, como son isquemia focal y ocular, mielopatía, esclerosis lúpica y enfermedad de Degos, síndrome de Guillan-Barré, migraña y corea, entre otros (Levine y Welch, 1987). Dichos anticuerpos son propios de otra enfermedad autoinmune, con una alta incidencia en el lupus, el SAFP. Dicho síndrome se trata de un desorden autoinmune manifestado por eventos tromboembólicos (arteriales o venosos),

abortos recurrentes, trombocitopenia y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos. Es por tanto, un término que se usa para definir la asociación clínica entre anticuerpos antifosfolípidos y síndrome de hipercoagulación (Levine, Branco y Rauch, 2002). La implicación cerebral en este síndrome es frecuente y ha sido ampliamente contrastada con técnicas de neuroimagen (Christos y cols., 2005), pudiendo dar lugar a distintas manifestaciones neurológicas como cefaleas, demencia y disfunción cognitiva, epilepsia, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa cerebral, mielitis transversa, esclerosis múltiple, corea, hipertensión intracraneal idiopática, psicosis y trastornos del comportamiento, sordera neurosensorial, y síndrome de Guillain-Barré (Suárez-Álvarez, Hughes y Khamashta, 2004; Sastre-Garriga y Moltanban, 2003; Katzav, Chapman y Shoenfeld, 2003).

En cuanto a la demencia y disfunción cognitiva en el SAFP, cabe destacar que puede tener un espectro muy amplio. Por un lado se han descrito casos de demencia multiinfarto (Mosek y cols., 2000) y, por otro, déficits cognitivos aislados, siendo casi siempre pérdidas en memoria en pacientes asintomáticos (Sanna y cols., 2003). Los AAF pueden causar tanto isquemia focal, como lesiones cerebrales difusas y dar lugar a demencia que clínicamente no se diferencia del Alzheimer. La presencia de déficits cognitivos aislados indica una fase preclínica de afectación neurológica.

Por otro lado, debemos detenernos también en la enfermedad cerebrovascular en el SAFP por dos motivos: en primer lugar, por la frecuencia en que ocurre esta manifestación, y en segundo lugar, porque a su vez puede ser causa de deterioro cognitivo. La isquemia cerebral es la manifestación trombótica arterial más frecuente en el SAFP, actuando los anticuerpos antifosfolípidos como un factor independiente de riesgo cerebrovascular, aunque con frecuencia, los pacientes con isquemia cerebral y

SAFP tienen otros factores de riesgo asociados (Brey, Hart, Sherman y Tegeler, 1990). El territorio cerebral afectado con mayor frecuencia es el de la arteria cerebral media, aunque puede verse afectado cualquier territorio vascular (Coull, Levine y Brey, 1992). Títulos altos de ACA o AL se asocian a trombosis recurrente en pacientes con SAFP primario y secundario, pudiendo producir, tal y como comentábamos anteriormente demencia multiinfarto y otras afectaciones cognitivas. Las hipótesis formuladas sobre el origen de la isquemia postulan que se produciría una activación de las células endoteliales por los AAF, lo que daría lugar a una aterogénesis acelerada y sus efectos se verían multiplicados por la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Los émbolos cardíacos también pueden ser causa de isquemia cerebral en pacientes con AAF. Por tanto, el SAF debe de estar dentro del diagnóstico diferencial de las causas de enfermedad cerebrovascular (Suárez-Álvarez, Hughes y Khamashta, 2004).

El SAF puede ocurrir solo (SAFP), o formar parte de otro desorden autoinmune, como el LES. Además, independientemente de que el SAF sea secundario al LES o no, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos es elevada frecuentemente en pacientes con LES, por lo que se hace indispensable estudiar las alteraciones neuropsicológicas en un síndrome donde característicamente estos anticuerpos están presentes.

La prevalencia de AAF en pacientes con lupus es de 34% de AL y 44% de ACA, aumentando en la pasada década el interés por la implicación clínica de dichos anticuerpos. De este modo, se ha consensuado que tanto el LA, como los ACAs están fuertemente asociadas a diversas manifestaciones clínicas tal y como hemos comentado, entre las que destaca la trombosis venosa o arterial, los desórdenes neuropsiquiátricos, la trombocitopenia y los abortos recurrentes (Love y Santoro, 1990). En cuanto a dichas alteraciones neuropsiquiátricas, se encuentra que el 60% de pacientes con títulos

positivos de anticoagulante, poseen alguna de dichas alteraciones, además de que el 68% de los pacientes que poseen títulos positivos de anticardiolipinas también, por lo que han sido propuestos como mecanismos patogénicos del NPLES (Denburg y cols., 1993; Wallace y cols., 1993; West y cols., 1994).

Las investigaciones que se han dedicado a estudiar dicha relación son numerosas, y los resultados también han sido dispares, aunque en general, existe una clara relación entre títulos positivos de dichos anticuerpos y deterioro cognitivo (Denburg y cols., 1987; Denburg y cols., 1997; Denburg y cols., 1990; Whitelaw y cols., 1999; Brey y cols., 2002, Afeltra y cols., 2003; Denburg y cols., 2003). Los resultados de las investigaciones más importantes se encuentran en la tabla 1, pudiéndose destacar a grandes rasgos que el riesgo de los paciente con LES y AAF positivos de deterioro cognitivo es tres veces superior a la población de la misma edad. La presencia de AL se relaciona con deterioros en memoria verbal, flexibilidad cognitiva y velocidad psicomotora (Denburg y cols., 1997), por lo que se sugiere que el mecanismo dependiente del AL se asocia con un patrón de disfunción cognitiva que refleja una involucración primaria de zonas subcorticales. En concreto, el procesamiento entencido aparece como el efecto más robusto asociado a AL positivos, pudiendo ser consistente con una subyacente vasculopatía difusa, siendo esto un reflejo de implicación temprana del SN, concretamente de implicación subcortical (Heaton y cols., 1995).

En cuanto a los ACA, se han asociado a enfermedad vascular focal (Love-Santoro, 1990), reflejando usualmente este patrón de déficits una disfunción del lóbulo temporal o estructuras límbicas, y en pacientes LES refleja un daño debido a reactividad

o isquemia local consecuente con que las anticardiolipinas median trombosis microvasculares.

En general, las diversas investigaciones (Ver Tabla 4) demuestran que títulos positivos de ACA se relacionan con deterioros en memoria (Hanly y cols., 1993). Concretamente, la IgG se ha relacionado con deterioros en memoria de trabajo y velocidad psicomotora (Hanly y cols., 1999), y la IgA con razonamiento conceptual, habilidades de ejecución, memoria y agrupación semántica. En cuanto al otro tipo de AAF, el AL, se relaciona con memoria verbal, flexibilidad cognitiva y velocidad cognitiva (Hanly y cols., 1999).

Spangerberg y cols. (1999) realizaron un estudio en el que tomando un grupo de sujetos LES, los dividen en dos grupos, aquellos con niveles positivos de AAF, y aquellos con títulos negativos, sometiéndolos a evaluación neuropsicológica y a resonancia magnética. El grupo con AAF positivos demuestra una peor ejecución en memoria verbal, visual y atención, además de presentar mayores anormalidades en la resonancia, presentando cambios isquémicos difusos y focales. Por tanto, aunque la etiología del NPLES es de índole multifactorial, esto no excluye que la posesión de estos anticuerpos pueda ser un mecanismo para la disfunción cognitiva, ya que el daño microembólico es común en el lupus, como se ha corroborado en estudios post mortem y, además, es congruente con los hallazgos de daños isquémicos en la MRN de pacientes con AAF positivos (Spangerberg y cols., 1999).

De este modo, son escasas las investigaciones que no han hallado relación entre este tipo de anticuerpos y deterioro cognitivo, (Papero y cols., 1990), utilizando estas investigaciones muestras pequeñas y siendo la edad de los participantes mucho menor que en el resto de estudios. Sin embargo, y a pesar de que los datos son bastante

consistentes, el hecho de que existan varios mecanismos patogénicos hace imposible reducir la causa del deterioro cognitivo a un único mecanismo. Además la propia metodología de los estudios (corte transversal) y el hecho de que no se contemplen las posibles fluctuaciones, tanto del estado cognitivo de los sujetos, como de los propios niveles de anticuerpos (Picillo y cols.1992), obliga a seguir investigando este campo mediante investigaciones longitudinales que puedan demostrar que niveles elevados de dichos anticuerpos se relacionan de forma persistente con deterioro cognitivo a lo largo de la evolución de la enfermedad, e incluso, puedan predecir un deterioro mayor.

Las investigaciones longitudinales realizados hasta ahora han demostrado que los cambios cognitivos a lo largo de cinco años se asocian con niveles elevados de AAF, por tanto, se sugiere que persistentes niveles elevados de éstos pueden predecir deterioros cognitivos sutiles (Hanly y cols., 1999).

Otro estudio longitudinal, cuyo seguimiento fue de tres años (Menon y cols., 1999), demostró relación entre niveles persistentemente elevados de IgG y pobre ejecución cognitiva, concretamente en atención, memoria a corto plazo, fluencia verbal y tiempo de reacción visual, estando esta función cognitiva deteriorada en el grupo de niveles persistentemente elevados en las todas las evaluaciones que se realizaron longitudinalmente, en comparación con el grupo con anticuerpos negativos. Estos resultados están en concordancia con los encontrados por otros autores (Out y cols., 1992), donde niveles persistentemente elevados de ACA se relacionan con problemas de fluencia verbal, concentración, atención y tiempo de reacción.

TABLA 4: RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS

<u>ESTUDIO, AUTOR, MUESTRA, REVISTA</u>	<u>RESULTADOS</u>
NEURAL ANTIBODIES AND COGNITIVE FUNTION IN SLE Denburg y cols., 1987 N= 97 NEUROLOGY	-Prevalencia daño cognitivo del 66% -84% pacientes con AAF (+) con daño cognitivo -Sin embargo, 67% pacientes con AAF(-) también daño cognitivo y 4/25 con AAF(+) no tienen daño cognitivo
SERUM LYMPHOCYTOTOXIC ANTIBODIES AND NEUROCOGNITIVE FUNTION IN SLE Denburg, Carbottey Singal 1990 N=98 JOURNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	-Prevalencia daño cognitivo 55% -no asociación entre anticuerpos linfocitotóxicos con NPLES clínico, pero sí con disfunción cognitiva -74% pacientes con anticuerpos (+) daño cognitivo versus 48% con anticuerpos(-)
NEUROPSYCHOLOGIC DEFICITS AND ANTINEURONAL ANTIBODIES IN PEDIATRIC SLE Papero y cols., 1990 N=21 SLE pediátricos; 11 AR juvenil (controles) JOURNAL CLINICAL EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	-43% de deterioro cognitivo en LES y 18% en AR -no relación entre IgG e IgM en suero y daño neuropsicológico
COGNITIVE IMPAIRMENT AND AUTOANTIBODIES IN SLE Hanly y cols., 1993 N=70 SLE; 25 AR; 23 sanos BRITISH JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	-21 % daño cognitivo -tipos de anticuerpos: antineuronales: 34% de pacientes linfocitotóxicos: 47 % anti-P: 17% ACA: 24% -sólo relación entre daño en memoria (reconocimiento con retraso) y ACA -podrían estar afectando factores como medicación con corticoides y actividad generalizada de la enfermedad
ANALYSIS OF COGNITIVE AND PSYCHOLOGICAL DEFICITS IN SLE PATIENTS WITHOUT OVERT CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE Kozora y cols., 1996 ARTHRITIS & RHEUMATISM	-No relación entre anticuerpos anti-P y déficits cognitivos -no diferencia entre pacientes LES y AR en pruebas neuropsicológicas
THE RELATIONSHIP OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES TO COGNITIVE FUNTION IN PATIENTS WITH SLE Denburg, Carbotte y cols., 1997 N=118 SLE (79 con AAF+; 39 con AAF-); 35 controles sanos JOURNAL OF INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGY SOCIETY	-33% daño cognitivo -asociación entre AAF y deterioro cognitivo, independientemente de presentar alteraciones neuropsiquiátricas; los pacientes con AL (+) tuvieron 2 o 3 veces mas probabilidad de deterioro y el 50 % de estos estaban dañados, particularmente en memoria verbal, flexibilidad cognitiva y velocidad psicomotora.

<p>PROSPECTIVE ANALYSIS FUNCTION AND ANTI-OXIDANT LIPID ANTIBODIES IN SLE Hanly y cols., 1999 N= 51 ARTHRITIS & RHEUMATISM</p>	<p>-22% daño cognitivo -relación entre función cognitiva y circulación de ACA durante 5 años -anticuerpos medidos: ACA(IgM, IgG, IgA) y anti-ds-DNA -relación entre IgG (+) y reducción de velocidad psicomotora y memoria de trabajo -relación entre IgA(+) y deterioro del razonamiento conceptual y habilidades de ejecución, así como memoria demorada y agrupación semántica -no relación con los anti-ds-DNA, más que con la IgA y agrupación semántica. -p.t. en ausencia de manifestaciones de NPLES, déficit cognitivo detectado con evaluación neuropsicológica</p>
<p>LONGITUDINAL STUDY OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY AND COGNITIVE FUNCTION IN SLE Menon y cols., 1999 N= 45 LES ARTHRITIS & RHEUMATISM</p>	<p>-Relación entre IgG (+) durante 2-3 años y peor ejecución en fluidez verbal, concentración, atención y tiempo de reacción. -no relación con los anti-ds-DNA ni C3</p>
<p>ASSOCIATION BETWEEN THE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME AND NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENT IN SLE Whitelaw, Spangenberg y cols., 1999 N= 93 SLE; 47 controles LUPUS</p>	<p>-60 pacientes con SAFP, los cuales mostraban correlaciones negativas entre AAF(+) y ejecución en WAIS, WMS visual, ASL, TFCR Recall, Stroop y AVL. - correlación negativa entre AAF(-) y stroop - por tanto en pacientes con lupus y sSAFP, decline en 6 de 8 pruebas en comparación con pacientes con AAF-</p>
<p>NEUROPSYCHIATRIC SYNDROMES IN LUPUS Brey y cols., 2002 N=67 sujetos que cumplen los criterios del ARA de NPLES, teniendo el 79% daño neuropsicológico, clasificado en leve(43%), moderado (30%), severo (6%). NEUROLOGY</p>	<p>-Relación moderada entre IgG altos y tiempo de reacción altos. -Relación moderada entre ante B2 Glycoprotein, antiribosomal P e IgG y daños en memoria. Atribuyen esta relación moderada a que la muestra es pequeña para tantas correlaciones.</p>
<p>NEUROPSYCHOLOGICAL FUNCTION AND ITS RELATIONSHIP TO ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SLE Leritz y cols., 2002 N=56 sujetos LES, sin evidencias neurológicas(noNP-LES), divididos en dos grupos en función de la posesión de títulos positivos de anticuerpos antifosfolípidos (ACA y AL) y evaluados en dos ocasiones con un intervalo de 1.5 años aprox. JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOLOGY</p>	<p>-Los sujetos con AL negativos actúan mejor en todas las pruebas -poseer anticuerpos positivos se asocia a daño en atención, concentración, búsqueda visual -mejor predictor el AL que los ACA -no se encontró un patrón de daño similar a la patología subcortical como se hipotetizaba (quizá porque el tratamiento mejora la actuación neuropsicológica) -no diferencias en el seguimiento (entre la primera y segunda evaluación)</p>

Por tanto, se hipotetiza que los AAF pueden estar causando un daño silencioso en la microcirculación cerebral afectando a la función cognitiva. Sin embargo, aunque se han encontrado evidencias a favor de esto, se sigue considerando el rol multifactorial en este tipo de daño. Como hemos comentado, los AAF han estado fuertemente relacionados con eventos microtrombóticos o vasculopatías e isquemias, que pueden inducir el compromiso del SN en pacientes con LES, siendo las lesiones múltiples y pudiendo incluso asociarse a demencia multiinfarto.

Además, la trombosis de pequeños vasos se ha descrito en numerosos órganos, incluido el cerebro de pacientes con SAFP (Westerman, Miles, Backonja y Sundstrom, 1992). Por tanto, dichos anticuerpos pueden causar el daño silencioso en la microcirculación cerebral y afectar la función cognitiva (Whitelawy cols., 1999). Así mismo, las investigaciones recientes siguen otorgándole un papel primordial en la difícil cuestión de investigar las causas del deterioro cognitivo en el LES, considerándolos como factores potenciales de daño cognitivo en pacientes lúpicos con o sin otras manifestaciones neuropsiquiátricas (Leritz y cols., 2002; Afeltra y cols., 2003; Denburg y Denburg, 2003).

Por otro lado, se ha comprobado que la exposición prolongada a AAF en animales puede dar lugar a déficits comportamentales y cognitivos (Shrot y cols., 2002), e incluso el estudio de un caso clínico ha permitido comprobar que la eliminación de estos anticuerpos por medio de un tratamiento de radiación ultravioleta (UV-A1; 320-400nm) produce un cese en la progresión de deterioro cognitivo (McGrath, 2005).

Podemos concluir, por tanto, que probablemente estamos ante un potente mecanismo explicativo de deterioro neuropsicológico en pacientes LES, aunque para

poder afirmar esto deben continuarse las investigaciones, sobre todo las que realicen seguimientos a lo largo del tiempo con el fin de demostrar que esta relación es mantenida de forma longitudinal, y si niveles elevados de anticuerpos pueden predecir a su vez, algún tipo determinado de deterioro.

CAPÍTULO 5
OBJETIVOS GENERALES

La realización de este trabajo ha sido motivada por un objetivo general del que se han ido derivando una serie de aspectos que conforman los distintos estudios que se pasan a comentar en sucesivos capítulos.

Dicho objetivo en torno al cual se articulan los diferentes estudios, es el de analizar las alteraciones neuropsicológicas en pacientes LES españoles, y por tanto, poder proporcionar una prueba empírica a las quejas subjetivas que los pacientes vienen exponiendo en las consultas médicas.

Por ello, el primer paso ha sido estudiar exhaustivamente estas alteraciones, así como intentar determinar la prevalencia y la posible existencia de un patrón de deterioro característico. Es cierto que existe un bagaje importante de investigaciones internacionales que se han ocupado de este tema y han demostrado la importancia del deterioro cognitivo en una enfermedad compleja como es el LES, llegando incluso a promover la inclusión de éste como un síntoma más de la implicación cerebral en la enfermedad, y por tanto, del NPLES.

Sin embargo, y tal y como proponen diversos autores (Puente Puente y Agranovich, 2004; Puente y Pérez-García, 2000), la extrapolación de los hallazgos neuropsicológicos a otras poblaciones no es recomendable por dos motivos fundamentales; en primer lugar, el efecto cultural inherente en las pruebas de evaluación neuropsicológica; por otro lado, las propias diferencias étnicas que conlleva la enfermedad. Por tanto, se hace necesario un estudio exhaustivo, con pruebas baremadas a la población española, siendo este el objetivo desarrollado en el **estudio 1**, y cuyos objetivos específicos son determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en las distintas funciones (atención, memoria verbal, memoria visual y fluidez). Además, puesto que los criterios de deterioro han sido diversos a lo largo de los estudios que se

han ocupado sobre el tema, se ofrecerán distintas prevalencias en función de diferentes criterios de deterioro, así como la posible existencia de patrones característicos de funciones deterioradas.

A continuación, otra cuestión importante es analizar si dichas alteraciones cognitivas son propias de otras enfermedades autoinmunes, o únicamente de aquellas con posible implicación cerebral, como el LES. Este aspecto constituye el objetivo del **estudio 2**, en el cual se comparará la ejecución cognitiva de pacientes LES, con otras enfermedades, como la Esclerodermia y el Lupus Discoide Crónico (enfermedades autoinmunes crónicas pero sin afectación cerebral). Puesto que la hipótesis de partida es que dichas enfermedades no deben mostrar alteraciones neuropsicológicas, estos grupos podrían constituir un excelente grupo control que permitirá determinar las funciones cognitivas característicamente deterioradas en LES.

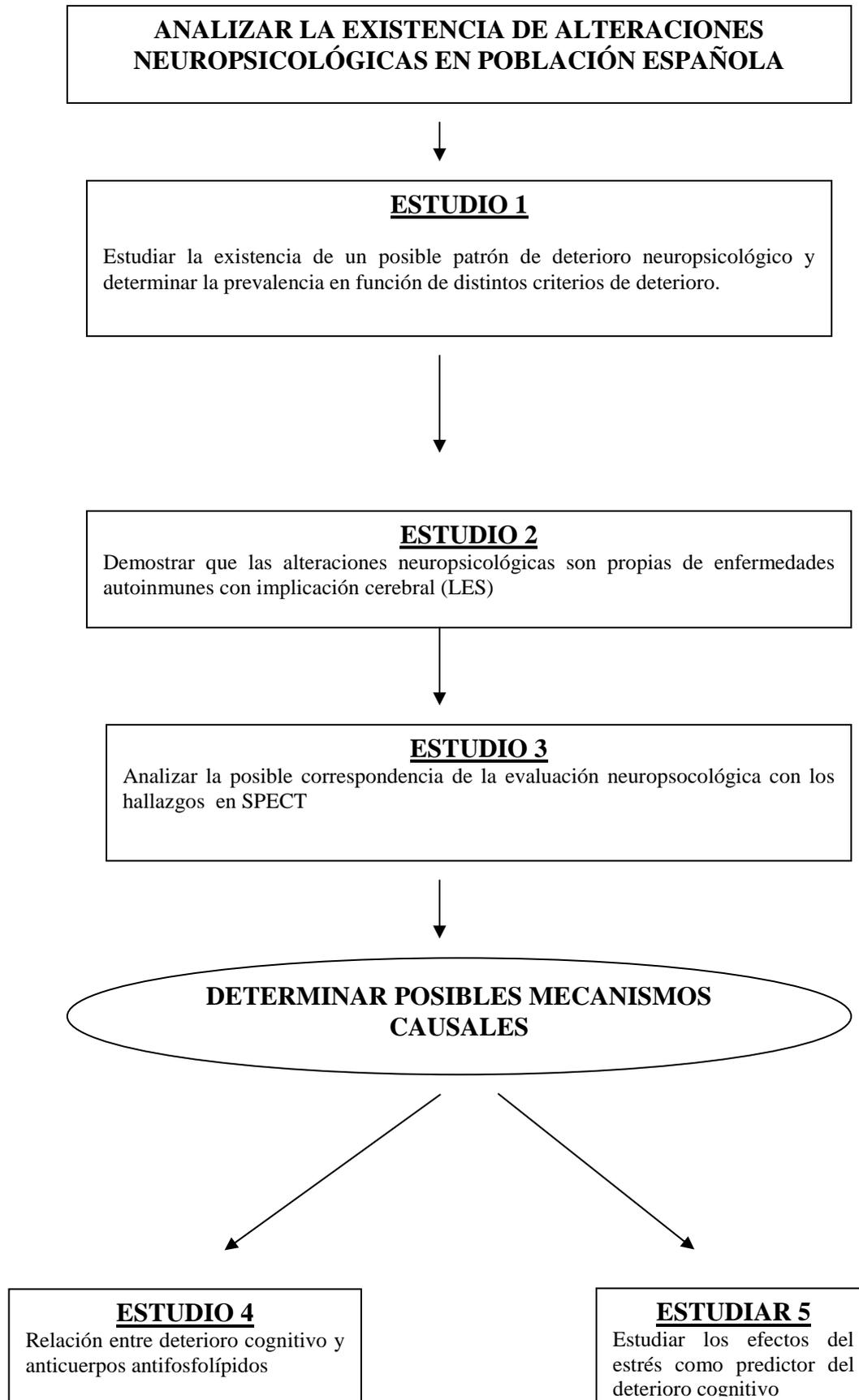
Una vez analizada la importancia de la implicación cerebral en las alteraciones cognitivas de enfermedades autoinmunes, se hace necesario buscar una posible correspondencia de los resultados encontrados, con posibles hallazgos en técnicas de neuroimagen. En concreto, la técnica de elección será el SPECT, ya que es un instrumento útil para detectar deterioros funcionales del cerebro en pacientes LES, como se ha descrito anteriormente. Sobre ello versará el **estudio 3**, en el que se analizará la posible correspondencia entre deterioros funcionales detectados mediante SPECT, y deterioro encontrado en mediante la evaluación neuropsicológica.

A continuación, se intentarán establecer algunos de los posibles mecanismos causales que pueden explicar el deterioro cognitivo en una enfermedad compleja como es el LES. Por ello, en el **estudio 4** se analizará la relación entre AAF y alteraciones cognitivas en paciente LES. Para ello, se comparará la ejecución de pacientes con

SAFP, pacientes con LES y niveles de anticuerpos antifosfolípidos persistentemente elevados, pacientes con LES sin dichos anticuerpos y por último, se utilizará un grupo de sujetos normales sin enfermedad. Ello permitirá analizar la relación que pueden jugar los AAF en la alteración cognitiva en el LES.

Por último, se analizará el efecto del estrés como posible predictor de estas alteraciones cognitivas. Este será el objetivo del **estudio 5**, en el que se analizará el efecto en la función cognitiva de presentar estrés cotidiano mantenido durante 6 meses.

Dichos objetivos se pueden observar en el siguiente diagrama:



CAPÍTULO 6

ESTUDIO 1: PREVALENCIA Y PATRÓN DE DETERIORO EN

PACIENTES CON LES

1. Introducción

Como se ha comentado anteriormente, la cuestión acerca de la prevalencia de las alteraciones neuropsicológicas y los dominios que conforman el patrón típico de deterioro sigue sin resolverse. Sin embargo, áreas entre las cuales la memoria, la atención, la fluencia verbal, la flexibilidad cognitiva y la coordinación visomotora son las más destacadas (Carbotte y cols., 1986; Coín y cols., 2008; Denburg y cols., 1987; Sabadini y cols., 1999; Lapteva y cols., 2006; Monastero y cols., 2001; Panopalis y cols., 2007; Spangerberg y cols., 2000; Tomietto y cols., 2007).

Los motivos por los que actualmente no existe acuerdo en este aspecto pueden haber sido varios, entre ellos los propios procesos patogénicos de la enfermedad. Sin embargo, se apuntan otros metodológicos, entre los que prevalece el hecho de no haber contemplado en las algunas investigaciones la presencia o no de otras alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes. En concreto, en algunos estudios se ha utilizado un mayor número de sujetos con lupus Neuropsiquiátrico (NPLES) (Carbotte y cols., 1986), y por tanto, la prevalencia de daño cognitivo es también mayor (66%). Sin embargo en otros en los que la proporción de pacientes con NPLES es menor (Hay y cols., 1992), la prevalencia de deterioro cognitivo también lo es (21%). Aunque el resto de alteraciones neuropsiquiátricas no causan dicho deterioro cognitivo, es innegable que cuando estas están presentes, el deterioro cognitivo es mayor (Monastero y cols., 2000, 2001, Carlomagno y cols., 2002). Por tanto, las investigaciones más recientes tienen en cuenta este factor a la hora de incluir sus sujetos y arrojar las conclusiones, encontrándose que aquellos estudios con mayores prevalencias incluyen mayor número

de sujetos NPLES que aquellos con menos número de sujetos de este tipo, cuyas prevalencias son menores.

De este modo, la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes sin clara implicación del Sistema Nervioso (no NPLES) oscila en un rango del 15-38% (Carbotte y cols., 1986; Denburg y cols., 1992; Hanly y cols., 1992; Hay y cols., 1995; Monastero y cols., 2001), sugiriéndose una implicación cerebral significativa y subclínica.

La prevalencia total, si no se separan los pacientes con lupus neuropsiquiátrico, de aquellos sin este, oscila entre un 43.45%-59% (Kutsner y cols., 1988; Sabbadini y cols., 1999). Sin embargo, estudios más recientes amplían este rango de prevalencia de entre el 15 el 80% (Borchers y cols., 2005).

En un intento de solventar alguna de estas cuestiones, en 1999 el American Collage Of Rheumatology reúne un comité representado por reumatólogos, neurólogos, psiquiatras, neuropsicólogos y hematólogos, con el fin de desarrollar definiciones, informes y recomendaciones de diagnóstico y evaluación para el lupus con implicación del SN (ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE, 1999) que permitan realizar un diagnóstico más fiable y eficaz a la hora de detectar estos síntomas, sobre todo en pacientes con síntomas que pasan más desapercibidos. Además de los criterios diagnósticos, se establecen las pruebas a utilizar y los criterios de daño apropiados, puesto que la diversidad de estos han provocado también la inconsistencia de las diversas investigaciones. En referencia a los criterios de deterioro, se establece que deben encontrarse dos o más desviaciones típicas por debajo de la media en uno de los ocho dominios neuropsicológicos evaluados, debiéndose realizar una comparación con datos normativos apropiados, con sujetos normales y controles adecuados. Así mismo, se determina una clasificación del deterioro, de forma

que tres o menos dominios deteriorados caracterizarían un deterioro medio, tres o más dominios, un deterioro moderado, y cinco o más un deterioro severo.

A partir de estas asunciones, diversos estudios se han dedicado a estudiar la prevalencia de dichas alteraciones neuropsiquiátricas teniendo en cuenta estos nuevos criterios, hallándose que el NPLES está en el 80% de los sujetos LES, es decir, que en torno al 80% de pacientes con LES presentan al menos uno de los síndromes citados (Ainala y cols., 2001; Brey y cols., 2002). La razón de este incremento de prevalencia es evidente, al incluirse deterioros más leves y sutiles, como el deterioro cognitivo, dolor de cabeza y polineuropatías, sujetos que antes se escapaban al diagnóstico clínico, ahora son detectados.

Junto a esto, precisamente son estos nuevos síndromes incluidos además de los desórdenes psiquiátricos, los más frecuentes del NPLES. De hecho, si se eliminan estos criterios en las últimas investigaciones, la prevalencia disminuye al 46%, y por tanto, es similar a estudios anteriores (Estes y cols., 1996; Sibley y cols. 1992).

A pesar de las variaciones en porcentaje de unos estudios a otros, podemos concluir que cabe esperar detectar alteraciones cognitivas en más de la mitad de los pacientes. Se espera que un 54% de los pacientes presente un deterioro cognitivo leve, un 38% moderado y el 8% grave (Brey y cols., 2002). Las alteraciones principales que podemos encontrar definen un perfil fronto – subcortical: enlentecimiento en la velocidad psicomotora y de procesamiento de la información (66% de los pacientes), alteración en memoria verbal (64%), memoria visual (61%), atención y funciones ejecutivas (52%) y de lenguaje (16%).

Sin embargo, a pesar del reconocimiento reciente de la existencia y de la importancia de las alteraciones neuropsicológicas en el LES, no podemos extrapolar los

resultados de otras poblaciones en la población española, ya que tal y como muestra la literatura, existe un importante efecto cultural sobre la ejecución en los test neuropsicológicos (Puente y Agranovich, 2004; Pérez-García, 2000; Rosselli y Ardila, 2003).

Por esta razón, es importante investigar el deterioro cognitivo en pacientes LES españoles, con el objetivo de identificar si la prevalencia y patrón de deterioro son similares a otras poblaciones. Para ello, se han de usar tests adaptados a la población si queremos solventar el aspecto cultural, y arrojar unos datos de prevalencia fiables y ajustados a la población española.

2. Objetivos e hipótesis

El objetivo general que nos planteamos con este primer estudio es realizar una primera aproximación al estudio de las alteraciones neuropsicológicas en el LES en población española, en pacientes no NPLES. Este objetivo general se desglosa en tres más específicos:

- **Objetivo 1:** Conocer el porcentaje de deterioro de las variables neuropsicológicas seleccionadas según los puntos de corte de $T \leq 30$, $T \leq 35$ y $T \leq 40$.
- **Objetivo 2:** Conocer la prevalencia del deterioro neuropsicológico en pacientes LES españoles considerando los criterios de una y/o más áreas neuropsicológicas afectadas.
- **Objetivo 3:** Conocer la prevalencia de deterioro en cada una de las áreas afectadas según diferentes puntos de corte de $T \leq 30$, $T \leq 35$ y $T \leq 40$.

De los anteriores objetivos, se han derivado las siguientes hipótesis:

- **Hipótesis 1:** se encontrarán diferentes porcentajes según el punto de corte adoptado sea más o menos estricto. Probablemente, la mayoría de las variables mostrarán deterioro elevado si adoptamos un criterio más laxo ($T \leq 40$).
- **Hipótesis 2:** se encontrarán también porcentajes diferentes en función del criterio de deterioro que adoptemos del número de áreas afectadas. Así, los porcentajes serán menores si consideramos al menos dos áreas con deterioro, que si consideramos únicamente necesaria un área. El rango oscilará en dos áreas afectadas entre 15 y 35 % si se tiene en cuenta el criterio más estricto.
- **Hipótesis 3:** se encontrarán altos porcentajes de deterioro en las tres áreas afectadas con el criterio menos estricto, mientras que el criterio más estricto arrojará prevalencias mucho menores.

3. Metodología

3.1. Participantes

Participaron en el estudio 74 pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico pertenecientes a la unidad de enfermedades autoinmunes del Hospital Clínico San Cecilio y el Hospital Virgen de Las Nieves de Granada. De estos pacientes, 5 eran hombres y 69 mujeres. La media de edad de los pacientes fue de 42,1 (DT= 11,95) y una media de años de evolución de la enfermedad de 4 años (DT=3,8). (Ver tabla 5)

Tabla 5. Datos demográficos y clínicos de la muestra.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
EDAD	19,00	58,00	42,13	11,95
AÑOS EVOLUCIÓN	,00	18,00	4,00	3,8
SLICC	,00	8,00	1,00	1,77
SLEDAI	,00	4,00	,38	,96
ESCOLARIDAD	,00	4,00	1,52	1,02

Nota: SLICC: índice de daño corporal; SLEDAI: índice de actividad de la enfermedad

Los pacientes eran seleccionados de acuerdo a unos criterios de inclusión y exclusión. Los de inclusión han sido tener una edad comprendida entre 18 y 65 años, y tener al menos cuatro criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) para el diagnóstico del lupus (Tan y cols., 1982). En cuanto a los criterios de exclusión, han sido tener un bajo nivel cultural (analfabetismo) y presentar NPLES.

Todos los sujetos del estudio sabían leer y escribir, y ninguno presentaba lupus neuropsiquiátrico en el momento de realizar el estudio. Además, cada uno de los participantes del estudio firmó un consentimiento informado para participar en el estudio, el cual fue aprobado por el comité ético del hospital, y realizado de acuerdo con las recomendaciones de la “Helsinki Declaration”. Los participantes aceptaron participar en el estudio sin ningún tipo de bonificación.

3.2. Instrumentos

Se administró una batería amplia de pruebas neuropsicológicas según los criterios del ARA. Sin embargo, para este estudio se han utilizado únicamente la pruebas baremadas en castellano, que son:

- *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC)* para la evaluación de la memoria episódica verbal, consistente en una lista de palabras que se

presentan al sujeto cinco veces con el fin de evaluar diferentes procesos de memoria, como son el recuerdo inmediato, la curva de aprendizaje y el almacenamiento de la información transcurridos 20 minutos tras la última presentación de la lista (*Bennedet, 1998*).

- ***Test de la Figura Compleja de Rey (TFCR)***, para la evaluación de la memoria episódica visual, consistente en una figura compleja que el paciente ha de copiar, recordar inmediatamente (3 minutos), y transcurridos 30 minutos volver a recordar, tanto de forma libre, como mediante reconocimiento de partes que la integran (*Meyers y Meyers, 1995*).
- ***Test de Colores y Palabras (STROOP)***, utilizado para evaluar el funcionamiento ejecutivo, la inhibición cognitiva de una respuesta automática en favor de realizar una respuesta menos usual (*Spreeen y Strauss, 1998*); consiste en tres presentaciones en las que se demandan tareas distintas; en la primera, se presenta al sujeto nombres de colores (azul, verde y rojo) escritos en tinta negra que debe leer; en la segunda, se presentan cruces tintadas en color, debiendo en esta ocasión decir el color de la tinta; en la tercera presentación, se presentan nombres de colores escritos en distinto color; en esta ocasión debe de nombrar el color de la tinta e inhibir la lectura. Se registran el número de errores y el número de aciertos para cada una de las partes (*Lezak, 2004*).
- ***FAS + Animales + Frutas***, utilizado para evaluar la fluencia verbal y consiste en decir durante un minuto, nombres de las categorías que se le dan, tanto semánticas, como fonéticas; se registra el número de aciertos, repeticiones e intrusiones (*Lezak, 2004*).

3.3 Procedimiento

Los sujetos que participaron en el estudio son pacientes en seguimiento de las Unidades Autoinmunes Sistémicas los hospitales Clínico San Cecilio y Universitario Virgen de Las Nieves, diagnosticados de Lupus Eritematoso sistémico (LES) y fueron vistos en el período comprendido entre enero del 2001 a Julio de 2006. Se incluyen pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión anteriormente referidos a los que su médico les proponía la participación en el estudio. Si accedían, como ocurrió en todos los casos, eran citados para otro día en el que directamente se pasaba a la evaluación neuropsicológica, una vez informados del estudio, y accediendo por escrito a su participación.

La duración apromidada de la evaluación neuropsicológica era de dos horas de duración. Dicha evaluación fue realizada por una neuropsicóloga experimentada, que en primer lugar explicaba el objetivo del estudio, y a continuación, les comunicaba de que los datos obtenidos conformarían un informe que pasaría a formar parte de su historia clínica, siendo informados adecuadamente de los resultados los médicos que se ocupaban de su caso. Por último, se llevaba a cabo la evaluación, que consistió en primer lugar en la evaluación de la memoria verbal, un descanso de 15 minutos aproximadamente, y la evaluación de la memoria visual, atención y por último fluidez verbal; el orden que se estableció tiene como objetivo que no se produjesen interferencias en el recuerdo de los distintos materiales utilizados en las pruebas.

3.4. Variables y análisis estadísticos

Las variables utilizadas en el estudio fueron las siguientes:

STROOP

STROOP-INT: puntuación T de la variable interferencia del STROOP.

TAVEC

RI_A1: puntuación T de la variable recuerdo inmediato en el primer ensayo del TAVEC

RI_AT: puntuación T de la variable recuerdo total del TAVEC

RI_CP: puntuación T de la variable recuerdo a corto plazo del TAVEC

RI_LP: puntuación T de la variable recuerdo a largo plazo del TAVEC

RECON_AC: puntuación T de la variable reconocimiento del TAVEC

TFCR

RINM: puntuación T de la variable recuerdo inmediato del TFCR

RDEM: puntuación T de la variable recuerdo demorado del TFCR

RTO: puntuación T de la variable reconocimiento del TFCR

FAS

ANIM: puntuación T de la variable de fluidez semántica del FAS

FRUT: puntuación T de la variable de fluidez semántica del FAS

FAS: puntuación T de la variable de fluidez fonológica del FAS

Una vez obtenidas las puntuaciones en cada variable, para conocer la prevalencia de trastornos neuropsicológicos en la muestra, se ha obtenido el porcentaje de sujetos que estaban bajo los puntos de corte de $T \leq 30$, $T \leq 35$ y $T \leq 40$ en una o más áreas diferentes.

4. Resultados

En primer lugar, procedimos a estudiar el porcentaje de deterioro de las variables seleccionadas. Para ello, se realizaron análisis descriptivos (porcentaje y frecuencia) del número de pacientes que estaban bajo los puntos de corte para cada variable. Los resultados mostraron que usando el criterio más estricto ($T \leq 30$), que por otro lado, es el recomendado por el ARA, el área con un porcentaje de deterioro significativo es la memoria visual en dos de las variables estudiadas, es decir, recuerdo inmediato (24,3%) y recuerdo demorado (27 %). También encontramos que un porcentaje considerable de

pacientes presentan déficits en dos de las variables estudiadas que componen el área de fluidez verbal (29,2 %).

Utilizando el criterio de deterioro medio, es decir, 1,5 desviaciones típicas por debajo de la media ($T \leq 35$), aumentan ligeramente los porcentajes en cada una de las variables estudiadas, pero sigue siendo importante la frecuencia en las áreas anteriormente comentadas.

Sin embargo, si consideramos el criterio más laxo, es decir, 1 desviación típica por debajo de la media ($T \leq 40$), el porcentaje de pacientes con deterioro aumenta considerablemente en la mayoría de las variables estudiadas, especialmente en las que componen al memoria verbal, RI_A1 (40,5 %), RI_AT (40,5), RL_CP (27,5 %), RL_LP (29,7 %) y RCN_AC (27%). Así mismo, continúan elevados los porcentajes de pacientes con alteración de las variables que componen la memoria visual, RINM (48,6%), RDEM (51,4%) y RTO (39,2%). Por último, también se encuentran elevados los porcentajes de pacientes con deterioro en las variables que componen la fluencia verbal, ANIM (52,1 %) y FAS (72,9%).

(Ver tabla 6)

Tabla 6: Porcentajes de pacientes con deterioro en cada una de las variables según los diferentes criterios de deterioro.

VARIABLES	CRITERIOS DE DETERIORO					
	30		35		40	
	% PACIENTES	N	% PACIENTES	N	% PACIENTES	N
STROOP	1,4	1	4,2	6	15,3	11
RI_A1	4,1	3	17,2	13	40,5	30
RI_AT	8,1	6	16,2	12	40,5	30
RL_CP	5,4	4	9,5	7	27	20
RL_LP	8,1	6	12,2	9	29,7	22
RCN_AC	10,8	8	16,2	12	27	20
RINM	24,3	12	40,5	30	48,6	36
RDEM	27	26	41,9	31	51,4	38
RTO	13,5	10	23	17	39,2	29
ANIM	29,2	14	37,5	18	52,1	25
FRUT	8,3	4	12,5	6	16,7	8
FAS	29,2	14	60,4	29	72,9	35

En segundo lugar, procedimos a estudiar la prevalencia de deterioro neuropsicológico según el criterio de **al menos 1 área afectada** o el criterio de **al menos 2 áreas afectadas** para los puntos de corte anteriores. Para ello, se realizaron análisis descriptivos (porcentaje y frecuencia) del número de pacientes que cumplían esos criterios. Los resultados mostraron que para el criterio de al menos 1 área afectada, la prevalencia del deterioro sería de 40% para $T \leq 30$, 40% para $T \leq 35$ y 20% para $T \leq 40$. Para el criterio de al menos dos áreas afectadas, la prevalencia de deterioro es de 20% para $T \leq 30$, 40% para $T \leq 35$, y 80% para $T \leq 40$ (Ver tabla 7).

Tabla 7: Porcentaje de pacientes con sólo un área afectada, o al menos 2 áreas afectadas según los distintos puntos de corte.

CRITERIO DE DETERIORO	NINGÚN ÁREA AFECTADA			1 AREA AFECTADA			AL MENOS 2 ÁREAS AFECTADAS		
	$T \leq 30$	$T \leq 35$	$T \leq 40$	$T \leq 30$	$T \leq 35$	$T \leq 40$	$T \leq 30$	$T \leq 35$	$T \leq 40$
N	26	12	4	31	27	15	16	33	53
%	40%	20%	0%	40%	40%	20%	20%	40%	80%

En cuanto a las áreas afectadas, estudiamos la prevalencia de deterioro en cada una de las áreas estudiadas, es decir, la atención, la memoria verbal, la memoria visual y la fluidez verbal según los distintos criterios de deterioro ($T \leq 30$, $T \leq 35$ y $T \leq 40$). (Ver tabla 8).

Tabla 8: Prevalencia de deterioro en cada uno de las áreas afectadas según los distintos puntos de corte.

CRITERIO DE DETERIORO	ATENCIÓN			MEMORIA VERBAL			MEMORIA VISUAL			FLUIDEZ VERBAL		
	$T \leq 30$	$T \leq 35$	$T \leq 40$	$T \leq 30$	$T \leq 35$	$T \leq 40$	$T \leq 30$	$T \leq 35$	$T \leq 40$	$T \leq 30$	$T \leq 35$	$T \leq 40$
N	1	3	11	13	25	47	21	42	53	23	36	40
%	0%	0%	10%	20%	30%	60%	30%	60%	70%	30%	50%	50%

5. Discusión

El objetivo de este estudio fue comprobar la prevalencia de deterioro neuropsicológico en una muestra de pacientes LES españoles. Para ello, en primer lugar, se ha estudiado el porcentaje de deterioro cognitivo en un grupo de pacientes según adoptemos criterios de deterioro más estrictos, es decir, dos desviaciones típicas (puntuación T igual o menor a 30); deterioros medios, es decir, una desviación y media (puntuación T igual o menor a 35); y por último, criterios más laxos, es decir, una desviación típica (puntuación T igual o inferior a 40). El interés en realizar esta distinción ha sido que las distintas investigaciones sobre el tema no han utilizado un criterio homogéneo, pudiendo ser este un motivo más de la heterogeneidad y diversidad de los resultados encontrados.

Tal y como podíamos esperar, se han encontrado diferencias en función de la utilización de uno u otro criterio. Utilizando el criterio más restrictivo, se han encontrado deterioros en memoria visual, en concreto en los procesos de recuerdo inmediato (24,3%) y demorado (27%), así como en fluidez verbal, tanto en la semántica como en la fonológica (29,2%). Utilizando el criterio medio, los hallazgos muestran deterioros en las mismas áreas, pero con porcentajes más elevados. Sin embargo, utilizando el criterio más laxo, se encuentran deterioros en todas las áreas evaluadas en porcentajes elevados. Concretamente, en todos los procesos de memoria verbal: recuerdo inmediato en el primer ensayo (40,5%), recuerdo total (40,5%), recuerdo libre a corto plazo (27,5%), recuerdo libre a largo plazo (29,7%) y reconocimiento (27%). En cuanto a la memoria visual, también existen deterioros en todos los procesos analizados: recuerdo inmediato (48,6%), recuerdo demorado (51,40%), y reconocimiento (39,2%).

Por último, tanto la fluidez verbal semántica (52,1%), como la fonológica (72,0%) arrojan altos porcentajes de deterioro.

Otra forma común de considerar el deterioro neuropsicológico ha sido utilizar el criterio del número de áreas deterioradas (Hanly y cols., 1992, 1993; Ainala y cols., 2001; Brey y cols., 2002; Kozora y cols., 2004; Peralta y cols., 2005; Lapteva y cols., 2006). También previas investigaciones han variado en función de considerar deterioro neuropsicológico tan solo cuando existe un área dañada, o bien considerarlo cuando al menos dos funciones cognitivas se encuentran afectadas. Por ello, hemos estudiado también los porcentajes de pacientes con sólo un área afectado, o al menos dos áreas deterioradas, realizándolo también en función de los distintos criterios de deterioro anteriormente mencionados. Los resultados han mostrado que utilizando criterios más estrictos, el 40% de los pacientes muestran deterioro en un área, y 20% en al menos dos áreas, si utilizamos el criterio medio, 40% de los pacientes muestran deterioros en al menos dos áreas y en un área. . Por último, si tomamos el criterio menos restrictivos se encuentran deterioros en el 20% de los pacientes en sólo un área, arrojándose un porcentaje elevado de pacientes con deterioro en al menos dos áreas (80%).

Por último, con el objetivo de determinar qué áreas son las más deterioradas, se ha estudiado el porcentaje de pacientes que muestran deterioros en atención, memoria verbal, memoria visual y fluidez verbal, una vez más considerando los tres puntos de corte de deterioro cognitivo antes mencionados. El área con menos deterioro es la atención, que no se encuentra deteriorada si se utiliza el criterio más estricto, y arroja sólo un porcentaje del 10% de pacientes con deterioro en esta función si se considera el criterio más laxo como indicador de deterioro. En cuanto a la memoria verbal, el 20% de pacientes muestran deterioro con el criterio más restrictivo, y un porcentaje de 60%

de pacientes con deterioro con el criterio más laxo. Sin embargo, la memoria visual ha sido el área que arroja mayores porcentajes, en concreto, el 30% de pacientes presentan deterioro adoptando el criterio más estricto, y el 70% de pacientes muestran daños si tenemos en cuenta el criterio menos restrictivo. Por último, en cuanto a la fluidez verbal, el 30% de pacientes muestran daño en esta función con el criterio restrictivo y 50% con el más laxo.

Por tanto, como podemos observar, en función de los criterios de deterioro que adoptemos el rango de deterioro neuropsicológico oscila aproximadamente en el mismo rango que ha arrojado una investigación reciente, que sitúa el porcentaje de deterioro neuropsicológico entre el 15 y el 80% (Borchers y cols., 2005). Por tanto, la cuestión de adoptar un criterio más o menos estricto puede ser una causa más de la heterogeneidad y diversidad de los resultados obtenidos por las diferentes investigaciones. En este sentido, investigaciones que adoptan criterios más estrictos (Ainala y cols., 2001; Brey y cols., 2002; Hanly y cols., 1992, 1993; Lapteva y cols., 2006; Peralta y cols., 2006) encuentran prevalencias similares a las que encontramos en este estudio con criterios más estrictos, dentro de un rango del 25-38%, criterio que por otro lado, es el que recomienda el ARA. En definitiva, hemos encontrado una prevalencia de deterioro del 20% en pacientes LES españoles, utilizando los criterios de la ARA (al menos dos áreas afectadas con dos desviaciones por debajo de la media). Así mismo, utilizando estos mismos criterios, no se han encontrado deterioros en atención, aunque sí en memoria verbal (20% de deterioro), en memoria visual (30% de deterioro) y fluidez (30% de deterioro).

Sin embargo, la cuestión de cuál puede ser el mejor criterio que adoptemos para considerar deterioro cognitivo es una cuestión compleja y que puede estar en función de

los objetivos que nos planteemos con la evaluación neuropsicológica. Como ha quedado reflejado anteriormente, un criterio laxo de deterioro consistente en considerar afectada una función cognitiva cuando se obtengan puntuaciones T iguales a 40 arroja una prevalencia y porcentajes de deterioro muy elevados, por lo que considerar este criterio hace probable que obtengamos daños de forma frecuente; sin embargo, adoptarlo puede ser útil para estudiar con más detalle las quejas neuropsicológicas que manifiesten los pacientes. Sin embargo, quizá deberían utilizarse criterios más restrictivos de cara a realizar rehabilitación neuropsicológica con los pacientes y en futuras investigaciones, puesto que además de ser el que recomienda la ARA y que posibilitaría, en caso de que se adoptase de forma uniforme por todos los estudios, una mejor comparación de resultados.

En nuestro estudio, tal y como hemos comentado anteriormente, adoptando el criterio que recomienda la ARA, los resultados muestran deterioro cognitivo en fluidez verbal y en memoria visual en los procesos de recuerdo inmediato y demorado, en un porcentaje similar al arrojado por investigaciones que también adoptan un criterio más estricto. En este sentido, un estudio reciente (Coín y cols., 2008), encuentra deterioros en memoria visual en pacientes LES en comparación con un grupo control constituido por pacientes con Lupus Discoide Crónico, enfermedad también autoinmune, pero sin implicación del sistema nervioso.

Sin embargo, los hallazgos del estudio podrían estar limitados por varios factores; por un lado, el hecho de tener que utilizar baremos españoles para la población estudiada ha limitado la elaboración de una batería neuropsicológica más extensa que recogiese más funciones cognitivas; por otro lado, la escolaridad de los pacientes utilizados y el índice de actividad de la enfermedad han sido bajos, cuestiones que no

sabemos si es representativa de la mayoría de los pacientes LES españoles, por lo que futuras investigaciones deberán solventar estos aspectos.

Como conclusión, podemos afirmar que la prevalencia de deterioro neuropsicológico encontrado en los pacientes LES españoles es similar a la encontrada por otras investigaciones que han considerado el mismo criterio de deterioro (Ainala y cols., 2001; Brey y cols., 2002; Hanly y cols., 1992, 1993; Lapteva y cols., 2006; Peralta y cols., 2005). Por tanto, y tal y como hemos comentado, la diversidad de resultados, aunque en parte puede ser debida a la propia naturaleza de la enfermedad, también puede estar causada por cuestiones metodológicas que deberían uniformarse con el fin de hacer posible la comparación de resultados. En este sentido, el estudio que nos ocupa arroja los primeros datos de prevalencia de deterioro cognitivo en población española en pacientes LES habiéndose tratado de acomodar los criterios de la investigación a las recomendaciones propuestas por la ARA en 1999, y que permiten dotar de mayor fiabilidad y uniformidad a los resultados obtenidos.

CAPÍTULO 7

ESTUDIO 2: DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDADES

AUTOINMUNES

1. Introducción

Como hemos comentado anteriormente a lo largo de este trabajo, existen numerosas investigaciones que ponen de manifiesto la existencia de alteraciones cognitivas en el LES (Ad Hoc Comitee on Lupus Response, 2007; Carbotte y cols., 1986; Coín y cols., 2008; Denburg y cols.; Glanz, 2006; Monastero y cols., 2001; 1987; Sabadini y cols., 1999; Spangerberg y cols., 2000). Se pueden constatar por tanto, una diversidad considerable de deterioros cognitivos demostrados en pacientes LES. Esta diversidad dificulta atribuir un déficit determinado o modelo de déficit específico al LES. Dichos deterioros, son considerados e interpretados como reflejo de la implicación del SN; de hecho, como también ya hemos comentado con anterioridad, el ARA ha pasado a considerar dichos deterioros cognitivos como un síntoma más del lupus neuropsiquiátrico, y por tanto, signo de implicación del SN.

Sin embargo, pocas son las investigaciones que se han ocupado de estudiar estas alteraciones en otras enfermedades autoinmunes distintas al LES. Un estudio reciente establece comparaciones entre pacientes LES y pacientes con AR (Hanly, Fisk, McCurdi, Fougere y Douglas, 2005). Los resultados muestran una mayor prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes con LES, además de mayor prevalencia de quejas de alteración cognitiva y síntomas depresivos.

En este sentido, una revisión sobre el tema, llevada a cabo por Carbotte y cols., (1995), tuvo como objetivo estudiar las alteraciones neuropsicológicas en algunas enfermedades autoinmunes en las cuales hay complicaciones neuropsiquiátricas documentadas. Por supuesto, destaca las alteraciones cognitivas en el LES, aunque apuntaron la existencia de éstas en otros síndromes autoinmunes, como el Síndrome de Sjögren, cuyas complicaciones involucran el sistema nervioso periférico y el central

(Mellgren, Conn, Stevens y Dyck, 1989; Onley, 1992). En dicha enfermedad, se han estudiado las alteraciones cognitivas en pacientes que han sido seleccionados por la presencia de alteraciones del SNC, o en los cuales el deterioro cognitivo ha sido sospechado. La explicación que sustenta la hipótesis del mecanismo de disfunción cognitiva en dicho síndrome ha sido la infiltración de linfocitos en el SNC; esto ha sido apoyado por los descubrimientos de anormalidades en el fluido cerebroespinal que recuerda a la esclerosis múltiple (Alexander y cols., 1986), y la existencia de anormalidades conductuales en ratones con enfermedad similar al Síndrome de Sjögren (Sakic y cols., 1992).

Sin embargo, dichos estudios no están exentos de problemas metodológicos, y se caracterizan por ausencia de grupo control, criterios de deterioro no delineados claramente, y utilizan baterías y pruebas neuropsicológicas no consensuadas. No obstante, los resultados han mostrado deterioros leves fundamentalmente en atención y concentración.

Otro síndrome en el cual se han estudiado los deterioros cognitivos ha sido el Síndrome de Mialgia-Eosinofilia. Dicha enfermedad multisistémica se caracteriza por la asociación con la ingestión de productos que contenían L-triptófano, cambios en la piel esclerodérmicos, enfermedad cardiopulmonar, anormalidades neuromusculares y profunda eosinofilia periférica (cifra en sangre periférica superior). Un estudio ha mostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes afectados con dicho síndrome informaron de dificultades en concentración, memoria a corto plazo y pensamiento lógico. (Center of Disease Control, 1991). Esto ha sido confirmado por otros estudios que comprobaron la existencia de dichas alteraciones, encontrando deterioros en memoria, razonamiento conceptual y velocidad motora (Lynn, Rammohan, Bornstein y

Kissel, 1992, Krupp, Masur y Kaufman, 1993). De este modo, a pesar del pequeño número de investigaciones hasta la fecha, hay un consenso considerable en cuanto a la existencia de problemas cognitivos en la enfermedad. Sin embargo, son pocos los pacientes que han sido sometidos a evaluación neuropsicológica formal.

Tampoco se han descrito este tipo de alteraciones en otras enfermedades autoinmunes, como la Esclerodermia y el Lupus Cutáneo Crónico (LDC). La primera se caracteriza por un endurecimiento patológico de los tejidos, habiéndose descrito efectos psicológicos de dicha enfermedad (Lankveld, Vonk, Teunissen y cols., 2007); sin embargo no se han mencionado posibles deterioros cognitivos. Lo mismo ocurre con el LDC, desorden autoinmune que puede manifestarse con gran variedad de presentaciones clínicas, pero tampoco se han descrito alteraciones cognitivas (Callen, 2004).

Por tanto, el objetivo de este trabajo es investigar si las alteraciones neuropsicológicas son propias de todas las enfermedades autoinmunes crónicas, o bien son específicas de aquellas con clara implicación del SNC. Ello nos permitirá descartar variables como la cronicidad o la autoinmunidad de la enfermedad como posibles mecanismos causales de la alteración cognitiva en el LES. Como hemos comentado, son numerosas las investigaciones que se han ocupado de estudiar el funcionamiento cognitivo en el LES, pero son muy escasas las investigaciones que se han ocupado de otras enfermedades autoinmunes. El hecho de corroborar que sean propias de aquellas con implicación del SN permitirá aportar una mayor comprensión a la sintomatología propia de la enfermedad, desarrollar un plan de intervención específico, completo y adecuado a este tipo de pacientes, así como poder aportar más información al complejo entramado causal de las alteraciones cognitivas en el LES.

2. Objetivos e hipótesis

El objetivo general que nos planteamos con este estudio es estudiar si las alteraciones neuropsicológicas son propias de la alteración cerebral o de otras variables propias de una enfermedad crónica autoinmune.

- **Objetivo 1:** Estudiar si las alteraciones neuropsicológicas son propias del LES, o de las enfermedades autoinmunes.
- **Objetivo 2:** Estudiar qué funciones cognitivas están deterioradas en el LES, con respecto a otras enfermedades autoinmunes (LDC y Esclerodermia).

De estos objetivos, se derivan las siguientes hipótesis:

- **Hipótesis 1:** las alteraciones neuropsicológicas serán propias de aquellas enfermedades que conlleven implicación cerebral (LES), pero no de todas las condiciones autoinmunes.
- **Hipótesis 2:** las funciones cognitivas deterioradas serán las que característicamente se han encontrado en anteriores investigaciones, por tanto, la memoria y la atención fundamentalmente.

3. Metodología

3.1. Participantes

Participaron en el estudio 74 pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), 18 pacientes diagnosticados de Lupus Discoide Crónico (LDC), y 17 pacientes diagnosticados de esclerodermia (ESC). Estas últimas son también enfermedades autoinmunes crónicas, pero sin implicación del sistema nervioso, y todos ellos pertenecientes a la Unidades de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico

San Cecilio y del Hospital Virgen de Las Nieves de Granada. Del total de 109 pacientes, 12 eran hombres y 97 mujeres. La media de edad de los pacientes es de 42,1 años en los LES (DT= 11,95), 43 años (DT= 10,82) en los LDC, y 50 años (DT=14,5) en la Esclerodermia (Ver tabla 9)

Tabla 9: Datos demográficos y clínicos de la muestra.

	LES Media y DT	LDC Media y DT	ESCLERODERMIA Media y DT
EDAD	42,13 (11,95)	43 (10,82)	50 (14,5)
ESCOLARIDAD	1,52 (1,02)	1,38 (0,69)	1,35 (0,93)
SLICC	1,00 (1,77)		
SLEDAI	,38 (.96)		

Nota: SLICC: índice de daño corporal; SLEDAI: índice de actividad de la enfermedad

El médico proponía a los pacientes LES la participación en el estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión que se han descrito en el estudio anterior.

3.2. Instrumentos

- ***Entrevista exploratoria inicial de eventos neuropsicológicos***, la cual proporciona el punto de vista subjetivo del paciente acerca de las diversas áreas de funcionamiento cognitivo, como son la memoria, atención, concentración, velocidad de procesamiento, lenguaje.. en relación con la vida cotidiana del paciente. También explora el estado de ánimo, problemas de sueño, cambios en su personalidad y relaciones sociales y familiares, así como la historia médica en relación a su enfermedad.
- ***Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (Benedet, 1998) (TAVEC)*** para la evaluación de la memoria episódica verbal, consistente en una lista de palabras que se presentan al sujeto cinco veces con el fin de evaluar diferentes

procesos de memoria, como son el recuerdo inmediato, la curva de aprendizaje y el almacenamiento de la información transcurridos 20 minutos tras la última presentación de la lista.

- **Test de la Figura Compleja de Rey (TFCR)** (Meyers y Meyers, 1995), para la evaluación de la memoria episódica visual, consistente en una figura compleja que el paciente ha de copiar, recordar inmediatamente (3 minutos), y transcurridos 30 minutos volver a recordar, tanto de forma libre, como mediante reconocimiento de partes que la integran.
- **Test de Colores y Palabras (STROOP)**, utilizado para evaluar el funcionamiento ejecutivo, la inhibición cognitiva de una respuesta automática en favor de realizar una respuesta menos usual (Spreeen y Strauss, 1998); consiste en tres presentaciones en las que se demandan tareas distintas; en la primera, se presenta al sujeto nombres de colores (azul, verde y rojo) escritos en tinta negra debe leer; en la segunda, se presentan cruces tintadas en color, debiendo en esta ocasión decir el color de la tinta; en la tercera presentación, se presentan nombres de colores escritos en distinto color; en esta ocasión debe de nombrar el color de la tinta e inhibir la lectura. Se registran el número de errores y el número de aciertos para cada una de las partes (Lezak, 2004).
- **Ruff 2y7 Selective Attention Test (Ruff RM y Allen CC, 1996)** para la evaluación de la atención. El test consiste en 20 ensayos, y en cada uno, 30 estímulos (2 y 7) se presentan de forma aleatoria mezclados con otros distractores, pudiendo ser números o letras. Los 20 ensayos se distribuyen de forma aleatoria y consisten en 10 detecciones automáticas y 10 detecciones controladas. El tiempo total de administración son 5 minutos.

3.3. Procedimiento

El procedimiento de los pacientes LES fue descrito en el anterior estudio, y es también el mismo que se ha seguido para la evaluación de los pacientes LDC y las Esclerodermias.

3.4. Variables y análisis estadísticos

Las variables dependientes del estudio fueron las siguientes:

STROOP

STROOP-INT: puntuación T de la variable interferencia del STROOP.

RUF 2&7

VDA: puntuación T de la variable velocidad de detección automática del Ruff 2y7

EXA: puntuación T de la variable exactitud de detección automática del Ruff 2y7

VBC: puntuación T de la variable velocidad de búsqueda controlada del Ruff 2y7

EBC: puntuación T de la variable exactitud de búsqueda controlada del Ruff 2y7

VT: puntuación T de la variable velocidad total del Ruff 2y7

ET: puntuación T de la variable velocidad de exactitud total del Ruff 2y7

TAVEC

RI_A1: puntuación T de la variable recuerdo inmediato en el primer ensayo del TAVEC

RI_AT: puntuación T de la variable recuerdo total del TAVEC

RI_CP: puntuación T de la variable recuerdo a corto plazo del TAVEC

RI_LP: puntuación T de la variable recuerdo a largo plazo del TAVEC

RECON_AC: puntuación T de la variable reconocimiento del TAVEC

TFCR

RINM: puntuación T de la variable recuerdo inmediato del TFCR

RDEM: puntuación T de la variable recuerdo demorado del TFCR

RTO: puntuación T de la variable reconocimiento del TFCR

Para realizar los análisis estadísticos, se consideró como variable independiente fue el grupo pacientes con tres niveles (LES, LDC y esclerodermia).

Para comprobar si existían diferencias en las diferentes variables neuropsicológicas entre los tres grupos de pacientes se realizaron quince ANOVAs y análisis Post Hoc (7 para atención, 5 para memoria verbal, y 3 para memoria visual), siendo el grupo de pacientes la variable independiente con tres niveles (LES, LDC y esclerodermia) y las puntuaciones obtenidas en cada uno de los test, las variables dependientes.

Para todos los análisis, se adoptó un nivel de significación del 0.05.

4. Resultados

Para comprobar el objetivo de este estudio se compararon los pacientes LES con otros grupos de enfermedades autoinmunes crónicas sin afectación del SNC, como son el Lupus Discoide Crónico y la Esclerodermia. Para ello, se realizaron 15 ANOVAs en un diseño entregrupos siendo el factor el grupo de enfermedad con tres niveles (LES vs. LDC vs ESC) y como VDs las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas. Los resultados mostraron que existían diferencias estadísticamente significativas en las variables RINM [$F(2,106)= 5'801$; $p<0'004$], RDEM [$F(2,106)= 5'822$; $p<0'004$] y RTO [$F(2,106)= 6,357$; $p<0'002$], siendo en todos los casos la puntuación del grupo LES menor que la de los otros grupos (Ver tabla 10 y Figura 7)

Tabla 10: Anova de las diferentes variables de memoria visual, verbal y atención.

VARIABLE	GRUPO LES MEDIA +-DT	GRUPO LDC MEDIA +-DT	GRUPO ESC MEDIA +-DT	F	p	SCHEFFE
STROOP	46,81(6,7)	45,70(8,7)	48(10)	0,362	0,697	
VDA	45,76(10,07)	46,23(9,2)	47,09(9,6)	0,91	0,913	
EXA	45,02(10,08)	46,29(11,2)	48,45(6,3)	0,58	0,590	
VBC	41,73(9,5)	40,58(8,7)	41,81(10,27)	0,104	0,902	
EBC	43,44(10,8)	46,17(11,49)	42,90(11,53)	0,464	0,630	
VT	45,32(9,8)	46,05(8,89)	46(8,84)	0,33	0,967	
ET	44,14(9,3)	45,94(10,59)	45,54(7,2)	0,308	0,736	
RI_A1	45,60(9,29)	42,55(7,5)	43(8,41)	1,216	0,301	
RI_AT	44,67(9,8)	45,44(7,8)	46,47(9,5)	0,262	0,770	
RL_CP	45,85(9,1)	47(7,34)	47,76(6,35)	0,417	0,660	
RL_LP	46,27(9,66)	48,5(8,29)	47,52(7,36)	0,489	0,615	
RCN_AC	46,45(11,9)	46,38(6,4)	49,23(6,92)	0,501	0,607	
RINM	40,6(14,53)	49,2(11,18)	50,8(10,97)	5,801	0,004	LES<(LDC=ESC)
RDEM	39,87(15,00)	49,33(10,69)	49,7(10,74)	5,822	0,004	LES<(LDC=ESC)
RTO	43,11(11,9)	44,38(6,9)	53,41(7,9)	6,357	0,002	(LES=LDC)<ESC

Nota: STROOP: puntuación T de la variable interferencia del STROOP; VDA: puntuación T de la variable velocidad de detección automática del Ruff 2y7; EXA: puntuación T de la variable exactitud de detección automática del Ruff 2y7; VBC: puntuación T de la variable velocidad de búsqueda controlada del Ruff 2y7; EBC: puntuación T de la variable exactitud de búsqueda controlada del Ruff 2y7; VT: puntuación T de la variable velocidad total del Ruff 2y7; ET: puntuación T de la variable velocidad de exactitud total del Ruff 2y7; RI_A1: puntuación T de la variable recuerdo inmediato en el primer ensayo del TAVEC; RI_AT: puntuación T de la variable recuerdo total del TAVEC; RI_CP: puntuación T de la variable recuerdo a corto plazo del TAVEC; RI_LP: puntuación T de la variable recuerdo a largo plazo del TAVEC; RECON_AC: puntuación T de la variable reconocimiento del TAVEC; RINM: puntuación T de la variable recuerdo inmediato del TFCR; RDEM: puntuación T de la variable recuerdo demorado del TFCR; RTO: puntuación T de la variable reconocimiento del TFCR

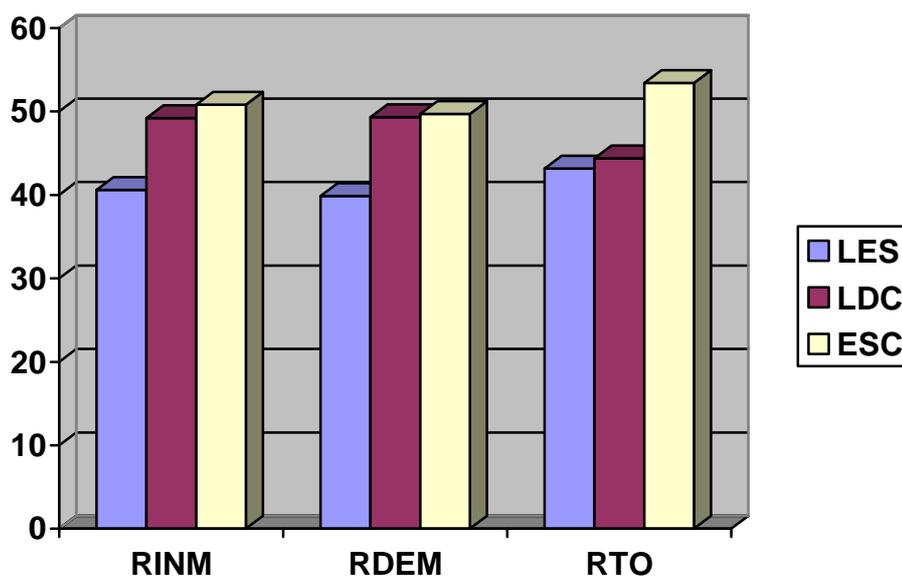


Figura 7: Puntuaciones T de cada uno de los grupos en las variables de memoria visual que muestran diferencias estadísticamente significativas.

5. Discusión

El principal objetivo de este estudio fue comprobar si las alteraciones neuropsicológicas del LES son específicas de esta patología o propias de las enfermedades autoinmunes crónicas. Para ello, comparamos los pacientes LES con otros grupos de enfermedades autoinmunes sin afectación del SNC, como son el LDC y la Esclerodermia.

Los resultados mostraron los pacientes LES muestran mayor deterioro neuropsicológico que los pacientes con LDC y esclerodermia en las todas las variables de memoria visual, excepto en la variable de reconocimiento, en la que el grupo LES y LDC no muestran diferencias entre ellos, aunque sí respecto al grupo de esclerodermia. No existen diferencias significativas en las variables de otras áreas. Por tanto, parece que las alteraciones neuropsicológicas son específicas del Lupus Eritematoso Sistémico, probablemente debido a la implicación cerebral que puede producirse en este tipo de

patología autoinmune. Si consideramos los escasos estudios que se han encargado de estudiar las alteraciones neuropsicológicas en otras enfermedades autoinmunes (Carbotte y cols., 1995; Center of Disease Control, 1991; Hanly y cols., 2005; Krupp y cols., 1993; Lynn y cols., 1992), nuestros resultados están en consonancia con lo hallado anteriormente, en el sentido de que parece que las alteraciones cognitivas son propias de aquellas que pueden cursar con implicación cerebral.

Otra prueba de ello es que es que cuando la implicación del SNC es mayor, (presencia de otras alteraciones neuropsiquiátricas -NPLES) en los pacientes LES, esto influye en el rendimiento cognitivo de los pacientes. En este sentido, Carlomagno y cols., 2000, en una muestra de 51 sujetos, 27 NPLES y 24 no NPLES, encuentran una prevalencia total de 29.4, distribuyéndose los sujetos dañados de la siguiente forma: 10/27 NPLES y 5/24 no NPLES, por tanto, aquí se vuelve a confirmar el hecho de que los deterioros cognitivos aparecen independientemente de la existencia de otros síndromes neuropsiquiátricos, aunque cuando estos se dan, la prevalencia es todavía mayor.

Es importante destacar que únicamente se han encontrado diferencias significativas en un dominio específico, como es la memoria visual en todos sus procesos, tanto de recuerdo libre inmediato y demorado, como de reconocimiento. Por tanto, este resultado puede indicar que aunque pueden existir alteraciones cognitivas en otras enfermedades autoinmunes, sobre todo de atención y concentración (Carbotte y cols., 1995), parece que las alteraciones de memoria son más propias del LES. De hecho, la memoria es una de las áreas neuropsicológicas más frecuentemente deterioradas en estos pacientes (Ainiala y cols., 2001; Coín y cols., 2008; Denburg y Denburg, 1986; Denburg y cols., 1987; Hanly, 1992; Hay, 1992; Ferstl y cols., 1992;

Kutner y cols., 1988; Loukkola y cols., 2003; Monastero y cols. 2001; Panolis y cols., 2007; Peralta y cols., 2005; Sabbadini y cols., 1999; Spangenberg y cols., 2000; Tomietto y cols., 2007).

Por otro lado, la diferencia entre la frecuencia de deterioro en memoria visual y verbal puede explicarse por varios factores. En primer lugar, debemos comentar la posibilidad de que los efectos encontrados sean debidos a la reducida muestra de controles utilizados en nuestro estudio (pacientes LDC y Esclerodermias), aunque no debemos olvidar que constituyen el 23,37% de la muestra, porcentaje similar al porcentaje de pacientes que sufren esta enfermedad en la población general (<http://www.medynet.com>). Además, los deterioros en memoria visual también han sido encontrados en otros estudios con muestras más amplias (Hay, 1992; Ferstl y cols., 1992), sin embargo otros han encontrado deterioros en ambas (memoria verbal y visual) (Carbotte y cols., 1986; y cols., 1987; Spangenberg y cols., 2000; Monastero y cols., 2001; Kutner y cols., 1988; Hanly, 1992; Ainiala y cols., 2001).

Otra posible razón que explicaría los resultados obtenidos puede ser la lateralización del deterioro en uno de los dos hemisferios. Tal y como han mostrado otras investigaciones neuropsicológicas la memoria está representada los lóbulos temporales, relacionándose el lóbulo temporal izquierdo con la memoria verbal, y el derecho con la memoria visual (Campo, León-Carrión, Domínguez-Roldán, Revuelta y Murrillo-Cabezas, 1998; Gleibner, Helmstaedter y Elger, 1998; Szabó y cols., 1998). Una afectación mayor del lóbulo temporal derecho en pacientes LES podría explicar el mayor deterioro en memoria visual. (Myers y Myers, 1995). Esta hipótesis es corroborada por Sabbadini y cols., (1999), quienes afirman que hipoperfusiones en el lóbulo derecho correlacionan con la ejecución en el Rey Complex Figure Test (RCFT),

test que evalúa la memoria visual. Otros estudios con técnicas de imagen cerebral corroboran la hipótesis de la lateralización del daño, como el de Carbotte y cols., (1992) que utilizando PET encuentran alteraciones en pacientes LES del lóbulo temporal y parietal derechos, coincidiendo con deterioros visoespaciales y de memoria.

Otro estudio reciente (Glanz y cols, 2005) encuentran también una lateralización del daño en el hemisferio izquierdo, encontrando deterioros en memoria verbal entre otros, y atribuyen dicha lateralización en sus pacientes a efectos en regiones específicas del cerebro de mediadores inmunes (Felten y Felten, 1987), afirmando que la disfunción lateralizada en el lupus puede indicar una relación entre el desarrollo de asimetrías cerebrales y una siguiente vulnerabilidad de ciertos tipos de células a la influencia inmune (Glanz y cols., 2005).

Sin embargo, no existen evidencias que permitan afirmar una preferencia de condiciones cerebrovasculares por uno u otro hemisferio. El daño cerebral en el lupus puede ser debido entre otras causas, a un fenómeno de isquemia cerebral producido por varias causas (Jennekens y Kater, 2002), entre las cuales, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos podrían estar jugando un papel importante. (Horbach y cols., 1996; Omdal y cols., 2005).

No debemos olvidar el efecto que pueden producir las alteraciones cognitivas en el funcionamiento diario de los pacientes LES. Por ello un estudio reciente, ha investigado los efectos que puede generar el deterioro neuropsicológico, en concreto de la memoria, en la ocupación laboral. Dicha investigación pone de manifiesto que los pacientes con deterioros más graves de esta función, presentan una prevalencia más alta de desempleo (Panolis y cols., 2007), constituyendo por tanto esta una prueba más de las importantes consecuencias que pueden generar en la calidad de vida de estos

pacientes el deterioro neuropsicológico, y por tanto los beneficios que se generarían de su consideración en la evaluación, diagnóstico e intervención.

En conclusión, nuestro estudio ha encontrado alteraciones en memoria visual en pacientes españoles con Lupus Eritematoso Sistémico que no se encuentran en otras enfermedades autoinmunes que cursan sin implicación del sistema nervioso. Estos resultados pueden verse limitados por el reducido tamaño del grupo control. Por tanto, es necesario continuar investigando cada uno de los dominios cognitivos que frecuentemente se encuentran deteriorados, así como los procesos y las posibles causas de estas alteraciones. Aumentar la investigación en esta dirección permitirá conocer mejor las alteraciones neuropsicológicas en el LES y encontrar posibles aproximaciones terapéuticas para estos pacientes, que permitan una abordaje complementario e integral de todos los síntomas de la enfermedad.

CAPÍTULO 8

ESTUDIO 3: RELACIÓN ENTRE DETERIORO COGNITIVO EN LES Y HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

1. Introducción

Numerosas investigaciones han puesto de manifiesto, como se ha comentado en capítulos anteriores, que las técnicas de imagen cerebral han sido capaces de detectar la afectación cerebral en el LES. Las técnicas de neuroimagen que se han utilizado con más frecuencia en las investigaciones de pacientes LES son principalmente la Resonancia Magnética (RMN) y el la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único de la perfusión cerebral regional (SPECT).

Se ha propuesto el empleo del SPECT en la evaluación de pacientes con moderadas manifestaciones cognitivas, ya que se ha visto que es más sensible que la RMN para este tipo de pacientes (Kao y cols., 1999). Además la detección precoz de alteraciones puede proteger a pacientes con leves manifestaciones y resultados normales en RMN de daños irreversibles posteriores. La incorporación del SPECT al estudio del LES es una aportación reciente. Su eficacia está probada a la hora de detectar eventos cerebrovasculares tipo ataques isquémicos, epilepsia, demencia multiinfarto, metástasis e intoxicación por cocaína. En particular, incluso en la ausencia de alteraciones con RMN o TAC, el SPECT identifica anormalidades cerebrales a nivel funcional antes de la aparición macroscópica de daños estructurales. Por otra parte, mientras mediante el SPECT el 74% de pacientes fueron encontrados lesionados, con RM sólo el 55% (Sabbadini y cols., 1999).

Muchos son ya los estudios que apoyan la utilización del SPECT para el diagnóstico de la implicación cerebral en el LES (Govonni y cols., 2004). Una serie ya relativamente clásica de ellos fue la de Kodama y cols., (1995). Los resultados que obtuvieron fueron que un 75% de pacientes presentan hipoperfusión cerebral, e incluso un 67% sin lupus activo cerebralmente también presentan un SPECT anormal,

hipotetizando que la causa de todo ello era vasculitis mediada por anticuerpos, ya que el 72% de pacientes poseían niveles elevados de anticuerpos (ACA), relacionándose esto con trombosis y daño del SN. Lo más importante de este estudio son las conclusiones que de él se derivan; la primera es que puesto que en la autopsia de pacientes LES se encuentran repetidos daños vasculares, el SPECT es una técnica no invasiva, segura y práctica que garantiza la determinación de dichos daños; por otra parte, el hecho de que se detecte la implicación cerebral en el LES del 75% de pacientes utilizando criterios cuantitativos de determinación de daño, y el 85% si los criterios utilizados son cualitativos; sin embargo, el criterio clínico consideró sólo al 40%.

En este sentido, otro estudio de Nossent y cols., (1991) llegan a la conclusión de que el 75% de pacientes presentan anormalidades, y de estos, el 88% corresponde a sujetos con lupus activo cerebralmente, y el 67% sin evidencia de dicha actividad. Concluyen que el SPECT, al igual que los test neuropsicológicos constituye una herramienta eficaz, segura y no invasiva, capaz por su alta sensibilidad de detectar implicación del SN incluso cuando el criterio clínico lo pasa desapercibido.

Por otra parte, el SPECT también ha demostrado ser útil (Chia-Hung Kao, 1999) en la detección de anormalidades cerebrales en pacientes con SAFP con leves manifestaciones neuropsiquiátricas e incluso RMN normal, siendo las áreas más afectadas las parietales y los ganglios basales. Además existe una correspondencia entre niveles de anticuerpos AAF (ACA y AL) y hallazgos en SPECT, así como niveles elevados de ACA y bajos de C3 y anormalidades en RMN (Menon y cols., 1999).

Oku y cols., (2003) encuentran que un 71% de pacientes con LES presentan deterioros en SPECT, fundamentalmente hipoperfusiones focales y difusas, y concluyendo que el SPECT es más sensitivo para detectar hasta el 90% de pacientes con

NPLES, sin embargo, no lo es para detectar isquemias, epilepsia y otras condiciones neurológicas, y su interpretación es más difícil.

Por tanto, los resultados son bastante consistentes, en el sentido que se demuestra una mayor facilidad en detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral, más que cambios en la estructura anatómica, por lo que parece obvia la idoneidad de utilizar técnicas funcionales que permitan poner en evidencia y no dejar pasar desapercibidos a pacientes con implicación cerebral sutil e incluso nula desde el punto de vista de otras perspectivas diagnósticas.

A la vista de estos resultados, la importancia de incluir el SPECT dentro del protocolo de evaluación de pacientes LES queda más que justificada, en primer lugar por ser una herramienta no invasiva, segura y eficaz en la detección de la implicación del SN de estos pacientes, hecho que pasa desapercibido en bastantes ocasiones desde otros abordajes diagnósticos. Por otra parte, la elevada prevalencia de la posible afectación cerebral descrito en las diversas series hace sospechar de una implicación bastante mayor a la considerada anteriormente, por lo que la búsqueda e investigación de otras herramientas quizá más sensible debe considerarse prioritaria para un tratamiento y evaluación integral. Por tanto, el objetivo de este estudio es corroborar los resultados de la evaluación neuropsicológica de los pacientes de LES mediante una técnica funcional como es el SPECT que se ha demostrado como altamente sensible para evaluar las alteraciones en el flujo sanguíneo secundarias a la posible lesión cerebral en dichos pacientes, con el fin de estudiar si ambas técnicas arrojan resultados similares.

2. Objetivos e hipótesis

- **Objetivo 1:** Estudiar si existe relación entre deterioro cognitivo detectado mediante evaluación neuropsicológica y hallazgos en SPECT cerebral.
- **Objetivo 2:** Estudiar si el daño cerebral producido en cada una de las áreas cognitivas deterioradas (atención, fluidez y memoria visual y verbal) se corresponde con alteraciones funcionales en áreas cerebrales que típicamente se han relacionado con dichas funciones cognitivas.

De dichos objetivos, se derivan las siguientes hipótesis:

- **Hipótesis 1:** Existirá una relación entre deterioro cognitivo y deterioros funcionales.
- **Hipótesis 2:** Existirá relación entre deterioros en atención y alteración funcional de áreas frontales, deterioros en memoria y alteración del funcionamiento de zonas frontales, temporales y parietales, y por último, deterioros en fluidez y alteración de áreas frontales.

3. Metodología

3.1. Participantes

Participaron en el estudio 60 pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Los pacientes eran seleccionados por su médico de acuerdo a unos criterios de inclusión que han sido: tener una edad comprendida entre 18 y 65 años y reunir al menos cuatro criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) para el diagnóstico del lupus (Tan y cols., 1982). Los criterios de exclusión fueron: 1) Afectación renal; 2) Trasplante renal; 3) Pacientes con gran actividad de la enfermedad; 4) Bajo nivel cultural (analfabetismo); 5) Arterioesclerosis; 6) Cardiopatía; 7)

Accidentes vasculares; 8) Hipertensión; 9) Embarazo (excluye la posibilidad de realizar el SPECT)

3.2. Instrumentos

Los instrumentos utilizados ya han sido descritos en estudios anteriores.

- *Entrevista exploratoria inicial de eventos neuropsicológicos.*
- *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (Benedet, 1998) (TAVEC)*
- *Test de la Figura Compleja de Rey (TFCR) (Meyers y Meyers, 1995)*
- *Test de Colores y Palabras (STROOP) (Spreen y Strauss, 1998); (Lezak, 2004).*
- *Ruff 2&7 Selective Attention Test (Ruff RM y Allen CC, 1996)*
- *SPECT de Perfusión Cerebral Regional Neurodedicado de Alta Resolución.*

Desarrollado como se expone en el siguiente apartado.

3.3 Procedimiento

Los sujetos que participaron en el estudio son pacientes del Hospital Clínico “San Cecilio” y el Hospital “Virgen de Las Nieves”, concretamente de la unidad de Medicina Interna, diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Los pacientes fueron vistos en el período comprendido entre enero del 2001 a Mayo de 2004, y eran seleccionados por su médico de acuerdo a los criterios anteriormente mencionados, el cual les proponía la participación en el estudio. Si accedían, como ocurrió en todos los casos, se acordaba con el paciente una cita para su estudio ulterior citados para otro día en el que directamente se pasaba a la evaluación neuropsicológica. Todos los sujetos del estudio sabían leer y escribir y ninguno presentaba ninguna enfermedad mental en el momento de realizar el estudio. Además, cada uno de los participantes del estudio firmó

un consentimiento informado para participar en el estudio, el cual fue aprobado por el comité ético del hospital, y realizado de acuerdo con las recomendaciones de la “Helsinki Declaration”. Dichos pacientes aceptaron participar en el estudio sin ningún tipo de bonificación. El procedimiento por el cual se llevó a cabo la evaluación neuropsicológica ya ha sido descrito en estudios anteriores.

A continuación de la batería neuropsicológica los pacientes han sido explorados mediante el SPECT de perfusión cerebral regional. El desarrollo del mismo se ha realizado siguiendo el protocolo al uso en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”, y que se expone brevemente. En primer lugar el paciente es invitado a que permanezca echado en condiciones de reposo neurosensorial relativo en una habitación libre de ruidos y con luz tenue. Tras quince minutos aproximadamente, se procede a la inyección del trazador Tecnecio-99m-Etilil-di-Cisteinato Dímero (ECD), en dosis acorde al peso del paciente (20-25 mCi). Tras un periodo de aclaramiento plasmático relativo de 60 minutos se realiza la adquisición de las imágenes mediante la cámara Picker Prism 3000: colimación neurofocal de alta resolución, en matriz de 128x128, muestreo angular cada 2°, 35 segundos por paso, 75 kcts/paso. Las imágenes iniciales (*raw data*) son posteriormente reconstruidas (algoritmos de retro-reconstrucción), filtradas (Filtro ButterWorth; orden: 6.0, punto corte: 0,3), corregidas por atenuación volumétrica (método de Chang) y reorientadas en un plano virtual Órbito-Meatal (OM) hasta la obtención de imágenes en ejes ortogonales de planos transversal, coronal y sagital con un grosor de corte de 2.2 mm. En condiciones genéricas puede referirse la exploración como Tomografía Neuroespecífica de Alta Resolución. Las imágenes procesadas definitivas son valoradas por al menos dos especialistas en Medicina Nuclear con especial atención al patrón de

distribución del trazador (valoración visual global) y a la aparición de áreas de hipoperfusión local o regional predominantes. Por último, los resultados de la prueba en estos términos son la base del informe que se remite a su médico especialista.

A efectos de análisis de las imágenes junto a esta valoración visual global de la exploración se ha procedido a la cuantificación semi-automática de las mismas. Para ello las imágenes de la reconstrucción transversal, reorientadas acorde al eje OM, han sido comprimidas en grupos de 4 centradas en torno al plano de corte de máxima actividad de la sustancia gris central, ofreciendo una imagen única (resultado de la suma de los planos de corte implicados) sobre la que se ha aplicado una “máscara” de cuantificación automática pre-establecida (Figura 8) en la que se determinan las Regiones de Interés (ROIs) que se exponen en el apartado siguiente. Un ejemplo de un paciente se puede apreciar en la figura 8.

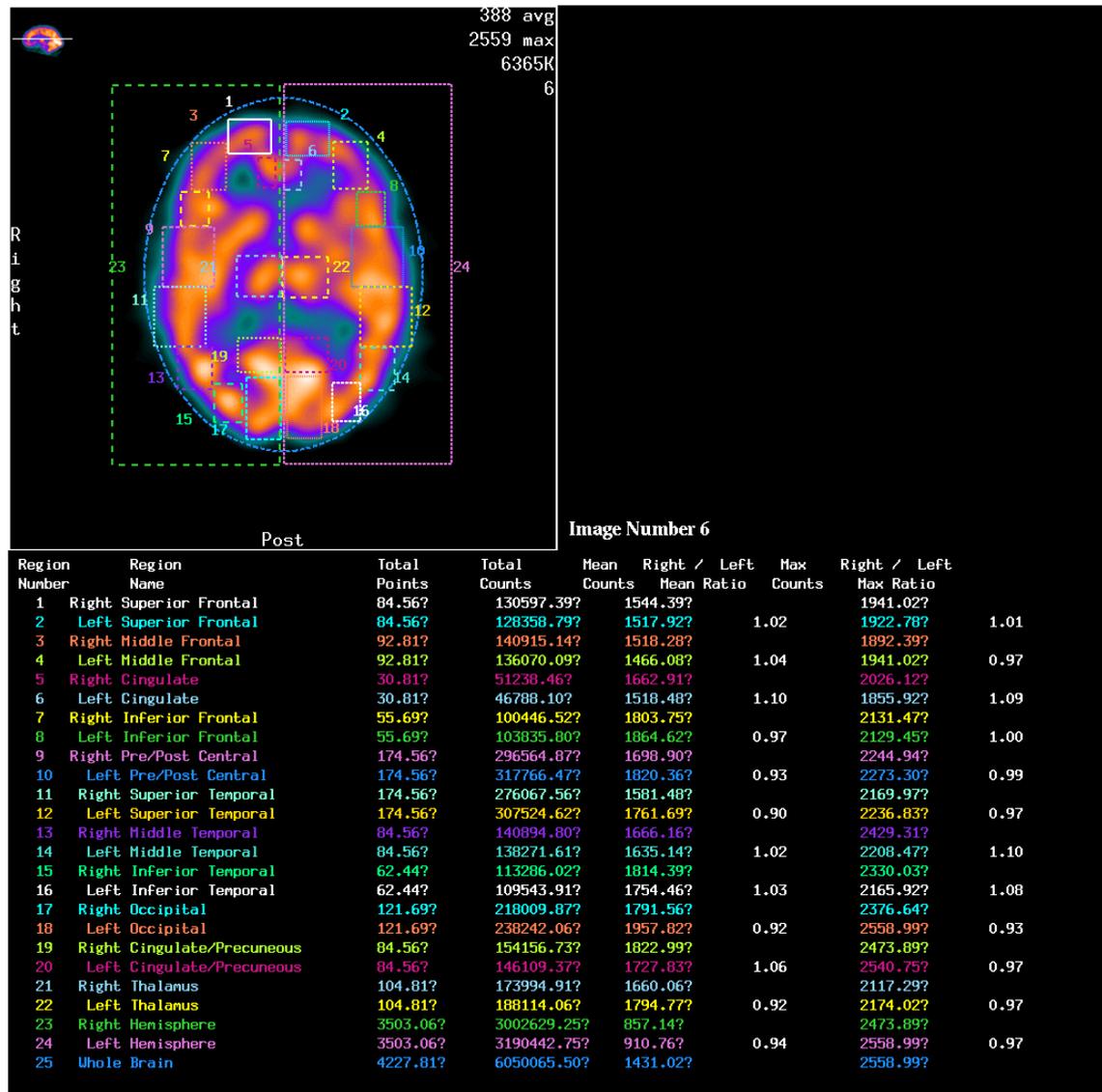


Figura 8. Máscara de las ROIs sobre las que se aplicó la semi-cuantificación.

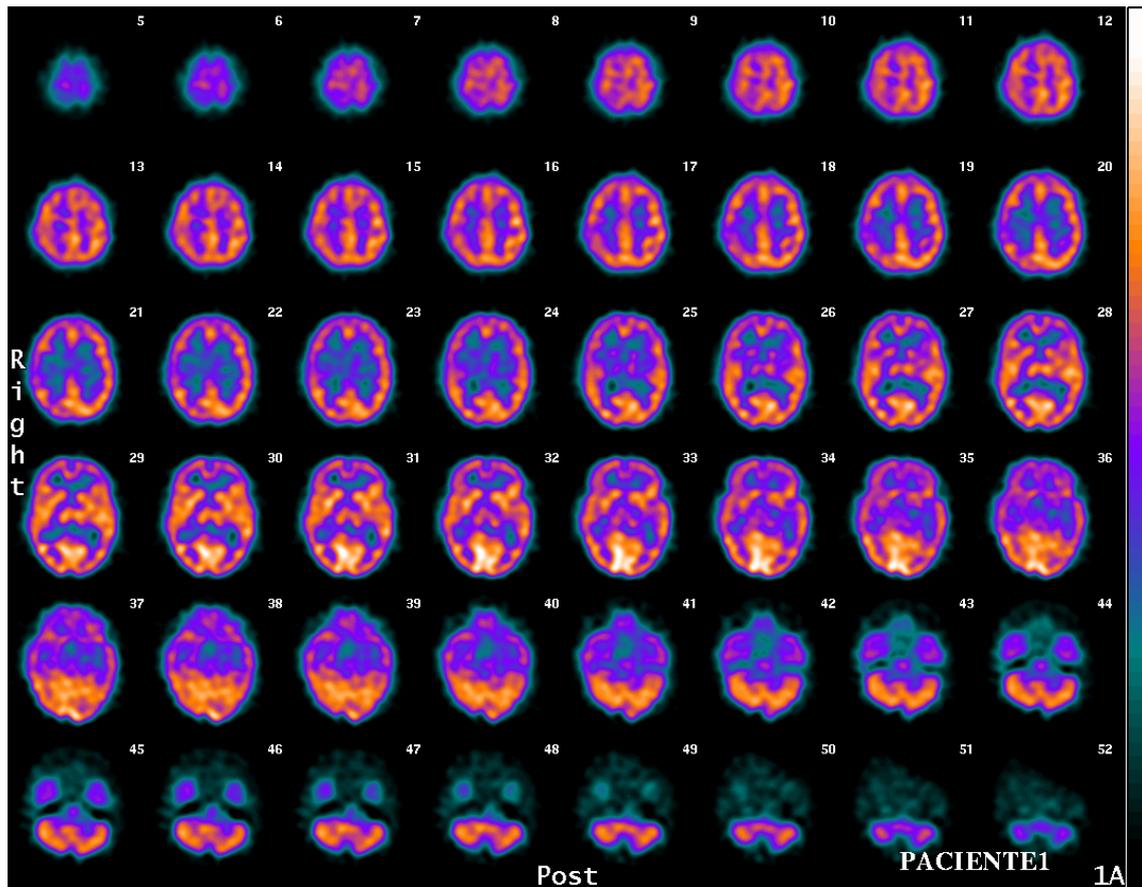


Figura 9. Ejemplo de un paciente.

3.4. Variables y análisis estadísticos

Las variables neuropsicológicas utilizadas en el estudio fueron agrupadas en las siguientes áreas:

Atención:

INTERF: puntuación T de la variable interferencia del STROOP.

STR_C: puntuación T de la variable color del STROOP.

STR_P: puntuación T de la variable palabra del STROOP

STR_PC: puntuación T de la variable palabra-color del STROOP

VDA: puntuación T de la variable velocidad de detección automática del Ruff 2&7

EXA: puntuación T de la variable exactitud de detección automática del Ruff 2&7

VBC: puntuación T de la variable velocidad de búsqueda controlada del Ruff 2&7

EBC: puntuación T de la variable exactitud de búsqueda controlada del Ruff 2&7

VT: puntuación T de la variable velocidad total del Ruff 2&7

ET: puntuación T de la variable velocidad de exactitud total del Ruff 2&7

Memoria verbal y visual:

RI_A1: puntuación T de la variable recuerdo inmediato en el primer ensayo del TAVEC

RI_AT: puntuación T de la variable recuerdo total del TAVEC

RI_CP: puntuación T de la variable recuerdo a corto plazo del TAVEC

RI_LP: puntuación T de la variable recuerdo a largo plazo del TAVEC

RECON_AC: puntuación T de la variable reconocimiento del TAVEC

RINM: puntuación T de la variable recuerdo inmediato del REY

RDEM: puntuación T de la variable recuerdo demorado del REY

RTO: puntuación T de la variable reconocimiento del REY

Fluidez visual y verbal:

RUF_UNI: puntuación T de la variable estímulos únicos del Ruff Fluency.

RUF_ERR: puntuación T de la variable error del Ruff Fluency.

ANIMALES: puntuación T de la variable semántica animales del FAS

FRUTAS: puntuación T de la variable semántica frutas del FAS

FAS: puntuación T de la variable fonológica del FAS

Las variables del SPECT han sido las distintas áreas cerebrales que se han considerado, y son las siguientes:

AREAS CEREBRALES**TEMPORAL**

QT-TEMPANTDER: temporal anterior derecho
 QT-TEMPMEDDER: temporal medio derecho
 QT-TEMPANTIZQ: temporal anterior izquierdo
 QT-TEMPMEDIZQ: temporal medio izquierdo
 QTTEMPLATDER: temporal lateral derecho
 QT-TEMPLATIZQ: temporal lateral izquierdo
 QTTEMPPOSDER: temporal posterior derecho
 QT-OCCDER: temporal occipital derecho
 QTOCCIZ: temporal occipital izquierdo
 QTANT-DERIZQ: temporal anterior derecho-izquierdo
 QTMED-DERIZQ: temporal medio derecho-izquierdo
 QTLAT-DERIZQ: temporal lateral derecho-izquierdo
 QTPOST-DERIZQ: temporal posterior derecho-izquierdo
 QTOCC-DERIZQ: temporal occipital derecho-izquierdo
 QTEMPSUPDER: temporal superior derecho
 QTEMPSUPIZQ: temporal superior izquierdo
 QTEMPMEDDER: temporal medio derecho
 QTEMPMEDIZQ: temporal medio izquierdo
 QTEMPINFDER: temporal inferior derecho
 QTEMPINFIZQ: temporal inferior izquierdo
 QTEMPSUPDERIZQ: temporal superior derecho-izquierdo
 QTEMPMEDDERIZQ: temporal medio derecho-izquierdo

FRONTAL

QFRONSUPDER: frontal superior derecho
 QFRONSUPIZQ: frontal superior izquierdo
 QFRONTMEDDER: frontal medial derecho
 QFRONTMEDIZQ: frontal medial izquierdo
 QFRONTINFDER: frontal inferior derecho
 QFRONTINFIZQ: frontal inferior izquierdo
 QPRECENRDER: precentral derecho
 QPRECENRIZQ: precentral izquierdo
 QFRONSUPDERIZQ: frontal superior derecho-izquierdo
 QFRONTMEDDERIZQ: frontal medio derecho-izquierdo
 QFRONTINFDERIZQ: frontal inferior derecho-izquierdo
 QPRECENRDERIZQ: precentral derecho-izquierdo

CINGULADO

QCINGULDER: cingulado derecho
 QCINGULIZQ: cingulado izquierdo
 QCINGULDERIZQ: cingulado derecho-izquierdo
 QCINPOSDER: inferior posterior derecho
 QCINPOSIZQ: inferior posterior izquierdo

OCCIPITAL

QOCCDER: occipital derecho
 QOCCIZQ: occipital izquierdo
 QOCCDERIZQ: occipital derecho-izquierdo
 QCINPOSDERIZQ: inferior posterior derecho-izquierdo

HEMISFERIO DERECHO/IZQUIERDO

QTALDER: total derecho
 QTALIZQ: total izquierdo
 QHEMDER: hemisferio derecho
 QHEMIZQ: hemisferio izquierdo
 QTTAL: total
 QTALDERIZQ: total derecho-izquierdo
 QHEMDERIZQ: hemisferio derecho-izquierdo

En cuanto a los análisis estadísticos, en primer lugar, se realizó un análisis de *cluster* usando el procedimiento *k-means* con las variables neuropsicológicas de cada área (atención, memoria y fluidez) para agrupar a los pacientes como deteriorados o no deteriorados en cada una de esas áreas. A continuación se utilizaron pruebas *t* de *student* para estudiar en qué áreas cerebrales existían diferencias entre el grupo de pacientes deteriorados y no deteriorados.

4. Resultados

En cuanto a la atención, en primer lugar se realizó un análisis de *cluster* utilizando el procedimiento *k-means* con las variables de los test neuropsicológicos que evalúan atención. Se obtuvo una solución de dos cluster: El cluster 1 estaba compuesto por pacientes que puntuaban por debajo de T=40 en la mayoría de las variables de atención (pacientes con deterioro) y cluster 2 estaba compuesto por pacientes que puntuaban en la media o por encima en la mayoría de las variables de la atención (pacientes sin deterioro) (tabla 11).

Tabla 11. Media y F en cada uno de los cluster obtenidos para las variables de atención.

VBLES NEUROPS	CLUSTER 1	CLUSTER 2	F
STR_P	40,07	47,65	5,674
STR_C	38,50	46,53	5,065
STR_PC	45,07	47,82	1,008
INTERF	53,86	49,24	1,922
VDA	41,14	58,06	40,585
EXA	29,79	51,88	62,985
VBC	37,57	52,71	29,661
EBC	30,64	51,71	35,781
VT	40,79	57,35	43,242
ET	30,07	51,53	79,477

A continuación se realizaron pruebas T para comprobar si existen diferencias significativas entre ambos cluster en cada una de las áreas cerebrales. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en el área occipital izquierda

(QOCCIZQ) [$T(1, 51)=-2,42$; $p<0.026$], en el área del cíngulo posterior izquierdo y derecho [$T(1,51)= -2,163$; $p<0.043$] [$F(1,51)= -2,277$; $p<0.035$] , siendo las puntuaciones mayores en el cluster de no deterioro en todas las variables. No se encontraron diferencias con respecto a las otras áreas cerebrales (Ver tabla 12).

Tabla 12: Media, DT y significación de las comparaciones en las distintas áreas cerebrales entre los dos cluster del área atención.

AREAS CEREBRALES	Media y DT Cluster 1	Media y DT Cluster2	t	p
QT-TEMP ANTDER	,68 ,72	,70 ,09	-,709	,487
QT-TEMP MEDDER	,64 ,06	,68 ,07	-1,143	,267
QT-TEMP ANTIZQ	,67 ,08	,68 ,08	-,238	,815
QT-TEMP MEDIZQ	,67 ,07	,69 ,06	-,895	,382
QT-TEMP LATDER	,90 ,05	,90 ,07	-,190	,851
QT-TEMP LATIZQ	,87 ,05	,88 ,060	-,588	,564
QT-TEMPPOSTDER	,86 ,04	,87 ,05	-,673	,509
QT-OCC DER	1,00 ,01	1,00 ,02	-,164	,871
QTOCC IZ	,99 ,01	,99 ,02	,164	,871
QTANT-DERIZQ	1,01 ,05	1,03 ,07	-,814	,426
QTMED-DER IZQ	,96 ,06	,97 ,03	-,287	,777
QTLAT-DER IZQ	1,03 ,02	1,02 ,03	,946	,356
QTPOST-DERIZQ	1,01 ,02	1,02 ,02	-,771	,450
QTOCC-DER IZQ	1,01 ,02	1,01 ,04	-,208	,837
QFRON SUPDER	,29 ,02	,54 ,83	-,905	,377
QFRONSUPIZQ	,29 ,02	,29 ,03	-,129	,899
QFRONTMED DER	,28 ,020	,30 ,03	-1,428	,170
QFRONTMEDIZQ	,29 ,02	,30 ,03	-,843	,410
QCINGULDER	,33 ,03	,33 ,03	-,072	,944
QCINGUL IZQ	,34 ,04	,34 ,03	-,073	,943
QFRONT INFDER	,31 ,03	,33 ,03	-1,036	,313
QFRONT INFIZQ	,33 ,03	,33 ,03	-,048	,962

QPRE CENTRDER	,32 ,03	,33 ,04	-,625	,539
QPRE CENTRIZQ	,33 ,03	,33 ,03	-,084	,934
QTEMP SUPDER	,37 ,01	,37 ,03	-,234	,818
QTEMP SUPIZQ	,36 ,02	,37 ,02	-1,061	,302
QTEMPMEDDER	,36 ,02	,37 ,02	-,708	,488
QTEMP MEDIZQ	,68 ,97	,37 ,02	1,129	,273
QTEMP INFDER	,33 ,01	,33 ,02	,492	,628
QTEMP INFIZQ	,33 ,01	,33 ,01	,588	,563
QOCC DER	,36 ,02	,37 ,02	-1,232	,233
QOCC IZQ	,36 ,026	,38 ,01	-2,421	,026
QCIN POSDER	,34 ,04	,38 ,04	-2,163	,043
QCIN POSIZQ	,33 ,04	,37 ,03	-2,277	,035
QTAL DER	,35 ,02	,37 ,02	-,878	,391
QTAL IZQ	,35 ,03	,37 ,03	-,909	,375
QHEM DER	,18 ,01	,19 ,01	-1,204	,243
QHEM IZQ	,18 ,01	,19 ,01	-1,233	,232
QTTAL	,29 ,01	,31 ,02	-1,690	,107
QFRON SUPDERIZQ	,98 ,04	1,81 2,72	-,904	,377
QFRONTMED DERIZQ	,98 ,08	1,00 ,05	-,722	,479
QGINGUL DERIZQ	,99 ,16	,97 ,04	,283	,780
QFRONT INFDERIZQ	,99 ,04	,99 ,07	,006	,995
QPRECENTR DERIZQ	,97 ,06	1,00 ,08	-,907	,376
QTEMP SUPDERIZQ	1,02 ,07	,99 ,02	1,079	,294
QTEMP MEDDERIZQ	2,07 2,99	1,12 ,08	1,110	,281
QTEMP INFDERIZQ	,99 ,04	,99 ,07	,006	,995
QOCC DERIZQ	,99 ,04	,97 ,05	,974	,342
QCIN POSDERIZQ	1,03 ,09	1,04 ,08	-,227	,823
QTAL DERIZQ	1,00 ,04	,99 ,05	,291	,774

QHEM	,99	,99	,086	,933
DERIZQ	,03	,02		

Nota: QT-TEMPANTDER: temporal anterior derecho; QT-TEMPMEDDER: temporal medio derecho; QT-TEMPANTIZQ: temporal anterior izquierdo; QT-TEMPMEDIZQ: temporal medio izquierdo; QTTEMPLATDER: temporal lateral derecho; QT-TEMPLATIZQ: temporal lateral izquierdo; QTTEMPPOSDER: temporal posterior derecho; QT-OCCDER: temporal occipital derecho; QTOCCIZ: temporal occipital izquierdo; QTANT-DERIZQ: temporal anterior derecho-izquierdo; QTMED-DERIZQ: temporal medio derecho-izquierdo; QTLAT-DERIZQ: temporal lateral derecho-izquierdo; QTEMPSUPDER: temporal superior derecho; QTEMPSUPIZQ: temporal superior izquierdo; QTEMPMEDDER: temporal medio derecho; QTEMPMEDIZQ: temporal medio izquierdo; QTEMPINFDER: temporal inferior derecho; QTEMPINFIZQ: temporal inferior izquierdo; QTEMPINFIZQ: temporal inferior izquierdo; QTEMPSUPDERIZQ: temporal superior derecho-izquierdo; QTEMPMEDDERIZQ: temporal medio derecho-izquierdo; QFRONSUPDER: frontal superior derecho; QFRONTINFDER: frontal inferior derecho; QFRONTINFIZQ: frontal inferior izquierdo; QPRECENRDER: precentral derecho; QPRECENRIZQ: precentral izquierdo; QFRONSUPDERIZQ: frontal superior derecho-izquierdo; QFRONTMEDDERIZQ: frontal medio derecho-izquierdo; QFRONTINFDERIZQ: frontal inferior derecho-izquierdo; QPRECENRDERIZQ: precentral derecho-izquierdo; QCINGULDER: cingulado derecho; QCINGULIZQ: cingulado izquierdo; QCINGULDERIZQ: cingulado derecho-izquierdo; QCINPOSDER: inferior posterior derecho; QCINPOSIZQ: inferior posterior izquierdo; QOCCDER: occipital derecho; QOCCIZQ: occipital izquierdo; QOCCDERIZQ: occipital derecho-izquierdo; QCINPOSDERIZQ: inferior posterior derecho-izquierdo; QTALDER: total derecho; QTALIZQ: total izquierdo; QHEMDER: hemisferio derecho; QHEMIZQ: hemisferio izquierdo; QTTAL: total; QTALDERIZQ: total derecho-izquierdo; QHEMDERIZQ: hemisferio derecho-izquierdo.

Con respecto a la memoria, en primer lugar se realizó un análisis de cluster con las puntuaciones de las variables de los test neuropsicológicos que evalúan memoria. Se obtuvo una solución con dos cluster: Cluster 1 constituido por pacientes que puntuaban por debajo de $T=40$ en variables de memoria (pacientes con deterioro) y el cluster 2 compuesto por pacientes que puntuaban en la media o por encima de ella (tabla 13).

Tabla 13. Media y F en cada uno de los cluster obtenidos para las variables de memoria

VBLES NEUROP SI	CENTROS CLUSTER 1	CENTROS CLUSTER 2	F
RI-A1	46,97	47,03	,001
RI AT	45,55	49,14	2,94
RL-CP	44,34	49,75	6,24
RL-LP	43,62	51,81	15,21
RCN-AC	48,45	49,75	,35
RECINM	28,31	51,94	101,76
RECDM	27,41	52,44	119,12
RTO	40,86	45,50	2,88

A continuación se realizaron pruebas *t* para comprobar si existen diferencias significativas entre ambos cluster en cada una de las áreas cerebrales. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos cluster (deterioro vs no deterioro) en el área temporal posterior derecha-izquierda (QTPOST-DERIZQ) [$F(1,51)= 2,468$; $p<0.017$], en el área frontal superior izquierda (QFRONSUPIZQ) [$F(1,51)= 2,071$; $p<0.044$], en el área frontal inferior derecha (QFRONTINFDER) [$F(1,51)= 2,858$; $p<0.006$], en el área precentral derecha (QPRECENTRDER) [$F(1,51)= 2,504$; $p<0.016$], en el área precentral izquierda (QPRECENTRIZQ) [$F(1,51)= 2,283$; $p<0.027$], en el área temporal inferior derecha (QTEMPINFDER) [$F(1,51)= 1,995$; $p<0.052$], en el área singular posterior derecha (QCINPOSDER) [$F(1,51)= 2,163$; $p<0.036$], y por último, en el área del cíngulo posterior izquierdo [$F(1,51)= 2,255$; $p<0.029$], siendo las puntuaciones mayores en el cluster de no deterioro en todas las variables. No se encontraron diferencias con respecto a las otras áreas cerebrales. (tabla 14).

Tabla 14. Media, DT y significación de las comparaciones en las distintas áreas cerebrales entre los dos cluster del área atención.

AREAS CEBRALES	Media y DT Cluster 1	Media y DT Cluster 2	t	p
QT-TEMP ANTDER	,70 ,06	,66 ,13	1,076	,287
QT-TEMP MEDDER	,67 ,07	,64 ,13	,953	,345
QT-TEMP ANTIZQ	,64 ,14	,65 ,13	-,235	,815
QT-TEMP MEDIZQ	,67 ,05	,66 ,13	,425	,673
QT-TEMPLATDER	,88 ,06	,88 ,17	-,012	,990
QT-TEMP LATIZQ	,86 ,06	,86 ,16	-,216	,830
QT- TEMPPOSDER	,86 ,05	,85 ,16	,273	,786
QT-OCC DER	1,00 ,02	,96 ,17	1,078	,287

QTOCC IZ	,99 ,02	1,03 ,17	-1,078	,287
QTANT-DERIZQ	1,36 1,59	1,02 ,08	1,019	,313
QTMED-DER IZQ	,99 ,04	,97 ,06	1,327	,191
QTLAT-DER IZQ	1,03 ,061	1,02 ,02	,785	,436
QTPPOST-DERIZQ	1,02 ,03	1,00 ,02	2,468	,017
QTOCC-DER IZQ	1,00 ,04	,96 ,19	1,086	,283
QFRON SUPDER	,43 ,56	,29 ,06	1,182	,243
QFRONSUPIZQ	,31 ,04	,27 ,08	2,071	,044
QFRONTMED DER	,31 ,04	,28 ,06	1,795	,079
QFRONTMEDIZQ	,30 ,04	,28 ,06	,992	,326
QCINGULDER	,36 ,05	,33 ,08	1,336	,188
QCINGUL IZQ	,36 ,04	,33 ,09	1,201	,236
QFRONT INFDER	,34 ,04	,29 ,07	2,858	,006
QFRONT INFIZQ	,34 ,04	,30 ,08	1,994	,052
QPRE CENTRDER	,35 ,07	,30 ,07	2,504	,016
QPRE CENTRIZQ	,35 ,06	,30 ,06	2,283	,027
QTEMP SUPDER	,38 ,05	,35 ,08	1,692	,097
QTEMP SUPIZQ	,37 ,05	,35 ,08	1,413	,164
QTEMPMEDDER	,38 ,05	,34 ,08	1,731	,090
QTEMP MEDIZQ	,37 ,04	,47 ,61	-,882	,383
QTEMP INFDER	,34 ,04	,31 ,06	1,995	,052
QTEMP INFIZQ	,34 ,03	,31 ,06	1,854	,070
QOCC DER	,36 ,09	,35 ,07	,469	,641
QOCC IZQ	,38 ,05	,36 ,07	1,471	,148
QCIN POSDER	,39 ,05	,34 ,08	2,163	,036
QCIN POSIZQ	,37 ,05	,33 ,08	2,255	,029
QTAL DER	,38 ,04	,49 ,72	-,792	,432
QTAL IZQ	,37 ,04	,34 ,08	1,554	,127

QHEM DER	,20 ,02	,20 ,04	,222	,825
QHEM IZQ	,20 ,03	,19 ,05	,674	,504
QTTAL	,31 ,03	,38 ,51	-,693	,492
QFRONSUP DERIZQ	1,37 1,85	1,40 1,90	-,065	,948
QFRONTMED DERIZQ	1,02 ,06	,99 ,07	1,817	,076
QCINGUL DERIZQ	1,01 ,16	1,01 ,12	,071	,944
QFRONTINF DERIZQ	,99 ,06	,98 ,05	,656	,515
QPRECENTR DERIZQ	1,00 ,06	,97 ,08	1,140	,260
QTEMPSUP DERIZQ	1,02 ,05	1,00 ,06	,974	,335
QTEMPMED DERIZQ	1,07 ,08	1,50 1,86	-1,174	,246
QTEMPINF DERIZQ	,99 ,06	,98 ,05	,656	,515
QOCC DERIZQ	,93 ,19	,97 ,04	-,940	,352
QCINPOS DERIZQ	1,04 ,09	1,04 ,09	,158	,875
QTAL DERIZQ	1,01 ,04	1,37 1,83	-1,030	,308
QHEM DERIZQ	1,00 ,04	1,39 1,89	-1,044	,302

Nota: QT-TEMPANTDER: temporal anterior derecho; QT-TEMPMEDDER: temporal medio derecho; QT-TEMPANTIZQ: temporal anterior izquierdo; QT-TEMPMEDIZQ: temporal medio izquierdo; QTTEMPLATDER: temporal lateral derecho; QT-TEMPLATIZQ: temporal lateral izquierdo; QTTEMPPOSDER: temporal posterior derecho; QT-OCCDER: temporal occipital derecho; QTOCCIZ: temporal occipital izquierdo; QTANT-DERIZQ: temporal anterior derecho-izquierdo; QTMED-DERIZQ: temporal medio derecho-izquierdo; QTLAT-DERIZQ: temporal lateral derecho-izquierdo; QTEMPSUPDER: temporal superior derecho; QTEMPSUPIZQ: temporal superior izquierdo; QTEMPMEDDER: temporal medio derecho; QTEMPMEDIZQ: temporal medio izquierdo; QTEMPINFDER: temporal inferior derecho; QTEMPINFIZQ: temporal inferior izquierdo; QTEMPINFIZQ: temporal inferior izquierdo; QTEMPSUPDERIZQ: temporal superior derecho-izquierdo; QTEMPMEDDERIZQ: temporal medio derecho-izquierdo; QFRONSUPDER: frontal superior derecho; QFRONTINFDER: frontal inferior derecho; QFRONTINFIZQ: frontal inferior izquierdo; QPRECENTRDER: precentral derecho; QPRECENTRIZQ: precentral izquierdo; QFRONSUPDERIZQ: frontal superior derecho-izquierdo; QFRONTMEDDERIZQ: frontal medio derecho-izquierdo; QFRONTINFDERIZQ: frontal inferior derecho-izquierdo; QPRECENTRDERIZQ: precentral derecho-izquierdo; QCINGULDER: cingulado derecho; QCINGULIZQ: cingulado izquierdo; QCINGULDERIZQ: cingulado derecho-izquierdo; QCINPOSDER: inferior posterior derecho; QCINPOSIZQ: inferior posterior izquierdo; QOCCDER: occipital derecho; QOCCIZQ: occipital izquierdo; QOCCDERIZQ: occipital derecho-izquierdo; QCINPOSDERIZQ: inferior posterior derecho-izquierdo; QTALDER: total derecho; QTALIZQ: total izquierdo; QHEMDER: hemisferio derecho; QHEMIZQ: hemisferio izquierdo; QTTAL: total; QTALDERIZQ: total derecho-izquierdo; QHEMDERIZQ: hemisferio derecho-izquierdo.

Por último, en cuanto a la fluidez verbal y visual, se realizó el mismo procedimiento. En primer lugar se realizaron análisis de cluster de las variables de los

test neuropsicológicos que evalúan fluidez y se obtuvieron dos cluster: cluster 1 constituido por los pacientes con importantes deterioros en fluidez semántica y fonética y cluster 2 por pacientes con deterioro leve.

Tabla 15. Media y F en cada uno de los cluster obtenidos para las variables de fluidez

VBLES NEUROPS	CENTRO CLUSTER 1	CENTRO CLUSTER 2	F
RUF_UNI	41,09	48,10	6,671
RUF_ERR	53,51	49,41	1,767
ANIMALES	17,68	39,69	168,340
FRUTAS	13,93	52,28	846,498
FAS	9,48	33,93	202,925

A continuación se realizaron pruebas T para comprobar si existen diferencias significativas entre ambos cluster en cada una de las áreas cerebrales. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos cluster (deterioro vs no deterioro) en ningún área cerebral estudiada.

5. Discusión

El objetivo de este estudio ha sido analizar si existe relación entre los resultados encontrados mediante la evaluación neuropsicológica, y los hallazgos obtenidos mediante una técnica funcional que se ha demostrado útil para detectar la implicación cerebral en el LES (SPECT).

Los resultados han mostrado una relación significativa entre deterioros en atención, y un anormal funcionamiento en zonas occipitales izquierdas y el área del cíngulo posterior izquierdo y derecho. Esta última es un área funcionalmente compleja, que ha sido relacionada con la atención, la capacidad de inhibición de respuesta y la resolución del conflicto cognitivo (Garavan y cols., 2002). Asimismo, es un área que juega un importante papel en la motivación de los sujetos (Salloway y Cunnings, 1994). También se ha encontrado una relación significativa entre deterioros

en memoria verbal y visual, e hipoperfusiones en zonas temporales posteriores derechas e izquierdas, áreas precentrales derecha e izquierda, área frontal superior e inferior izquierda y derecha. Esta última área se ha visto implicada en procesos de memoria a corto plazo (Perani, 1993). Así mismo, se han encontrado alteraciones en el área temporal derecha, relacionada con la memoria visual (McCarthy y Warrington, 1990), y el área cingulada posterior izquierda y derecha, asociada a la memoria a largo plazo (Petrides, 1993).

Por tanto, ha quedado evidente que existe una correlación entre los hallazgos del SPECT, y los hallazgos obtenidos mediante evaluación neuropsicológica, por lo que ambas técnicas diagnósticas se muestran útiles para la detección de la implicación en el LES. Dichos resultados se corresponden con los de otros estudios, tanto aquellos que han utilizado SPECT (Nossent y cols., 1991; Kodama y cols., 1995; Sabadinni y cols., 1999; Govonni y cols., 2004), e incluso utilizando otras técnicas funcionales. Así, se ha comprobado mediante la Tomografía por emisión de Positrones (PET) (Weiner y cols., 2000) la presencia de hipometabolismo en al menos una región del Sistema Nervioso Central, tanto en pacientes con un trastorno neuropsiquiátrico leve (cefalea, depresión reactiva, ansiedad o alteración cognitiva) como en pacientes con alteración neuropsiquiátrica grave (epilepsia, déficit neurológicos focales, síndromes confusionales agudos o trastornos emocionales). Las regiones parieto-occipitales parece que son las más frecuentemente afectadas (96%). Por otro lado, mediante el SPECT, podemos encontrar alteraciones focales o difusas en más del 60% de los LES. La hipoperfusión detectada está relacionada con la actividad de la enfermedad, el tejido total dañado y las manifestaciones neuropsiquiátricas presentes o antecedentes (López-Longo y cols., 2003). Resumiendo, los estudios en los que se han utilizado como

trazadores tanto el ^{99m}TC -HMPAO como el ^{99m}TC -ECD, han demostrado que, además de una mayor sensibilidad que la Resonancia Magnética cerebral (RMN) en la detección de alteraciones, éstas constituyen pequeñas áreas difusas de hipoperfusión principalmente en lóbulos parietal, frontal y temporal. Por tanto, y tal y como hemos comentado en diversas ocasiones, las manifestaciones del SN se refleja en las técnicas de neuroimagen, ocurriendo en mayor medida en pacientes con NPLES. Sin embargo, como también hemos comentado anteriormente, pacientes sin NPLES evidente puede tener deterioro cerebral que debería poder detectarse. En este sentido, un estudio de Sanna y cols., (2000), muestran anomalías en pacientes sin manifestaciones NPLES captadas por el SPECT. El 65% de pacientes muestran lesiones, y de ellas el 32% son isquémicas, el 30% en zonas periventriculares y subcorticales y el 11% son corticales. En esta línea, Sabbadini y cols.(1999) encuentran deterioros en pacientes no NPLES mediante SPECT, hallando que el 26% de pacientes presentaban daños. Sin embargo, éstos no correlacionaban con rasgos neurológicos, psiquiátricos o cognitivos de los pacientes, por tanto, están aparentemente silentes desde el punto de vista clínico.

Por tanto, nuestro estudio corrobora los resultados anteriores de otros estudios que han encontrado relación entre hallazgos mediante evaluación neuropsicológica y resultados obtenidos mediante técnicas de imagen cerebral en pacientes LES (Appenzelles y cols., 2006; Carbotte y cols., 1992; Kashilara y cols., 1999; Sabbadini y cols., 1999; Tomietto y cols., 2003-2007), encontrando deterioros en regiones occipitales y temporales principalmente. También ha quedado evidente que existe una correlación entre los hallazgos del SPECT, y los hallazgos obtenidos mediante evaluación neuropsicológica, tal y como muestra la literatura neuropsicológica general (Denburg y Denburg, 2003). En el caso del LES también se encuentra esta relación, por

lo que ambas técnicas diagnósticas se muestran útiles para la detección de la implicación en el LES. Los resultados del estudio se corresponden con los de otros estudios, tanto aquellos que han utilizado SPECT (Kao y cols., 1999; Mathieu y cols., 2002; Nossent y cols., 1991; Sabbadini y cols., 1999; Sibbit y cols., 1999; Govonni y cols., 2004), e incluso utilizando otras técnicas funcionales (Weiner y cols., 2000, Carbotte y cols., 1992). La utilidad del estudio que nos ocupa radica en haber analizado la relación entre deterioro cognitivo en tres funciones cognitivas con deterioros en áreas cerebrales que típicamente se relacionan con dichas funciones. En este sentido, Nossent y cols., (1991) encuentran relación entre deterioro cognitivo y alteración del lóbulo occipital, mientras que Sabbadini y cols., (1999) encuentran asociaciones entre hipoperfusiones occipitales y parietales relacionadas con déficits en el procesamiento visoespacial y la memoria a corto plazo, así como deterioros parietales derechos relacionados con alteraciones en memoria visual. Este trabajo, por tanto, encuentra resultados similares a los anteriores, encontrando relación entre déficits de atención y alteración de lóbulos occipitales, y deterioros en memoria verbal y visual relacionados con alteraciones de lóbulos frontales y temporales.

Sin embargo, estos resultados de nuestro estudio no pretenden dar a entender que el SPECT debería ser la técnica de neuroimagen de elección para el LES. En este sentido coincidimos con lo propuesto por el grupo de Govoni y cols., (2004) en una reciente revisión, en la que aportan una visión general de los avances recientes y las perspectivas de futuro en técnicas de neuroimagen en el LES. La conclusión de su trabajo es que por el momento ninguna técnica es definitiva. En lo que concierne específicamente refiriéndose al SPECT, la consideran como una buena técnica (coste relativo menor y escasa dosis de radiación emitida). Se muestra útil para detectar el

daño multifocal en pequeñas zonas, sobre todo, el territorio irrigado por la arteria cerebral media: lóbulos parietales (65-80% de deterioro); lóbulos frontales (55-65% de deterioro); lóbulos temporales (46-57% de deterioro), y por último, ganglios de la base (12-30% de deterioro). Además destacan la alta sensibilidad para detectar pacientes con NPLES (86-100%), pacientes con deterioros menores (migrañas, deterioro cognitivo) (33-85%), y pacientes sin NPLES (10-50%). Es la técnica con mayor correlación con los hallazgos clínicos, hecho que se ha podido constatar como fruto de nuestro trabajo de investigación.

Por ello, podemos concluir que nuestro estudio ha mostrado una correlación importante entre los hallazgos de técnicas de evaluación neuropsicológica y técnicas de imagen cerebral funcional. Una posible limitación de este estudio es que no se ha clasificado a los pacientes según sean NPLES o no, debiéndose tener esta cuestión en cuenta para futuras investigaciones, junto con la posibilidad de incluir un grupo control. A pesar de ello, podemos concluir que se ha podido demostrar una vez más la utilidad de la evaluación neuropsicológica para detectar el daño cerebral en el LES. La integridad funcional del cerebro (Carbotte y cols., 1995) puede ser sistemáticamente evaluada mediante una gran variedad de test neuropsicológicos que han sido demostrados sensitivos a los efectos de lesiones del cerebro. La validez de las aproximaciones clínico-neuropsicológicas ha sido bien establecida en grupos específicos de pacientes deteriorados neurológicamente y correlacionadas con hallazgos usando neuroimagen cerebral, tanto estructural, como la resonancia magnética (RMN), como funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET), y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT). Dependiendo de los test escogidos y del uso de sujetos control apropiados, estas aproximaciones han sido

muy sensibles a la presencia de disfunción del SN en una variedad de condiciones médicas en las cuales no hay evidencia de lesiones estructurales, como neurotoxicidad y alteraciones metabólicas. Si bien la tecnología actual de imagen cerebral tiene alta sensibilidad a los cambios estructurales y funcionales en el cerebro, a veces, dichas técnicas no siempre se corresponden con manifestaciones clínicamente significativas. Por ello, la valoración neuropsicológica puede suministrar información única y complementaria sobre la cual fundamentar las decisiones referentes diagnóstico, tratamiento y asistencia o rehabilitación.

CAPÍTULO 9

ESTUDIO 4: POSIBLES MECANISMOS CAUSALES DEL DETERIORO COGNITIVO I: RELACIÓN ENTRE ANTICUERPOS Y DETERIORO COGNITIVO EN LES

1. Introducción

La búsqueda de los mecanismos patogénicos del deterioro cognitivo, y de las alteraciones neuropsiquiátricas en general, ha incitado diversas investigaciones que proponen a determinados anticuerpos como posibles inductores de dichas alteraciones. La manera en que estos anticuerpos causan dicho deterioro es desconocida, aunque una posible explicación puede ser que éstos se ligen a la superficie de proteínas o células neuronales, con la subsiguiente muerte neuronal (Hanly y cols., 1993).

El rol patogénico de los anticuerpos se sustenta por varias razones, siendo las principales la relación entre estos y algunos eventos neuropsiquiátricos (Bonfa y cols., 1987; Hanly y cols., 1989; Bluestein y cols., 1981), la presencia de estos en el suero y líquido cerebrospinal de pacientes LES (Bluestein y cols., 1981), y los datos en estudios animales con daños y déficits en memoria ocurridos tras la introducción intracraneal o intravenosa de anticuerpos reactivos con los antígenos del tejido nervioso (Hess y cols., 1993).

Los anticuerpos propuestos han sido diversos, destacando entre ellos los anticuerpos antineuronales, los linfocitotóxicos, los p-ribosomales y, sobre todo, los AAF. Son estos últimos los que más interés están suscitando en las últimas investigaciones como posibles factores muy relacionados con las alteraciones neuropsicológicas en el LES. Los anticuerpos antifosfolípidos son básicamente las anticardiolipinas (ACA), incluyendo las inmonoglobulinas IgG e IgM y el anti-beta-2-glicoproteína I, y el anticoagulante lúcido (AL). Estos se han asociado con condiciones neurológicas diversas, como son la isquemia focal y ocular, la enfermedad de Degos, el síndrome de Guillan-Barré, migraña y corea, entre otros (Levine y cols., 1987).

La prevalencia de éstos en pacientes con lupus es de 34% de AL y 44% ACA.. Durante la pasada década ha ido aumentando el interés por la significación clínica de dichos anticuerpos, existiendo evidencia de que tanto el AL, como los ACAs están fuertemente asociadas a diversas manifestaciones clínicas, como la trombosis venosa o arterial, los desórdenes neuropsiquiátricos, la trombocitopenia y los abortos recurrentes (Love y Santoro, 1990). En la XI Conferencia Internacional realizada en Sydney (Australia) en 2004, se actualizaron los criterios clasificatorios del SAFP con la inclusión de los anticuerpos anti- β_2 glucoproteína I (cofactor de los ACA) como criterio de laboratorio y la consideración de otras manifestaciones, anemia hemolítica, valvulopatía cardíaca o *livedo reticularis*, como manifestaciones clínicas de probable SAFP (Miyakis y cols., 2005).

En cuanto a las alteraciones neuropsiquiátricas, se encuentra que en el 60% de pacientes con títulos positivos de AL, poseen alguna de dichas alteraciones, mientras que el 68%, que poseen además títulos positivos de ACAs. Por todo ello, han sido propuestos como posibles mecanismos patogénicos del NPLES (Denburg y cols., 1993; Wallace y cols., 1993; West y cols., 1994).

Por otro lado, las investigaciones que se han dedicado a estudiar la relación entre AAF y deterioro cognitivo son numerosas, y los resultados también han sido dispares, aunque en general, existe una clara relación entre títulos positivos de dichos anticuerpos y deterioro cognitivo (Denburg y cols., 1987; Denburg y cols., 1987; Denburg y cols., 1990; Whitelaw y cols., 1999; Bred y cols., 2002, Tomietto y cols., 2007).

En general, las diversas investigaciones demuestran que títulos positivos de anticadiolipinas se relaciona con deterioros en memoria (Hanly y cols., 1993). Así,

comparando pacientes con un SAFP, con pacientes LES con un SAF secundario, no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos y las alteraciones cognitivas más destacadas se hallan en atención compleja y en fluidez (Tektonidou, Varsou, Kotoulas, Antoniou y Moutsopoulos, 2006). Por tanto, se hipotetiza que los AAF pueden estar causando un daño silencioso en la microcirculación cerebral afectando a la función cognitiva.

Por todo lo comentado, el interés de nuestro estudio ha sido comprobar el papel de los AAF en el deterioro neuropsicológico de los pacientes con LES. Para ello se ha evaluado la ejecución de tres tipos de pacientes con distintos grados de posesión de AAF; por un lado, un grupo de pacientes con SAFP, y por otro, dos grupos de pacientes LES, uno con niveles de AAF persistentemente elevados, y otro grupo LES sin ellos. La importancia de la investigación que nos ocupa radica en comprobar si la ejecución neuropsicológica de pacientes LES con anticuerpos positivos y los pacientes SAFP es similar, y diferente a su vez a los pacientes LES sin anticuerpos y sujetos sanos. Si esto ocurre, podría constituir una prueba más de las arrojadas por la literatura de la posible relación existente entre deterioro cognitivo y AAF.

2. Objetivos e hipótesis

- **Objetivo 1:** Analizar la relación que existe entre la presencia de AAF y deterioro cognitivo en una población de pacientes SAFP, LES con AAF, LES sin AAF, y controles sanos.

De dicho objetivo, se deriva una hipótesis:

- **Hipótesis 1:** La ejecución cognitiva de los pacientes con SAFP y LES con niveles de AAF persistentemente elevados será similar, y a su vez diferente de los LES sin dichos anticuerpos y controles sanos.

3. Metodología

3.1. Participantes

En este estudio, participaron en el estudio 85 sujetos, de los cuales 15 eran pacientes con SAFP (SAFP, grupo 3), 31 eran controles sanos (CONT, grupo 4) y 39 eran pacientes de LES. Este último grupo cumplían al menos 4 de los criterios para diagnóstico de lupus establecidos por el ACR (ACR Ad Hoc Comité on Neuropsychiatric Lupus Nomenclatura, 1999), y fue a su vez distribuido por su médico de acuerdo al criterio de tener “persistentemente elevados los anticuerpos antifosfolípidos en al menos dos ocasiones repetidas en el tiempo”, 12 LES con AAF elevados (LES +, grupo 2), y 27 LES sin AAF (LES -, grupo 1).

Por tanto, en el estudio hemos incluido cuatro grupos de sujetos:

Grupo 1(LES-): 27 LES sin AAF

Grupo 2 (LES +): 12 LES con AAF

Grupo 3 (SAFP): 15 pacientes con SAFP

Grupo 4 (CONT): 31 controles sanos

Los participantes descritos hasta ahora, excepto los controles, fueron pacientes en seguimiento de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Los sujetos sanos pertenecen a la población normal.

La descripción de las características de la muestra se describe en la tabla mostrada a continuación (Ver tabla 16)

Tabla 16: variables demográficas de los grupos LES-, LES+;SAFP y CONT

VARIABLE	LES- (GRUPO1)		LES+(GRUPO2)		SAFP(GRUPO3)		CONT(GRUPO4)	
	MEDIA	(DT)	MEDIA	(DT)	MEDIA	(DT)	MEDIA	(DT)
EDAD	39,8	(12,7)	44,6	(14,4)	46,1	(11,5)	44,22	(13,32)
ESCOLARIDAD	1,7	(1,2)	1,1	(0,9)	1,4	(1,1)	1,03	(1,2)

Escolaridad: 0 sin estudios; 1 estudios primarios; 2 bachiller o formación profesional; 4 licenciatura o diplomatura; LES-: LES sin AAF; LES+: LES con AAF

3.2. Instrumentos

- **Entrevista exploratoria inicial de eventos neuropsicológicos,**
- **Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC)** (Benedet y Alexandre, 1988).
- **Test de la Figura Compleja de Rey (TFCR)** (Myer y Myer, 1995).
- **Ruff 2y 7 Selective Attention Test** (Ruff y Allen, 1996).
- **The Ruff Fluency Test (RFFT)** (Ruff, 1996)
- **Test de Colores y Palabras (STROOP)** (Lezak, 2004).

Estos instrumentos ya han sido descritos en estudios anteriores.

3.3 Procedimiento

Los sujetos que participaron en el estudio son pacientes en seguimiento de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico San Cecilio, diagnosticados de LES y SAFP, que reúnen los criterios de la ARA para el LES, y de Sydney para el SAFP. El período de inclusión de pacientes fue entre mayo del 2003 a Julio de 2006, y los criterios de inclusión y exclusión son los comentados en anteriores estudios. El

procedimiento para la evaluación neuropsicológica también ha sido descrito con anterioridad.

La presencia de AAF fue confirmada a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

3.4. Variables y análisis estadísticos

La variable independiente fue el grupo de sujetos con 4 niveles (LES-;LES+;SAFP y CONT).

Las variables dependientes utilizadas en el estudio fueron las siguientes:

ATENCIÓN

STROOP-INT: puntuación T de la variable interferencia del STROOP.

VDA: puntuación T de la variable velocidad de detección automática del Ruff 2y 7

EXA: puntuación T de la variable exactitud de detección automática del Ruff 2y 7

VBC: puntuación T de la variable velocidad de búsqueda controlada del Ruff 2y 7

EBC: puntuación T de la variable exactitud de búsqueda controlada del Ruff 2y 7

VT: puntuación T de la variable velocidad total del Ruff 2y 7

ET: puntuación T de la variable velocidad de exactitud total del Ruff 2y 7

MEMORIA VERBAL

RI_A1: puntuación T de la variable recuerdo inmediato en el primer ensayo del TAVEC

RI_AT: puntuación T de la variable recuerdo total del TAVEC

RI_CP: puntuación T de la variable recuerdo a corto plazo del TAVEC

RI_LP: puntuación T de la variable recuerdo a largo plazo del TAVEC

RECON_AC: puntuación T de la variable reconocimiento del TAVEC

MEMORIA VISUAL

RINM: puntuación T de la variable recuerdo inmediato del TFCR

RDEM: puntuación T de la variable recuerdo demorado del TFCR

RTO: puntuación T de la variable reconocimiento del TFCR

Para realizar los análisis estadísticos, en primer lugar, se realizaron análisis descriptivos de las variables dependientes utilizadas en el estudio.

A continuación, para comprobar si existían diferencias en deterioro neuropsicológico entre los cuatro grupos se realizaron 18 pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis, ya que las varianzas de los grupos no eran homogéneas, adoptándose un nivel de significación del 0,05. En el caso de que existieran diferencias significativas entre grupos se realizarán análisis no paramétricas Post Hoc entregrupos con el fin de estudiar qué grupos eran diferentes entre sí.

Por último, para averiguar que porcentaje de pacientes de cada uno de los grupos tiene deterioro grave, medio o no tiene deterioro, se hicieron análisis de Cluster (3 cluster: no deterioro, deterioro medio y deterioro más grave) y Chi-Cuadrado.

4. Resultados

En primer lugar, se comprobó que todos los grupos (LES+, LES-, SAFP y CONT) estaban igualados estadísticamente en las variables demográficas, como la edad y la escolaridad. Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

A continuación, se comprobó si existían diferencias en las variables neuropsicológicas estudiadas entre los cuatro grupos. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en todas las variables de atención, memoria visual y verbal y fluidez visual. (tabla 17). Los análisis Post Hoc muestran diferencias entre los grupos, destacando en primer lugar que existen diferencias estadísticamente significativas para todas las variables entre los grupos SAFP y controles, siendo la puntuación mayor en todas ellas en el grupo control.

Concretamente, existen diferencias en pruebas que evalúan la atención, como la puntuación STROOP [$K-W= 8,03; p<0'009$], y la puntuación ET [$K-W= 10,8; p<0'008$]. También existen diferencias en las pruebas que evalúan memoria verbal, concretamente, en R1_A1 [$K-W= 7,78; p<0'004$], RI_AT [$K-W= 14,69; p<0'001$], RL_CP [$K-W= 19,72; p<0'00$], RL_LP [$K-W= 15,79; p<0'00$], y en las variables de memoria visual, RINM [$K-W= 14,52; p<0'001$], RDEM [$K-W= 15,89; p<0'00$], y RTO [$K-W= 22,42; p<0'009$], así como fluidez visual [$K-W= 13,3; p<0'003$].

Destaca también el hecho de que no existan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo SAFP y el grupo LES con anticuerpos antifosfolípidos.

Por otro lado, encontramos diferencias estadísticamente significativas del grupo control con el grupo LES con anticuerpos antifosfolípidos en variables de memoria verbal, RL_CP [$K-W= 19,72; p<0'01$], RL_LP [$K-W= 15,79; p<0'01$], y en las variables de memoria visual, RINM [$K-W= 14,52; p<0'05$], RDEM [$K-W= 15,89; p<0'04$], RTO [$K-W= 22,42; p<0'07$]; También diferencias del grupo control con el grupo LES sin anticuerpos antifosfolípidos en variables de atención, STROOP [$K-W= 8,03; p<0'037$], ET [$K-W= 10,8; p<0'012$], de memoria verbal, RI_AT [$K-W= 14,69; p<0'008$], RL_LP [$K-W= 15,79; p<0'047$], de memoria visual RINM [$K-W= 14,52; p<0'042$], RDEM [$K-W= 15,89; p<0'021$], RTO [$K-W= 22,42; p<0'00$], y por último, fluidez verbal ERROR [$K-W= 13,3; p<0'002$].

Existen también diferencias entre el grupo SAFP con el de pacientes LES sin anticuerpos antifosfolípidos en variables de memoria verbal RL_CP [$K-W= 19,72; p<0'006$], RL_LP [$K-W= 15,79; p<0'038$].

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de LES con AAF persistentemente elevados, del grupo de LES que no poseen dicha condición (Ver tabla 17)

Tabla 17: Tabla de análisis no paramétricos de puntuaciones en variables neuropsicológicas en los cuatro grupos y post hoc de diferencias entre los grupos.

VBLS	LES-(1)	LES+(2)	SAFP(3)	CONT(4)	K-W	P	SIGNIFICACIÓN POST HOC					
	MEDIA DT	MEDIA DT	MEDIA DT	MEDIA DT			1vs2	1vs3	1vs4	2vs3	2vs4	3vs4
STROOP	46,88	46,18	45,23	50,00	8,03	,045	,973	,641	,037	,638	,145	,009
	6,35	7,66	4,72	5,95								
ET	45,73	44,50	41,22	51,00	10,8	,012	,891	,265	,012	,437	0,63	,008
	9,38	10,11	10,23	5,75								
RI_A1	43,70	40,91	38,80	45,41	7,78	,051	,368	,078	,779	,405	,119	,004
	9,22	7,90	8,08	8,60								
RI_AT	41,40	41,83	36,13	48,00	14,69	,002	,891	,131	,008	,222	,056	,001
	10,50	11,16	10,56	6,96								
RL_CP	46,66	40,08	37,66	49,74	19,72	,000	,090	,006	,172	,479	,001	,000
	9,50	9,60	10,35	5,42								
RL_LP_	44,92	41,33	38,00	49,51	15,79	,001	,492	,038	,047	,353	,011	,000
	10,45	9,83	11,12	5,48								
RINM	43,51	41,08	38,33	51,35	14,52	,002	,455	,176	,042	,751	,005	,001
	13,51	12,39	9,89	9,63								
RDEM	42,07	40,08	36,26	51,00	15,89	,001	,532	,198	,021	,420	,004	,000
	13,91	11,21	11,18	9,41								
RTO	41,81	44,25	44,80	54,83	22,42	,000	,393	,581	,000	,961	,007	,009
	11,52	11,11	13,26	7,09								
ERROR	52,29	43,60	51,20	41,63	13,3	,004	,416	,835	,002	,705	,152	,003
	12,41	21,31	10,09	6,59								

Por último, se hicieron análisis de Cluster de los cuatro grupo de sujetos y Chi-Cuadrado (3 cluster: no deterioro, deterioro medio y deterioro más grave) para averiguar que porcentaje de cada uno de los grupos tiene deterioro grave, medio y no tiene deterioro. Como se puede observar en la tabla 16, tanto los SAFP como LES con anticuerpos positivos arrojan porcentajes similares de ejecución normal (20% vs 25%), mientras que los controles son los que más alto porcentaje de ejecución normal arrojan (83%), seguidos de los LES sin anticuerpos (51,9%).

En cuanto a los sujetos con deterioro medio y alto, el grupo con mayor porcentaje con los SAFP (80%), seguidos de los LES con anticuerpos (78%), arrojando también

en este caso porcentajes similares; los LES sin anticuerpos y los controles sanos presentan porcentajes de deterioro mucho más bajos (48,1% y 16,1 %) (Ver Tabla 18).

Tabla 18: Tabla de chi cuadrado de porcentaje de cada grupo con deterioro, con deterioro medio y sin deterioro.

EJECUCIÓN NEUROPSICOLÓGICA	LES-	LES+	SAFP	CONTROLES	CHI CUADRADA	P
NO DETERIORO	51,9%	25%	20%	83%	29,83	0,00
DETERIORO MEDIO	25,9%	41,7%	20%	16,1%	29,83	0,00
DETERIORO GRAVE	22,2%	33,3%	60%	0%	29,83	0,00

5. Discusión

El objetivo del estudio ha sido analizar la relación que existe entre la posesión de anticuerpos antifosfolípidos y deterioro cognitivo en pacientes con LES. Para ello, se ha utilizado en una población de pacientes Síndrome Antifosfolípido Primario y otra población de pacientes LES. Este último grupo se dividirá a su vez en dos, uno con niveles persistentemente elevados de anticuerpos antifosfolípidos, y otro sin anticuerpos. Por último, se ha utilizado un grupo control de sujetos sanos con similares variables demográficas.

Los resultados han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en todas las variables neuropsicológicas estudiadas (atención, memoria visual y verbal y fluidez). En concreto, y analizando las diferencias entre cada grupo de sujetos, destaca el hecho de que existan diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de pacientes con el grupo control, mostrando este último una ejecución superior que los anteriores. Sin embargo, una cuestión todavía más importante es el hecho de que no existan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes LES con niveles persistentemente elevados de AAF y el grupo SAFD en las diferentes variables estudiadas. Con lo cual, esto implica que ambos grupos se comportan prácticamente igual a nivel neuropsicológico.

Por otro lado, analizando los porcentajes de sujetos con deterioro neuropsicológico de cada uno de los grupos, encontramos que la proporción de pacientes que muestran deterioro también es similar en ambos grupos (SAFP= 80% vs LES+=75%), y mayor que en el grupo de LES sin anticuerpos (48,1%) y que el grupo control (16,1%).

Aunque la patogénesis de las alteraciones neuropsiquiátricas en el LES, y por tanto, de las alteraciones cognitivas continúa hoy por hoy siendo desconocida, muchos han sido los estudios que hasta ahora se han ocupado de esta cuestión, intentando muchos de ellos relacionar dichas alteraciones con la posesión de anticuerpos antifosfolípidos. De hecho, dicha relación se ha corroborado incluso con investigaciones longitudinales, encontrando relación entre la posesión de estos anticuerpos y deterioros fundamentalmente en memoria, y velocidad de procesamiento (Hanly y cols., 1999; Menon y cols., 1999; Whitelaw y cols., 1999; Jacobson y cols., 1999; Leritz y cols., 2002; Afeltra y cols., 2003; Christos y cols., 2005). Nuestro estudio ha corroborado estos resultados, encontrando una relación entre la posesión de AAF y deterioros en memoria y atención. Incluso se ha llegado a determinar que constituyen un factor predictor de la severidad de dicho deterioro (Tomietto y cols., 2007). Dichos anticuerpos han estado fuertemente relacionados con eventos microtrombóticos o vasculopatías que pueden inducir el compromiso del SN en pacientes LES (Love y Santoro, 1990; Hughes, 1994), produciendo lesiones múltiples y pudiendo incluso asociarse a demencia multiinfarto (Kushner y cols., 1989; Asherson y cols., 1993).

La trombosis de pequeños vasos se han descrito en numerosos órganos, incluido el cerebro de pacientes con Síndrome antifosfolípido (Westerman y cols., 1992), por tanto, dichos anticuerpos pueden causar el daño silencioso en la microcirculación cerebral y afectar la función cognitiva (Whitelaw, y cols., 1999). Como complemento a

esto, recientemente se ha observado la desaparición de las alteraciones cognitivas y disfunción en el SPECT tras la eliminación de dichos anticuerpos con un tratamiento por irradiación ultravioleta lo que apunta a líneas futuras de investigación en el tratamiento de dichas alteraciones (McGrath, 2005).

Los resultados de las investigaciones más importantes nos muestran la relación entre estos anticuerpos y deterioro cognitivo, pudiéndose destacar a grandes rasgos que el riesgo de los paciente LES con AAF positivos de deterioro cognitivo es triple, y relacionándose fundamentalmente, sobre todo el AL con deterioros en memoria verbal, flexibilidad cognitiva y velocidad psicomotora (Denburg y cols., 1997), por lo que se sugiere que el mecanismo dependiente del AL se asocia con un patrón de disfunción cognitiva que refleja una implicación primaria de zonas subcorticales. En concreto, el procesamiento enlentecido aparece como el efecto más robusto asociado a AL positivos, pudiendo ser consistente con una subyacente vasculopatía difusa, y en concordancia con hallazgos en pacientes VIH, siendo esto un reflejo de implicación temprana del SN, concretamente de implicación subcortical (Heaton y cols., 1995).

En cuanto a las anticardiolipinas, se han asociado a enfermedad vascular focal (Love-Santoro, 1990), reflejando este patrón de déficits usualmente, disfunción del lóbulo temporal o estructuras límbicas y en pacientes LES refleja un daño debido a reactividad o isquemia local consecuente con que las anticardiolipinas median trombosis microvasculares. En cuanto al otro tipo de anticuerpos antifosfolípidos, el AL se relaciona con una peor ejecución en memoria verbal, flexibilidad cognitiva y velocidad cognitiva (Hanly y cols., 1999).

En general, las diversas investigaciones demuestran que títulos positivos de anticadiolipinas se relaciona con deterioros en memoria (Hanly y cols., 1993). Concretamente, la IgG se ha relacionado con deterioros en memoria de trabajo y velocidad psicomotora (Hanly y cols., 1999), y la IgA con razonamiento conceptual, habilidades de ejecución, memoria y agrupación semántica. Por otro lado, comparando pacientes con un SAFP, con pacientes LES con un SAF secundario, no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos y las alteraciones cognitivas más destacadas se hallan en atención compleja (parte A del Trail Making Test) y en fluencia (FAS) (Tektonidou y cols., 2006). En este sentido, nuestro estudio no ha encontrado tampoco diferencias entre el grupo SAFP y el LES con AAF, siendo las alteraciones más destacadas la memoria y la atención.

Por último, existe también la evidencia de que sujetos sanos con niveles positivos de anticuerpos antifosfolípidos muestran implicación preclínica neurológica. Así, un estudio con personas mayores con dichos anticuerpos, muestra declines en memoria, capacidad de aprendizaje, así como habilidades visoespaciales, en comparación con otro grupo de sujetos que no poseen anticuerpos (Jacobson y cols., 1999).

En conclusión, nuestro estudio corrobora los resultados de investigaciones anteriores, con la novedad de la inclusión de un grupo SAFP y otro de controles sanos. Nuestros resultados son consistentes con la mayoría de las investigaciones realizadas, encontrando una relación entre la posesión de estos anticuerpos y deterioros fundamentalmente en atención y memoria, siendo significativo el hecho de no existan diferencias en la ejecución neuropsicológica entre pacientes LES con antifosfolípidos positivos y pacientes con SAFP. Esto corrobora los resultados de otras investigaciones

(Tektonidou y cols., 2006), y proporciona una prueba más de que quizá dichos anticuerpos pueden ser un mecanismo causal más dentro del complejo entramado de causas que pueden explicar el deterioro neuropsicológico en pacientes LES. Sin embargo, una posible limitación del estudio es el hecho de que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes LES con niveles de anticuerpos antifosfolípidos elevados, y el grupo LES sin dichos anticuerpos. Creemos que este hecho puede deberse principalmente al limitado tamaño de la muestra de pacientes de este último grupo o a la incidencia de otros factores asociados al LES que también pueden estar influyendo. Por tanto, futuras investigaciones deberían esclarecer esta cuestión utilizando muestras más amplias.

CAPÍTULO 10

ESTUDIO 5: POSIBLES MECANISMOS CAUSALES DEL DETERIORO COGNITIVO: EFECTOS DEL ESTRÉS COMO PREDICTOR DEL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO DE PACIENTES CON LUPUS

1. Introducción

Son extensas las investigaciones que han mostrado los efectos del estrés en el funcionamiento cognitivo, hallándose efectos diferenciales del estrés, según sea agudo o crónico. El estrés agudo produce por un lado, efectos no específicos, como la afectación de la activación y vigilancia (Lupien y cols., 1997), y por otro, efectos específicos en la adquisición, consolidación y recuerdo de información. Sin embargo, no existe consenso si dicha exposición aguda al estrés produce facilitación o deterioro (Lupien y cols., 1999). En cuanto al estrés crónico, se ha encontrado que un alto nivel de estrés mantenido durante dos semana no disminuye la función cognitiva, incluso la aumenta, durante 3 semanas produce una alteración de la función cognitiva (hipocampo), pero reversible, y estrés mantenido durante 3 meses produce una alteración cognitiva irreversible.

Por otro lado, diversos estudios han mostrado la frecuente presencia (40%) de desórdenes psicológicos, como la depresión, ansiedad y el estrés en el LES (Seawell y Danoff-Burg, 2004), así como la relación que existe entre la enfermedad lúpica y el estrés (Adams y cols., 1994; Schubert y cols., 1999; Wekking y Vingerhoets, 1991; Dostal y cols., 2002; Schubert y cols., 2003; Schubert y cols., 2002). En esta dirección, una investigación reciente ha demostrado que un alto porcentaje de pacientes lúpicos (74.1%) perciben un empeoramiento de su sintomatología clínica por el efecto del estrés cotidiano. De este 74.1%, el 53.4% empeoraban el mismo día en que sufrían un incremento en la cantidad de estrés cotidiano percibido y el 20.7% restante empeoraban el día siguiente de experimentar dicho incremento. Además se comprobó que los pacientes que empeoraban presentan mayor actividad lúpica, evaluada ésta por los

niveles de C3, C4 y anti-DNAn. En este estudio se concluye que el estrés cotidiano crónico, pero no los acontecimientos vitales estresantes, empeora la sintomatología clínica percibida por los enfermos de lupus, prolongándose a veces este empeoramiento durante dos días y asociándose con una mayor actividad lúpica (Peralta-Ramírez y cols., 2004).

Por tanto, en función de la duración e intensidad del estresor se producirán modificaciones neurales más o menos considerables, especialmente en el hipocampo (Mc Ewen y Gould, 1991).

Dada esta relación entre estrés y empeoramiento de la enfermedad, y la gran evidencia de alteraciones neuropsicológicas en el lupus, el objetivo de nuestra investigación ha sido comprobar si el estrés cotidiano crónico evaluado diariamente durante seis meses es predictor de un posible deterioro del funcionamiento neuropsicológico en estos pacientes, descartándose así mismo, la posible influencia de la depresión y ansiedad en dichas alteraciones cognitivas.

2. Objetivos e hipótesis

- **Objetivo 1:** Comprobar si el estrés cotidiano crónico evaluado diariamente durante seis meses es predictor de un posible deterioro del funcionamiento neuropsicológico de pacientes con lupus.
- **Objetivo 2:** Analizar la posible influencia de la depresión y ansiedad en dichas alteraciones cognitivas.

De dichos objetivos, se derivan las siguientes hipótesis:

- **Hipótesis 1:** el estrés cotidiano mantenido se relacionará con el deterioro neuropsicológico de pacientes LES.

- **Hipótesis 2:** la depresión y la ansiedad también mostrarán relación con dicho deterioro.

3. Metodología

3.1. Participantes

Participaron en el estudio 31 pacientes, de los cuales 30 eran mujeres y 1 era hombre. Todos ellos cumplían al menos 4 de los criterios para diagnóstico de lupus establecidos por el ACR (ACR Ad Hoc Comité on Neuropsychiatric Lupus Nomenclatura, 1999). Todos los participantes eran pacientes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Todos ellos podían leer y escribir y ninguno presentaba ninguna enfermedad mental en el momento de realizar el estudio. Además, cada uno de los participantes del estudio firmó un consentimiento informado para participar en el estudio, el cual fue aprobado por el comité ético del hospital, y realizado de acuerdo con las recomendaciones de la “Helsinki Declaration”.

La media de edad de los pacientes fue de 38.76 años (DT= 9.84), y la media de escolaridad fue 10.66 años (DT=2.88). La media de estrés fue de 13.63 (DT=9.2), de depresión fue 14.14 (DT= 7.58) y ansiedad fue 61.30 (DT=29.41). La media de años de duración de la enfermedad fue de 9.14 años (DT= 3.75), y la media del índice de daño orgánico fue de 1.13 (DT=1.21). La media del índice de actividad lúpica fue de 1.72 (DT=2.27).

3.2. Instrumentos

- *Inventario de Estrés Cotidiano (IEC)* (Peralta-Ramírez y cols., 2002). Traducción y adaptación a la población española realizada por Peralta y cols. del *Daily*

Stress Inventory (DSI) de Brantley, Waggoner y Jones (1987). Para la adaptación se utilizaron las respuestas de una amplia muestra de la versión completa del DSI y se realizó una versión (IEC) de 20 ítems, formada por ítems que se mantiene idénticamente (p.e. “olvidé algo”), otros que se redactan de diferente manera (p.e. “dejó un hábito indeseable: comer en exceso, fumar, etc” por “dejó un hábito que no le beneficiaba”) y otros que agrupan varios ítems del DSI con criterios relacionados (“Tuvo problemas en su relación con otras personas: fue criticado, ignorado, interrumpido al hablar..”) Mide la cantidad de acontecimientos cotidianos estresantes, y el grado de estrés producido por cada uno de éstos durante 24 h. Cuenta con 20 ítem que se categorizan del 0 al 6 dependiendo del grado de estrés que ha causado sabiendo que 0 es que no ha experimentado ningún estrés y 6 le produjo pánico. El coeficiente de fiabilidad es de 0.82, el coeficiente alfa de Crombach es de 0.88 y su validez discriminante es de un 74.86 % de clasificación correcta. Así mismo presenta una alta validez para detectar cambio.

- ***Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)*** de Spielberg, Gorsuch, and Lushene) (Spielberg y cols., 1997), comprende dos escalas separadas de autoevaluación que miden dos conceptos independientes de la ansiedad, como estado (E) y como rasgo (R). Aunque originalmente fue ideado como instrumento para investigar fenómenos de ansiedad en adultos sin alteraciones psiquiátricas, ha demostrado ser útil para medir ambos conceptos en pacientes de diversos grupos clínicos.

- ***Inventario de depresión de Beck (BDI)***, (Beck y cols., 1988) este inventario autoaplicado, el cual consta de 21 ítems que recogen en mayor medida los componentes cognitivos de la depresión más que conductuales y somáticos. No se trata de un instrumento diagnóstico, sino que arroja una medida de la profundidad de la depresión

de pacientes con cualquier diagnóstico. Las puntuaciones de este instrumento puede clasificarse en: (10.9) sin depresión, (18.7) depresión leve, (25.4) depresión moderada y depresión grave (30).

- *Entrevista exploratoria inicial de eventos neuropsicológicos.*

- *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC)* (Benedet y Alejandre, 1988).

- *Test de la Figura Compleja de Rey (TFCR)* (Myer y Myer, 1995).

- *Ruff 2&7 Selective Attention Test* (Ruff y Allen, 1996)

- **The Ruff Fluency Test (RFFT)**(Ruff, 1996)

Estos instrumentos ya han sido descritos en estudios anteriores.

- *The SLE Disease Activity Index (SLEDAI)*, usado para evaluar la actividad lúpica. Consiste en 24 descriptores de la enfermedad con distintos grados de severidad. El rango de puntuaciones oscila desde 0 (no actividad), hasta 105 (actividad máxima). Se ha mostrado útil para detectar con sensibilidad los cambios de actividad de la enfermedad producidos por el tratamiento. (Bombardier y cols., 1992).

- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index.* El SLICC/ACR es un índice físico que sirve para evaluar el daño acumulado en los órganos debido a la enfermedad o a complicaciones de la terapia. Incluye 12 categorías: ocular, neuropsiquiátrica, renal, pulmonary, cardiovascular, vascular, gastrointestinal, músculo-esquelético, piel, deterioro premature en gónadas, diabetes o cáncer. El rango de puntuaciones oscila entre 0 (no daño) y 46 (daño máximo). (Gladman y cols., 1997). Tanto el **SLEDAI**, como el **SLICC/ACR** fueron evaluados sólo en el primer momento.

3.3 Procedimiento

Durante la primera semana, los pacientes fueron reclutados por su médico internista cuando acudían a sus seguimientos rutinarios. En ese momento fueron informados del estudio y fueron invitados a participar (100% aceptaron participar en el estudio). En esta primera sesión, el estudio fue explicado con detalle, y firmaron el consentimiento informado. Seguidamente, se prosiguió a realizar lo siguiente: (1) Entrevista clínica con el fin de conocer algunos datos básicos, como la edad, la escolaridad, y posibles problemas emocionales que hubieran ocurrido durante su vida. (2) Completar el SLEDAI y SLICC/ACR; (3) Proporcionar 31 copias del IEC. Fueron informados de que debían completarlo al final del día, cada día durante 6 meses.

Una vez evaluados todos los pacientes de estrés cotidiano durante seis meses procedimos a registrar los datos de otras variables emocionales que podrían estar repercutiendo en la alteración de diversas variables neuropsicológicas. Para esto administramos un cuestionario de depresión y otro de ansiedad. Finalmente, cada uno de los pacientes fueron sometidos individualmente a una evaluación neuropsicológica de hora y media de duración. Esta parte fue realizada por un neuropsicólogo con alta experiencia en evaluaciones. Aquí se utilizaron las distintas pruebas que permiten registrar las puntuaciones de cada uno de los pacientes en distintas variables neuropsicológicas como pueden ser pruebas de atención, memoria visual y memoria verbal.

3.4. Variables y análisis estadísticos

Con el objetivo de comprobar que variables emocionales explicaba mejor las puntuaciones en atención, memoria visual y memoria verbal hemos realizado nueve análisis de regresión múltiple por el método de paso sucesivos, tomando como variables

dependientes las puntuaciones en velocidad de atención total, exactitud en atención total, memoria verbal del primer ensayo, memoria verbal a corto plazo, memoria verbal a largo plazo, memoria verbal de reconocimiento, memoria visual inmediata, memoria visual demorada y reconocimiento visual y como variables independientes las puntuaciones en los inventarios de depresión, ansiedad así como la media de estrés cotidiano de los últimos seis meses.

Previamente, comprobamos que la media de estrés de los últimos seis meses no correlacionaba con la ansiedad y la depresión, así como que éstas últimas no predicen el deterioro cognitivo. Para ello, realizamos análisis de regresión múltiple, donde las variables independientes fueron la depresión y la ansiedad.

4. Resultados

1. Efecto de las variables emocionales en la atención

Con el objetivo de comprobar cual de las variables emocionales explicaba mejor la puntuación en atención realizamos dos análisis de Regresión Múltiple por el método de pasos sucesivos, tomando como variables dependientes las puntuaciones en velocidad total de atención y la exactitud total de atención (evaluadas con la prueba del 2x7) y como variables independientes las puntuaciones en depresión, ansiedad y la media de estrés cotidiano de los seis meses previos. Tal como se puede observar en la tabla la variables que mayor valor explicativo-predictivo tiene de la puntuación velocidad total de la atención es el estrés cotidiano experimentado por los pacientes seis meses antes. Esta relación resultó ser negativa (R^2 corr= 0.565; t = -2.906, p <0.009), por lo que a mayor estrés cotidiano mayor déficit en velocidad total de la atención. No encontrándose ninguna variable predictora de la puntuaciones en exactitud total de la atención.

2. El efecto de las variables emocionales en la memoria verbal

Con el objetivo de comprobar cual de las variables emocionales explicaba mejor la puntuación en memoria verbal realizamos cuatro análisis de Regresión Múltiple por el método de pasos sucesivos, tomando como variables dependientes las puntuaciones en memoria verbal en el primer ensayo, memoria verbal a corto plazo, memoria verbal a largo plazo y memoria verbal de reconocimiento (evaluadas con la prueba del TAVEC) y como variables independientes las puntuaciones en depresión, ansiedad y la media de estrés cotidiano de los seis meses previos. Los resultados mostraron que las puntuaciones en las diferentes variables emocionales no predecían las puntuaciones en memoria verbal.

3. El efecto de las variables emocionales en la memoria visual y fluencia visual.

Por último, con el objetivo de comprobar cual de las variables emocionales explicaba mejor la puntuación en memoria y fluencia visual realizamos tres análisis de Regresión Múltiple por el método de pasos sucesivos, tomando como variables dependientes las puntuaciones en memoria visual de recuerdo inmediato, memoria visual de recuerdo demorado y fluencia visual (evaluadas con la prueba Figura del TFTR) y como variables independientes las puntuaciones en depresión, ansiedad y la media de estrés cotidiano de los seis meses previos. Tal como se puede observar en la tabla las variables que mayor valor explicativo-predictivo tenía de la puntuación en memoria visual de recuerdo demorado y fluencia visual fue el estrés cotidiano experimentado por los pacientes seis meses antes. Esta relación en ambos casos resultó ser negativa ($R^{2\text{corr}} = 0.539$; $t = -2.712$, $p < 0.014$) and ($R^{2\text{corr}} = 0.564$; $t = -2.818$, $p < 0.012$), respectivamente, por lo que a mayor estrés cotidiano mayor déficit en

memoria visual de recuerdo demorado y fluencia visual, no encontrándose ninguna variable emocional predictora de la puntuaciones en memoria visual de recuerdo inmediato.

Tabla 19: Tabla de regresión lineal por el método de pasos sucesivos.

V. Dependiente	V. Predictora	R ²	R ² Corregida	Beta	T	Sig
Velocidad total atención	Estrés cotidiano	0.565	0.319	-0.565	-2.906	0.009
Memoria visual demorada	Estrés cotidiano	0.539	0.290	-0.539	-2.712	0.014
Fluencia visual	Estrés cotidiano	0.564	0.318	-0.564	-2.818	0.012

5. Discusión

Los resultados de nuestra investigación han mostrado que el estrés cotidiano mantenido durante seis meses se relaciona con un deterioro en memoria visual, concretamente en procesos de recuerdo libre y reconocimiento, así como con un deterioro en atención, en concreto, en la velocidad de ejecución de tareas de atención sostenida y en fluencia visual. Ni la depresión, ni la ansiedad se han encontrado relacionadas con estos deterioros cognitivos.

Los efectos del estrés en el SLE por tanto, no se limitan a aumentar su sintomatología (Peralta-Ramírez y cols., 2004), sino que la exposición continuada a éste puede también predecir deterioros cognitivos posteriores.

La relación entre estrés y memoria ha sido ampliamente estudiada, sobre todo en pacientes con Trastorno Por Estrés Postraumático (TEPT), encontrándose incluso relación entre estrés y reducción del volumen del hipocampo (Salposky y cols., 1986).

También se ha encontrado esta relación entre padecer estrés y deterioros en memoria en pacientes con fibromialgia (Septon y Studts, 2003), y en sujetos normales (Lupien y cols., 1997; Lupien y cols., 1999; Lupien y cols, 2004). Es en este último tipo de sujetos donde se han encontrado efectos diferenciales en función del tipo de estresor al que se someten: agudo o crónico, encontrándose que niveles de estrés mantenidos durante tres meses producen alteraciones cognitivas irreversibles (Lupien y cols., 1997), y hallándose que es la anticipación del estrés, más que el suceso estresante en sí lo que afecta a la memoria. Estudios de seguimiento más prolongados (dos y cinco

años) indican también que existe una relación importante entre la exposición acumulada de altos niveles de cortisol y deterioros en memoria (Lupien y cols., 2004).

El estrés produce la activación del eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal (HPA) y la liberación de glucocorticoides, en concreto, cortisol. Estos niveles elevados de glucocorticoides (debido no sólo al estrés, también al envejecimiento, enfermedades...) producen daño en el hipocampo, y a su vez se produce una desregularización del eje, y por tanto, un nuevo exceso de glucocorticoides, habiéndose encontrado una disminución del 14% del volumen hipocampal en pacientes con una historia de niveles de cortisol elevados (Lupien y cols., 2002); también se han encontrado efectos de éstos en los lóbulos frontales.

Estos deterioros en el hipocampo y otras estructuras cerebrales pueden deberse a atrofia dendrítica, neurotoxicidad o exacerbación de otras situaciones de daño cerebral (anoxia, hipoglucemia...) (Sandi y cols., 2001)

Por tanto, el hipocampo es crítico tanto para la memoria declarativa, como para la regulación del cortisol (Jacobson y Sapolsky, 1991). Todo el proceso desarrollado a causa del estrés (activación del hipocampo, corteza prefrontal, hipotálamo, SN parasimpático y eje HPA) actúa sobre el sistema inmunológico mediante la liberación de citokinas (interleukina 1, interleukina 6), que son células liberadas por los macrófagos y que favorecen una reacción inflamatoria. Dicha interacción entre el sistema inmune y nervioso juegan un importante rol en la modulación de la susceptibilidad y resistencia a enfermedades inflamatorias. La exquisita sensibilidad de la producción de citokinas y el patrón de cambios en el nivel de glucocorticoides sugiere que el estrés crónico produce efectos en la respuesta inmune y la subsiguiente susceptibilidad a la enfermedad, entre ellas, el SLE (Gutierrez y cols., 1998).

Por otra parte, factores hormonales como la IL-6 e IL-2 se han relacionado con deterioro cognitivo (Cardinali y cols., 2000). En concreto en pacientes LES se ha encontrado una relación entre la IL-6 y aprendizaje y memoria (Kozora y cols., 2001), aunque se postula una relación cuadrática, es decir, mientras niveles moderados facilitan el aprendizaje, niveles elevados y disminuídos lo dificultan.

Por tanto, la relación entre el SN-respuesta inmunológica-estrés en el SLE es un complejo entramado de relaciones recíprocas que puede estar produciendo complejas consecuencias a varios niveles. Así el estrés mantenido de forma crónica afecta no sólo a la exacerbación de la sintomatología lúpica, sino que además puede estar produciendo consecuencias cognitivas, mediadas tanto por el propio efecto del cortisol en estructuras cerebrales, como el hipocampo y lóbulos frontales, como por la acción de otros factores hormonales, como la interleukina 2 y 6, creándose a su vez un círculo que perpetúa todo ello, al producirse también una desregularización del eje HPA.

Aunque los factores patogénicos de las alteraciones cognitivas en el SLE están todavía por descubrir, quizá los factores hormonales puedan unirse al complejo entramado que está a la base de dichas alteraciones.

CAPÍTULO 11
DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES
Y PERSPECTIVAS FUTURAS

1. Discusión General

En relación a lo expuesto a lo largo de este trabajo han quedado demostradas la existencia de alteraciones neuropsicológicas en LES en pacientes españoles, tal y como ocurre en otras poblaciones (Carbotte y cols., 1986; Denburg y cols., 1987; Sabadini y cols., 1999; Spangerberg y cols., 2000; Monastero y cols., Glanz, 2006, Ad Hoc Comitee on Lupus Response, 2007, Panopolis y cols., 2007). El objetivo principal era estudiar la existencia de éstas en población española, ya que tal y como se propone en la literatura, existe un importante efecto cultural sobre la ejecución en los test neuropsicológicos (Puente y Agranovich, 2004; Puente y García-Pérez, 2000; Rosselli y Ardila, 2003). Por esta razón, es importante investigar el deterioro cognitivo en pacientes LES españoles, con el objetivo de identificar si la prevalencia y patrón de deterioro son similares a otras poblaciones. Para ello, se han usado tests adaptados a la población para solventar el aspecto cultural y arrojar unos datos de prevalencia fiables y ajustados a la población española.

Por otro lado, determinar la prevalencia de dichos deterioros, tal y como se predecía, está en relación con el criterio de deterioro que se adopte. Así, criterios más laxos arrojan prevalencias elevadas en todas las áreas estudiadas, mientras que si se consideran criterios más estrictos, la prevalencia disminuye considerablemente. En función de los objetivos que se planteen con la evaluación neuropsicológica se debería adoptar uno u otro criterio. Lo más destacable de este primer objetivo es que en función de los criterios de deterioro que adoptemos el rango de deterioro neuropsicológico oscila aproximadamente en el mismo rango que ha arrojado una investigación reciente, que sitúa el porcentaje entre el 15 y el 80% (Borchers y cols., 2005). Por tanto, la cuestión de adoptar un criterio más o menos estricto puede ser una causa más de la

heterogeneidad y diversidad de los resultados obtenidos por las diferentes investigaciones. Además, se ha encontrado que adoptando el criterio que recomienda la ARA, los resultados muestran deterioro cognitivo en fluidez verbal y en memoria visual en los procesos de recuerdo inmediato y demorado.

Por otra parte, parece ser que dichas alteraciones cognitivas no son comunes a todas las enfermedades autoinmunes, si no que de aquellas con clara implicación cerebral como es el LES. Por tanto, el resto constituyen un excelente grupo control que pone otra vez de manifiesto la existencia de deterioros en memoria visual, sugiriéndose un daño cerebral lateralizado todavía hoy difícil de explicar en términos de mecanismos cerebrales (Coín y cols., 2008; Glanz y cols., 2005; Sabbadini y cols., 1999).

Dicha implicación cerebral en el LES ha podido ser corroborada con los hallazgos encontrados con SPECT cerebral. De hecho, se ha hallado una correspondencia entre deterioros funcionales en determinadas zonas que están relacionadas con determinadas funciones cognitivas, y los deterioros encontrados mediante evaluación neuropsicológica. Así, Los resultados han mostrado una relación significativa entre deterioros en atención, y un anormal funcionamiento en zonas occipitales izquierdas y el área del cíngulo posterior izquierdo y derecho. Esta área ha sido relacionada con la atención y la función cognitiva (Salloway y Cunnings, 1994). También se ha demostrado una relación significativa entre deterioros en memoria verbal y visual, e hipoperfusiones en zonas temporales posteriores derechas e izquierdas, y áreas precentrales derecha e izquierda, área frontal superior e inferior izquierda y derecha. Esta última área se ha visto implicada en procesos de memoria a corto plazo (Perani, 1993). Así mismo, se han encontrado alteraciones en el área temporal derecha, relacionada con la memoria visual (McCarthy y Warrington, 1990), y el área cingular posterior izquierda y derecha,

asociada a la memoria a largo plazo (Petrides, 1993). Dichos resultados permiten por un lado corroborar la implicación cerebral en el LES, y por otro, demostrar la utilidad de la evaluación neuropsicológica para detectar dicha implicación.

Por último, se han analizado algunas de las posibles causas que podrían explicar el deterioro cognitivo en la enfermedad. Por un lado, se ha demostrado que la posesión de anticuerpos antifosfolípidos persistentemente elevados se relaciona con una peor ejecución cognitiva, de forma que los paciente LES con dichos títulos elevados se comportan igual que los pacientes SAFP, y a su vez son diferentes a los controles en todas las funciones cognitivas estudiadas. Esto corrobora los resultados encontrados en la literatura (Hanly y cols., 1999; Menon y cols., 1999; Whitelaw y cols., 1999; Jacobson y cols., 1999; Leritz y cols., 2002; Afeltra y cols., 2003; Crhistos y cols., 2005; Tomietto y cols., 2007).

Por otro lado, también se ha podido demostrar el papel del estrés cotidiano mantenido durante seis meses como predictor, junto con otras causas, del deterioro en memoria visual, concretamente en procesos de recuerdo libre y reconocimiento, así como con un deterioro en atención, en concreto, en la velocidad de ejecución de tareas de atención sostenida y en fluencia visual. de la peor ejecución en memoria visual y fluidez (Peralta y cols., 2006).

2. Conclusiones

En función de los resultados obtenidos, de este trabajo se derivan las siguientes hipótesis:

1. La prevalencia de alteraciones cognitivas en el LES depende del criterio de deterioro que se adopte, oscilando entre un 15-80%; utilizando el criterio que

recomienda la ARA, los resultados muestran deterioro cognitivo en fluidez verbal y en memoria visual en los procesos de recuerdo inmediato y demorado, así como un deterioro neuropsicológico del 20 % si adoptamos el criterio de al menos dos áreas deterioradas con dos desviaciones típicas por debajo de la media.

2. Las alteraciones en memoria visual son propias de enfermedades autoinmunes con clara implicación cerebral, pudiendo presentar el resto dificultades de atención y concentración.
3. Los hallazgos arrojados en la evaluación neuropsicológica se corresponden con la alteración funcional de zonas cerebrales que se han relacionado con la atención y la memoria.
4. Existe una relación entre la posesión de niveles persistentemente elevados de anticuerpos antifosfolípidos y el deterioro cognitivo en pacientes LES y SAFP, pudiendo estar jugando un papel importante dentro del complejo entramado causal del deterioro cognitivo en el LES.
5. El estrés cotidiano mantenido durante 6 meses predice deterioros en atención, memoria visual y fluidez.

3. Perspectivas Futuras.

De esta tesis doctoral, se derivan otras líneas de investigación futuras, que serían fundamentalmente:

1. Realizar estudios longitudinales más prolongados en el tiempo que permitieran comprobar la evolución de las alteraciones cognitivas en el tiempo, y su relación

con todas las variables comentadas, como pueden ser la posesión de anticuerpos antifosfolípidos, la presencia de estrés y la propia evolución de la enfermedad.

2. Estudiar los efectos del estrés en el funcionamiento cognitivo de otras enfermedades autoinmunes. Para ello, sería interesante incluir algún medidor biológico de dicho estrés, como podría ser la medición de niveles de cortisol.
3. Utilizar muestras más amplias que incluyan pacientes con otras enfermedades autoinmunes sin implicación cerebral, ya que estos constituyen un excelente grupo control, así como incluir pacientes con y sin NPLES.
4. Estudiar los posibles beneficios de la Rehabilitación Neuropsicológica y la Terapia del Estrés, en la posible mejoría de dichas alteraciones cognitivas, y en general, en la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

- Abu-Shakra M., Keren A., Livshitz I., Delbar V., Bolotin A., Sukenik S. & Kanat-Maymon Y. (2006). Sense of coherence and its impact on quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 15, 32-7.
- Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Sub-committee. (2007) Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus*, 16, 418-425.
- Adams S.G., Dammers P.M., Saia T.L., Brantley P.J & Gaydos G.R. (1994). Stress, depression and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *Journal of Behavioral Medicine*, 17, 459-477.
- Acr ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus nomenclature (1999). The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 599-608.
- Afeltra A., Garzia P., Mitterhofer A.P., Vadacca M., Galluzzo S., Del Porto F., Finamore L., Pascucci S., Gasparini M., Laganà B., Caccavo D., Ferri G.M., Amoroso A. & Francia A. (2003). Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology*, 61, 108-10.
- Ainiala H., Loukkola J., Peltola J., Korpela M., & Hietaharju A. (2001). The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 57, 496-500.
- Ainiala H., Loukkola J., Peltola J., Korpela M., Hietaharju A., Korpela, M., Metsänoja, R., y Auvinen A. (2001). Validity of the New American Collage of Rheumatology Criterio for Neuropsychiatric Lupus Síndromes: a Population-Based Evaluation. *Arthritis Care & Research*, 45, 419-423.
- Alarcon, G.S., Roseman, J., Bartolucci, A.A., Friedman, A.W., Moluds, J.M. & Goel, N. (1998). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis and Rheumatism*, 41, 1173-1180.
- Alexander E.L, Malinow K., Lejewski J.E., Jerdan M.S., Provost T.T. & Alexander G.E. (1986). Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Annals of Internal Medicine*, 104, 323-330.
- Appenzeller S., Pike G.B. & Clarke A.E. (2007). Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Central Nervous System Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Review of Allergy and Immunology*, 15 (In press).
- Arnett, F.C., Thiagarajan, P., Ahn, C., y Reveille, J.D. (1999). Associations of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 268-274.
- Asherson R.A. (1993). SLE and the antiphospholipid antibody syndrome. *Journal of Rheumatology*, 20, 1801-2.
- Ballestar E., Esteller M. & Richardson B.C. (2006). The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. *Journal of Immunology*, 15, 7143-7.
- Baum, K. A., Hopf, U., Nehrig, C., Stöver, M., & Shörner, W. (1993). Systemic lupus erythematosus: neuropsychiatric signs and symptoms related to cerebral MRI findings. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 95, 29-34.
- Beck A.T, Steer R.A & Garbin M.G (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.

- Benedet, M.J., & Alexandre M.A.(1998). *Manual del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)*. Madrid: Ediciones TEA.
- Bluestein H.G, Williams G.W & Steinberg A.D. (1981). Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus.*Annals of Journal Medicine.*, 70, 240-6.
- Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B y cols. (1992). The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). *Arthritis & Rheumatism*, 35, 630-640.
- Bonfa E., Golombek S.J., Kaufman L.D., Skelly S., Weissbach & Brot H. (1987) Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *New England Journal of Medicine*, 317, 265-271.
- Borba E.F., Bonfá E., Vinagre C.G., Ramires J.A. & Maranhão R.C. (2000). Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus.*Arthritis & Rheumatism.*, 43,1033-40.
- Borchers A.T., Aoki C.A., Naguwa S.M., Keen C.L., Shoenfeld Y. & Gershwin M.E. (2005). Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Review*, 4, 329-44.
- Bosma, G. P., Middelkoop, H. A. M., Rood, M. J., Bollen, E. L. E. M., Huizinga, T. W. J., & Buchem M. A. (2002). Association of Global Brain Damage and Clinical Functioning in Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 46, 2665-2672.
- Bremner J.D. (2007). Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clinical of North America.*, 17, 523-38.
- Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G. & Tegeler C.H. (1990). Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people.*Neurology*, 40,1190-6.
- Brey, R. L., Holliday, S.L., Saklad, A. R., Navarrete M. G., Hermosillo-romo, D., Stallworth, C. L., Valdez, C.R., Escalante, A., Del Rincón, I., Gronseth G., Rhine, C. B., Padilla, P. & McGlasson, D. (2002). Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology*, 58, 1214-1220.
- Bruce, D., Dolan, A. & Phillips-Grant, K. (2000). On the transition from childhood amnesia to the recall of personal memories. *Psychological Science.*, 5, 360-364.
- Brydak-Godowska J. (2007). General and ocular symptoms in systemic lupus erythematosus. *Klin Oczna*,109, 68-70.
- Callen J.P. (2004). Update on the management of cutaneous lupus erythematosus.*British Journal of Dermatology.*, 151, 731-6.
- Camerun, J.S. (1998). Lupus Nephritis. *Journal Annals Society Nephrology*, 10, 413-424.
- Campbell I.L., Stalder A.K., Akwa Y., Pagenstecher A. & Asensio V.C.(1998). Transgenic models to study the actions of cytokines in the central nervous system. *Neuroimmunomodulation.*, 5, 126-35.
- Campo, P., León-Carrión, J., Domínguez-Roldán, J.M., Revuelta, M. & Murrillo-Cabezas,F. (1998). Pre-postoperative neuropsychological evaluation in the surgical treatment of epilepsy. *Revista de Neurología*, 27, 616-625.
- Carbotte R.M., Denburg S.D., & Denburg J.A. (1995). Cognitive deficit associated with rheumatic diseases: neuropsychological perspectives. *Arthritis & Rheumatism*, 38, 1363-1374.

- Carbotte R.M., Denburg S.D., & Denburg J.A.(1986). Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus; *Journal of Nervous Mental Disease*,17, 357-364.
- Carbotte, R.M., Denburg, S. D., Denburg, J.A., Nahmias, C., & Garnett, E. S. (1992). Fluctuating cognitive abnormalities and cerebral glucose metabolism in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 1054-1059.
- Cardinali, D. P., Cutrera, R. A., y Esquifino A. I. (2000). Psychoimmune Neuroendocrine Integrative Mechanisms Revisited. *Biological Signals and Receptors*, 9, 215-230.
- Carette, S. (1998). Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Disease Clinical North*, 14, 135-147.
- Carhuapoma J.R., Mitsias P. & Levine S.R. (1997). Cerebral venous thrombosis and anticardiolipin antibodies.*Stroke*, 28, 2363-9.
- Carlomagno S., Migliaresi S., Ambrosone L., Sannino M., Sanges G. & Di Iorio G.(2000). Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *Journal of Neurology*, 247,:273-9.
- Carvalho M.R., Sato E.I., Tebexreni A.S., Heidecher R.T., Schenkman S. & Neto T.L. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.*,15, 838-44.
- Center for Disease Control. (1991). *Eosinophilia-myalgia syndrome:follow-up survey of patients*, New York, 1990-1991.MMWR 40, 401-403.
- Chambers S.A. & Isenberg D. (2005). Anti-B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases.*Lupus*,14,210-4.
- Chinn R.J., Wilkinson I.D., Hall-Craggs M.A., Paley M.N., Shortall E., Carter S., Kendall B.E., Isenberg D.A., Newman S.P. & Harrison M.J. (1997). Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus.*Arthritis & Rheumatism*, 40, 36-46.
- Christos E., Lampropoulos, Michael Koutroumanidis, Piero P.M. Reynolds, Ioannis Manidakis, Graham R.V. Hughes & David P.D´Cruz. (2005). Electroencephalography in the Assesment of Neurosychiatric Manifestations in Antiphospholipid Síndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 52, 841-846.
- Cohen, N.J & Squire L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210, 207-210.
- Coín-Mejías M.A., Peralta-Ramírez M.I., Santiago-Ramajo S., Morente-Soto G., Ortego-Centeno N., Rubio J.L., Jiménez-Alonso J., Gómez-Ríos M. & Pérez-García M. (2008). Alterations in episodic memory in patients with systemic lupus erythematosus. *Archives of Clinical Neuropsychology.*, 23, 157-164.
- Cooper, G. S., Dooley, M.A., Treadwell, E.L., Clair, E.W., Parks, Ch.G., & Gilkeson, G.S. (1998). Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 41, 1714-1724.
- Coull B.M., Levine S.R. & Brey R.L. (1992). The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurology Clinical*, 10,125-43.
- Cruz D., Kamashta M. y Hughes, G. (2007). Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*, 369, 587-596.

- Cummings J. & Winblad B.A. (2007). Rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7, 1457-63.
- Da Costa M.F., Santos V., Pimentel M.L. & Novis S.A. (1999). Parinaud syndrome and Collier signal. Initial neurological manifestation in an HIV-1 positive patient. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 57, 876-80.
- Danchenko N., Satia J.A. & Anthony MS. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15, 308-18.
- De Souza E.B. (1993). Corticotropin-releasing factor and interleukin-1 receptors in the brain-endocrine-immune axis. Role in stress response and infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 29, 9-27.
- Denburg S.D., Carbotte R.M. & Denburg J.A. (1987). Cognitive impairment in SLE: a neuropsychological study of individual and group deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 19, 323-339.
- Denburg J.A. (1990). Clinical and subclinical involvement of the central nervous system in systemic lupus erythematosus. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 68, 171-8.
- Denburg S.D., Carbotte R.M., Ginsberg, J. S., & Denburg J.A. (1997). The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with Systemic Lupus erythematosus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 377-386.
- Denburg S.D. & Denburg J.A. (2003). Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 12, 883-90.
- Dostal C., Marek J., Moszkorzova L., y cols. (2002). Effects of stress on serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 96, 247-51.
- El Magadmi M., Ahmad Y., Turkie W., Yates A.P., Sheikh N., Bernstein R.M., Durrington P.N., Laing I. y Bruce I.N. (2006). Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 33, 50-6.
- Emmi L., Bramati M., De Cristofaro M.T., Mascalchi M., Dal Pozzo G., Marconi G.P., Massai G. & Passaleva A. (1993). MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. *Clinical Experimental Rheumatology*, 11, 13-20.
- Felten D. & Felten S. (1987) Immune interactions with specific neural structures. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1, 179-283.
- Ferstl R., Niemann T., Biehl G., Hinrichsen H., & Kirch W. (1992). Neuropsychological impairment in autoimmune disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 22, 16-20.
- Frances, C. (1998). Dermatologic manifestations of lupus. *Revision Prat*, 48, 615-619.
- Frostedgård J. (2005). Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25, 1776-85.
- Fukui, T., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Dato, T., & Kaga, E. (2000). Multiple cognitive impairments associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome: a form of progressive vascular dementia?. *European Neurology*, 43, 115-116.

- Ginsburg, K.S., Wright, E.A. Larson, M.G., Fossel, A.H., Albert, M., Schur, P.H., y Liang, M.H. A. (1992). Controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology*, 35, 776-782.
- Gladman D., Urowitz M.B., Goldsmith C., Fortin P., Ginzler E. & Gordon C. (1997). The reliability of the SLICC/ACR damage index in patients with SLE. *Arthritis Rheumatology*, 40, 809-13.
- Glanz B.I., Schur P.H., Lew R.A. & Khoshbin S. (2005). Lateralized cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 14, 896-902.
- Glanz B.I., Slonim D, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J, MacKinnon A. Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Behavioral Neurology*. 1997 Oct;10(4):232-8.
- Gleibner, U., Helmstaedter, C. y Elger, C.E. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 65, 665-669.
- Gonzalez-Crespo M.R., Blanco F.J., Ramos A., Ciruelo E., Mateo I., Lopez Pino M.A. & Gomez-Reino J.J. (1995). Magnetic resonance imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology*, 34, 1055-60.
- Goodman D., Morrissey S., Graham D. & Bossingham D. (2005). Illness representations of systemic lupus erythematosus. *Qualitative Health Research*, 15, 606-19.
- Govoni M., Castellino G., Padovan M., Borrelli M. & Trotta F. (2004). Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 13, 149-58.
- Griffiths, D.J., Coode, S.P., Hervé, Ch. Rigby, S.P., Mallon, E. E. y Hajeer, W. (1999). Detection of Human Retrovirus 5 in patients with Arthritis and Systemic Lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 42, 448-456.
- Gutierrez M.A., García M.E., Rodríguez J.A., Rivero S. & Jacobelli S. (1998). Hypothalamic-pituitary adrenal axis function and prolactin secretion in SLE. *Lupus*, 7, 404-408.
- Hahn B.H. (2003). Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 349, 2379-80.
- Hanly J. (1992). Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 19, 562-567.
- Hanly J.G., Hong, C., Smith, S., y Fisk J.D. (1999). A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in Systemic Lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 42 (4), 728-734.
- Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G., Fougere L. & Douglas J.A. (2004). Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 32, 1459-6.
- Hanly J.G., Fisk J.D., Sherwood G., Jones E., Jones J.V. & Eastwood B. (1992). Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 19, 562-7.
- Hanly J.G, McCurdy G., Fougere L., Douglas J.A y Thompson K. (2004). Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *Journal of Rheumatology*, 31:2156-62

- Hanly, J.G., Walsh, N.M., Fisk, J.D., Eastwood, B., Hong, C., Sherwood, G., Jones, J.V., Jones, E., y Eldon, K. (1993). Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology*, 32, 291-296.
- Hardy, C.J., Palmer, B.P., Moiré, K.R., Sutton, A.J. y Power, R.J. (1998). Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Annals Rheumatology Disease*, 57, 451-455.
- Harley, J.B., Moser, K.L., Gaffner, P.M. & Behrens, T.W. (1998). The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Immunology*, 10, 690-6.
- Haupt M. (2004). Psychiatric disorders in rheumatic diseases, as exemplified by systemic lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 63, 122-30.
- Hay E.M. (1992). Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 35, 411-416.
- Heaton R.K., Grant I., Butters N., White D.A., Kirson D., Atkinson J.H., McCutchan J.A., Taylor M.J., Kelly M.D., Ellis R.J., y cols. (1995). The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 231-51.
- Heaton, Robert K., Grant, I. & Matthews, C.G., (1991). *Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery*. Odessa : Psychological Assessment Resources, Inc
- Hess D.C., Sheppard J.C. & Adams R.J. (1993). Increased immunoglobulin binding to cerebral endothelium in patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke*, 24, 994-9.
- Hidalgo-Tenorio C., Jiménez-Alonso J., de Dios Luna J., Tallada M., Martínez-Brocal A. & Sabio J.M.; Virgen de las Nieves Lupus Research Group.(2004). Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Annals of Rheumatism Disease*, 63,431-7.
- Horbach D.A., Van Oort E., Donders R.C., Derksen R.H. & De Groot PG.(1996). Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thrombosis and Haemostasis*, 76, 916-24.
- Hughes, R.A.C. (1994). Pathogenesis of neurological involvement in SLE. *Lancet*, 343, 580-581.
- Hughson M.D., McCarty G.A., Sholer C.M. & Brumback R.A.(1993). Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome. *Modern Pathology*, 6, 644-53.
- Jacobson L. & Sapolsky R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary adrenocortical axis. *Endocrine Research*, 12, 118-34.
- Jacobson M.W., Rapport L.J., Keenan P.A., Coleman R.D.& Tietjen G.E. (1991). Neuropsychological deficits associated with antiphospholipid antibodies. *Journal of Clinical of Experimental Neuropsychology*, 21, 251-64.
- Jennekens, F.G.I., y Kater, L. (2002). The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*, 41, 619-630.
- Jiménez-Alonso J., Sabio J.M., Carrillo-Alascio P.L., Jiménez-Jáimez J., Ortego-Centeno N., Jiménez-Jáimez E., Hidalgo-Tenorio C., Guzmán-Ubeda M., Jáimez L., Cáliz R., García-Sánchez A., Gallego M., Caminal L., Callejas-Rubio J.L., Cervera R.& Font J. Grupo LUPUS Virgen de las Nieves. (2004). Intolerance to hydroxychloroquine marketed in Spain (Dolquine) in patients with autoimmune conditions. *Revista Clínica Española*, 204, 588-91.

- Jiménez-Alonso, J. y López-Gómez, M. (1991). Lupus Eritematosos Sistémico. *En XIV Curso de progresos en medicina hospitalaria*. Ed. Por la diputación provincial de Jaén y Centro hospitalaria "Princesa de España".
- Jump R.L., Robinson M.E., Armstrong A.E., Barnes E.V., Kilbourn K.M. & Richards H.B. (2005). Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *Journal of Rheumatology*, 32, 1699-705.
- Kanda, N., Tsuchida, T., y Tamaki, K. (1999). Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 328-337.
- Kao, C.H., Lan, J.L., Hsieh, J.F., Ho, Y.J., Changlai, S.P., Lee, J.K., y Ding, H.J. (1999). Evaluation of regional cerebral blood flow with 99m Tc-HMPAO in primary antiphospholipid Antibody Syndrome. *Journal of Nuclear medicine*, 40 (9), 1446-1450.
- Kashilara, K., Fukase, S., Kohira, I., y Abe, K. (1999). Laminar cortical necrosis in central nervous system lupus: sequential changes in MR images. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 101, 145-147.
- Katzav A., Chapman J. & Shoenfeld Y. (2003). CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 12, 903-7.
- Kirk A., Kertesz A. & Polk M.J. (1991). Dementia with leukoencephalopathy in systemic lupus erythematosus. *The Canadian Journal of neurological Science*, 18, 344-8
- Kodama K., Okada, S., Hino, T., Takabayashi, K., Nawata, Y., Uchida, Y., Yamanouchi, N., Komatsu, N., Ikieda, T., Shinoda, N., Murakami, A., Sakamoto, T., y Sato, T. (1995). Single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with psychiatric symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58, 307-311.
- Kozora E., Ellison M.C., West S. (2004). Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 51, 810-8.
- Kozora, E., Laudenslager, M., Lemieux, A., & West S. T. (2001). Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 745-754.
- Kozora, E., Thompson, L.L., West, S. G., y Kotzin, B. L. (1996). Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis & Rheumatism*, 39 (12), 2035-2045.
- Krupp L.B, Masur D.M. y Kaufman L.D. (1993). Neurocognitive dysfunction in the eosinophilia-myalgia syndrome. *Neurology*, 43, 931-936.
- Kushner M. & Simonian N. (1989). Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and cerebral ischemia. *Stroke*, 20, 225-9.
- Kutner K.C., Busch H.M., Mahnood T., Racis S.P., & Proebe R.K. (1988). Neuropsychological Functioning in Systemic Lupus Erythematosus. *Neuropsychology*, 2, 119-126.
- Lapteva L., Nowak M., Yarboro C.H., Takada K., Roebuck-Spencer T., Weickert T., Bleiberg J., Rosenstein D., Pao M., Patronas N., Steele S., Manzano M., Van der Veen J.W., Lipsky P.E, Marengo S., Wesley R., Volpe B., Diamond B. & Illei G.G. (2006). Anti-N-methyl-D-aspartate

- receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 54, 2505-14.
- Leblhuber F.(1993). Early and presymptomatic detection of Huntington chorea. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie.*, 61, 1-21.
- Leritz, E., Brandt, J., Minor, M., Reis-Jensen, F., y Petri, M. (2002). Neuropsychological functioning and its relationship to antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 24 (4), 527-533.
- Leritz, E., Brandt, J., Minor, M., Reis-Jensen, F., y Petri, M. (2002). "Subcortical" cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of International Neuropsychology Society*, 6, 821-825.
- Levine, J. S., Branch, W., y Rauch, J. (2002). The antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 346 (10), 752-763.
- Levine, S. R., y Welch, K.M.A.(1987). The Spectrum of Neurologic Disease Associated With Antiphospholipid Antibodies. *Archives of Neurology*, 44, 876-883.
- Lezak M. (1995). *Neuropsychological assessment (3ed)*. New York :Oxford University Press.
- Liu, M.F., Lee, J.H., Weng, T.H., y Lee, Y.Y.(1998). Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Scand Journal of Rheumatology*, 27, 291-295.
- López-Longo F.J., Carol N., Almoguera M.I., Olazarán J., Alonso-Farto J.C., Ortega A., Monteagudo I., González C.M.& Carreño L.(2003). Cerebral hypoperfusion detected by SPECT in patients with systemic lupus erythematosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage. *Lupus*, 12, 813-9.
- Loukkola J., Laine M. , Ainala H., Perolta J., Metsanoja R., Auvinen A. & Hietaharju A. (2003), Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a population based neuropsychological study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(1): 145-51.
- Love, P. E., & Santoro, S. A. (1990). Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus(SLE) and in Non-SLE disorders. *Annals of Internal Medicine*, 112, 682-698.
- Lupien S.J. y cols. (2004). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 225-242.
- Lupien S.J., y cols. (1999). Longitudinal increase in cortisol during human aging predicts hippocampal atrophy and memory deficits. *Natural Neuroscience*, 1, 69-73.
- Lupien S.J., y cols. (1997). Stress-Induced Declarative Memory Impairment in Healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. *Journal of Clinical endocrine and Metabolism*, 82, 2070-75.
- Lupien S.J., Wilkinson C.W., Brière S., Ménard C., Ng Ying Kin N.M.K.& Fair N.P.V. (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 401-416.
- Lynn J., Rammohan K.W., Bornstein R.A. y Kissel J.T. (1992). Central nervous system involvement in the eosinophilia-myalgia syndrome. *Archives of Neurology*, 49, 1082-1085.

- Maisiak R., Austin J.S., West S.G & Heck L.(1996). The effect of person-centered counseling on the psychological status of persons with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Care Research*, 9, 60-6.
- Mathieu A., Sanna G., Mameli A., Pinna C., Vacca A., Cauli A. y Passiu, C. (2002). Sustained normalization of cerebral blood-flow after iloprost in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 11, 52-6.
- McEwen B.S. & Gould E. (1991). Adrenal steroid influences on the survival of hippocampal neurons. *Biochemical Pharmacology*, 40, 2393-2401.
- McEwen B.S. & Sapolsky R.M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 205-16.
- McGaugh J.L., McIntyre C.K. & Power A.E. (2002). Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 539-52.
- McGrath H. (2005). Elimination of anticardiolipin antibodies and cessation of cognitive decline in a UV-A1-irradiated systemic lupus erythematosus patient. *Lupus*, 14, 859-61.
- McGrath, H. Jr., Bell, J.M., Haynes, M., y Wilson, W.A. (1990). UV-A light decreases disease activity in humans with lupus. *Arthritis & Rheumatism*, 33, 161-165.
- Mellgren S.I., Conn D.L., Stevens J.C., Dyck P.J. (1989). Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Neurology*, 39, 390-394.
- Menon, S., Jameson-Shortall, E., Newman, S.Ñ., Hall-Craggs, M.R., Chinn, R., y Isenberg, D. A. (1999). A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 42 (4), 735-741.
- Meyers, J.W., & Meyers, K.R.(1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Professional Manual*. Odessa: PAR.
- Mikdashi J.& Handwerker B. (2004). Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology*, 43, 1555-60.
- Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
- Miret, C., Espinosa, G., Cervera, R., y Font, J. (1998) *Lupus Eritematoso Sistémico*. Barcelona: mra, S.L. Bigsa.
- Mirsattari S.M., Power C., Fine A., McGinn G.S., Ludwick S. & Canvin J.M. (1998). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: a case report with very late onset systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology*, 37, 1132-4.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. (2005). Summary of the international consensus statement on an update of the preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome (APS). *J J Thrombosis Haemostas*. (En prensa)
- Moder, D.G., Miller, T.D., y Tazelaar, H.D. (1999). Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clinical proceedings*, 74, 275-284.
- Monaghan S.M., Sharpe L., Denton F., Levy J., Schrieber L. & Sensky T.(2007). Relationship between appearance and psychological distress in rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*, 57, 303-9.

- Monastero R., Bettini P., Del Zotto E., Cottini E., Tincani A., Balestrieri G., Cattaneo R., Camarda R., Vignolo L.A., y Padovani A.(2001). Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythmatosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Journal of Neurological Sciencies*, 184, 33-39.
- Mosek A., Yust I., Treves T.A., Vardinon N., Korczyn A.D. & Chapman J. (2000). Dementia and antiphospholipid antibodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder*, 11, 36-8.
- Navarrete-Navarrete, N. (2006). *Efectos de la terapia de afrontamiento del estrés cotidiano en pacientes con lupus*. Tesis Doctoral: Universidad de Granada
- Nossent, J. C., Hovestadt, D. H., Schönfeld, D.H.W., y Swaak, A. J. G. (1991). Single-Photon-Emission tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus. *Arthritis & Rheumatism*, 34, 1397-1403.
- Oku K., Atsumi T., Furukawa S., Horita T., Sakai Y., Jodo S., Amasaki Y., Ichikawa K., Amengual O. & Koike T. (2003). Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology*, 42, 773-7.
- Omdal, R., Brokstad, K., Waterloo, K., Koldingsness, W., Jonsson, R. & Mellgren, S.I. (2005). Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *European Journal of Neurology*, 12, 392-398.
- Onley R.K. (1992). Neuropathies in connective tissue disease. *Muscle Nerve*, 15, 531-542.
- Out H.J., Van Vliet M., de Groot P.G. & Derksen RH. (1992). Prospective study of fluctuations of lupus anticoagulant activity and anticardiolipin antibody titre in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatism Disease.*, 51, 353-7.
- Panopalis P., Julian L., Yazdany J., Gillis J.Z., Trupin L., Hersh A., Criswell L.A., Katz P., Yelin E. (2007). Impact of memory impairment on employment status in persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 57, 1453-60.
- Papero P.H., Bluestein H.G., White P., y Lipnick R.N.(1990). Neuropsychologic deficit and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Journal Clinical Experimental Rheumatology*, 8, 417-424.
- Pawlak C.R., Witte T., Heiken H., Hundt M., Schubert J., Wiese B., Bischoff-Renken A., Gerber K., Licht B., Goebel M.U., Heijnen C.J., Schmidt R.E. & Schedlowski M. (2003). Flares in patients with systemic lupus erythematosus are associated with daily psychological stress. *Psychotherapy and Psychosomatic*, 72, 159-65.
- Peralta M.I., López F., Godoy J.F., Godoy D., Sánchez M.B. y Pérez M. (2002) Validación de la detección de cambio del Inventario de Estrés Cotidiano (IEC). *Psicología conductual*, 10, 343-354.
- Peralta, I. (2002). *Efecto del Estrés Cotidiano en la Evolución de la Sintomatología Clínica del Lupus: un estudio prospectivo*. Tesis Doctoral.: Universidad de Granada.
- Peralta-Ramírez M.I., Coín-Mejías M.A., Jiménez-Alonso J., Ortego-Centeno N., Callejas-Rubio J.L., Caracuel-Romero A. & Pérez-García M. (2006). Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus*, 15, 858-64.

- Peralta-Ramírez M.I., Jiménez-Alonso J., Godoy-García J.F. & Pérez-García M; Group Lupus Virgen de las Nieves.(2004). The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus.*Psychosomatic Medicine*, 66, 788-94.
- Peralta-Ramírez, M.I. & Pérez-García, M. (2007). The Effect of Psycho-Social Stress on Systemic Lupus Erythematosus: A Theoretical Review. *Systemic Lupus Erythematosus Research Developments* (pp. 179-193). Estados Unidos: NovaPublisher.
- Perani D., Bressi S., Cappa S.F., Vallar G., Alberoni M., Grassi F., Caltagirone C., Cipolotti L., Franceschi M., Lenzi G.L. (1993). Evidence of multiple memory systems in the human brain. A [18F]FDG PET metabolic study.*Brain*, 116, 903-19.
- Petrides A.S. (1993). New aspects of the regulation of glucose metabolism in chronic liver diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 31, 53-5.
- Picillo U., Migliaresi S., Marcialis M.R., Longobardo A., La Palombara F. & Tirri G.(1992). Longitudinal survey of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Relationships with clinical manifestations and disease activity in an Italian series. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 21, 271-6.
- Puente A. & Agranovich A. (2004). The Cultural in Cross-Cultural Neuropsychology. In G. Goldstein, SR Beers, M Hersen (Eds), *Comprehensive handbook of psychological assessment, Vol. 1: Intellectual and neuropsychological assessment* (pp.321-332). Hoboken, NJ,US: John Wiley & Sons, Inc.
- Puente A. & Pérez-García M. (2000). Neuropsychological assessment of ethnic minorities: Clinical issues. In I. Cuellar, FA Paniagua (Eds), *Handbook of multicultural mental health* (pp.419-435). San Diego, CA, US: Academic Press, Inc.
- Ramal L.M., López-Nevot M.A., Sabio J.M., Jáimez L., Paco L., Sánchez J., De Ramón E., Fernández-Nebro A., Ortego N., Ruiz-Cantero A., Rivera F., Martín J., & Jiménez-Alonso J.; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between Caucasian and Gypsy patients.*Lupus*, 13, 934-40.
- Rosselli M. & Ardila A. (2003). The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurement: a critical review. *Brain and Cognition*, 52, 326-333.
- Rothfield N., Sontheimer R.D. & Bernstein M. (2006). Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations.*Clinical Dermatology*, 24, 348-62.
- Ruff R.M., Allen C.C. (1996) *Ruff 2&7 Selective Attention Test. Professional Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Ruiz-Vargas, J.M. (1994). *La memoria humana: función y estructura*. Madrid: Alianza Editorial.
- Sabbadini M.G., Manfredi A.A., Bozzolo E., Ferrari L., Rugarli C.,y Scorza R. (1999) Central Nervous System involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*, 8, 11-19.
- Sakic B., Szechtman H., Heffer M., Talangbayan H., Stead R. & Denburg J.A. (1992). A behavioral profile of autoimmune lupus-prone MRL mice. *Brain Behav Immun*, 6, 265-285.
- Salloway S. & Cummings J. (1994). Subcortical disease and neuropsychiatric illness. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6, 93-9.
- Salposky R.M., Drey L.C . & McEwen B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Revision*, 7, 284-301.

- Sandi C., Venero C. & Cordero MI. (2001). Estrés, memoria y trastornos asociados. Implicaciones en el daño cerebral y envejecimiento. Madrid: Ariel Neurociencia.
- Sanna G., Piga M., Terryberry J.W., Peltz M.T., Giagheddu S., Satta L., Ahmed A., Cauli A., Montaldo C., Passiu G., Peter J.B., Shoenfeld Y. & Mathieu A. (2000). Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*, 9, 573-83.
- Sastre-Garriga y Montalban X. (2003). APS and the brain. *Lupus*, 12, 877-82.
- Schubert C., Geser W., Noisternin B. y cols. (2002). Stressful life events and Skin Diseases: An additional Perspective from Research on Psychosomatic Dynamics in Systemic Lupus erythematosus. *Psychotherapy and Psychosomatic*, 71, 123-126.
- Schubert C., Lampe A., Geser W. y cols. (2003). Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Psychoendoneuroendocrinology*, 28, 459-473.
- Schubert C., Lampe A., Geser W., Noisternig B., Fuchs D., König P., Chamson E. & Schüssler G. (2003). Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus. *Psychoendoneuroendocrinology*, 28, 459-473.
- Schubert C., Lampe A., Rumpold G., Fuchs D., König P., Chamson E. & Schüssler G. (1999). Daily psychosocial stressors interfere with the dynamics of urine neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus: An integrative Single-Case Study. *Psychosomatic Medicine*, 61, 876-882.
- Seawell A.H. & Danoff-Burg S. (2004). Psychosocial research on systemic lupus erythematosus: a literature review. *Lupus*, 13, 891-9.
- Seguí J., Ramos-Casals M., García-Carrasco M., De Flores T., Cervera R., Valdés M., Font J. & Ingelmo M. (2000). Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus*, 9, 584-8.
- Septon E. & Studts, L. (2003). Biological Factors Associated With Memory Function in Fibromyalgia Syndrome. *Health Psychology*, 22, 592-597.
- Shrot S., Katzav A., Sorczyn A.D., Litvinjuk Y., Hershenson R., Pick C.G., Blank M., Zaech J., Shoenfeld Y, Sirota P. & Chapman J. (2002). Behavioral and cognitive deficits occur only after prolonged exposure of mice to antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 11, 736-743.
- Sibbitt W.L., Sibbitt R.R. & Brooks W.M. (1999). Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 42, 2026-38.
- Sibley J.T., Olszynski W.P., Decoteau W.E. & Sundaram M.B. (1992). The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 47-52.
- Skeel R. L., & Johnstone B. (2000). Neuropsychological Deficits Profiles in Systemic Lupus erythematosus. *Applied Neuropsychology*, 7 (2), 96-101.
- Spangenberg J.J., Möller A.T., Hugo F.J., Halland A.M., y Whitelaw D.A. (2000). The nature and prevalence of neuropsychological impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 42, 123-133.
- Spielberg C.D., Gorsuch R.L. & Lushene R.E. (1997). *STAI. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Manual* (4ª Edición Revisada). Madrid: TEA Ediciones S.A.

- Spreen O. & Strauss E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests (3 ed)*. New York: Oxford University Press.
- Stoppe, G., Wildhagen, K., Seidel, J. W., Meyer, G. J., Schober, O., Heintz, P., Kündel, H., Deicher, H., y Hundeshagen, H. (1990). Positron emission tomography in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Neurology*, *40*, 304-308.
- Suárez Alvarez L., Hughes G.R. & Khamashta M.A. (2005) Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Medicina Clinica*, *124*, 630-3.
- Szabó, C.A, Wyllie, E., Stanford, L.D., Geckler, C., Kotagal, P., Comair, Y.G. y Thornton, A.E. (1998). Neuropsychological effect of temporal lobe resection in preadolescent children with epilepsy. *Epilepsia*, *39*, 814-819.
- Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., Masi, A.T., McShane, D.J., y Rothfield, N.F. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, *25*, 1271-1277.
- Tektonidou M.G., Varsou N., Kotoulas G., Antoniou A. & Moutsopoulos HM.(2006). Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Archives of Internal Medicine*, *166*, 2278-84.
- Tiersky L.A., Johnson S.K., Lange G., Natelson B.H. & DeLuca J. (1997). Neuropsychology of chronic fatigue syndrome: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*, 560-86.
- Tomietto P., Annese V., D'Agostini S., Gremese E., Di Poi E. & Ferraccioli G. (2003). Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE. *Reumatismo*, *55*, 171-80.
- Tomietto P., Annese V., D'agostini S., Venturini P., La Torre G., De Vita S. & Ferraccioli G.F. (2007). General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, *57*, 1461-72.
- Tzioufas, A. G., Tzortzakis, N. G., Panou-Pomonis, E., Boki, K. A., Sakarellos-Daitsiotis, M., Sakarellos, C., & Moutsopoulos, H. M. (2000). The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Annals of Rheumatism Disease*, *59*, 99-104.
- Van Lankveld W.G., Vonk M.C., Teunissen H. & Van den Hoogen F.H. (2007). Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology*, *46*, 872-6.
- Vasoo S. & Hughes G.R. (2005). Theory, targets and therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *14*, 181-8.
- Wallace D.J., Linker-Israeli M., Metzger A.L. & Stecher V.J. (1993). The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus*, *2*, 13-5.
- Waterloo K., Omdal, R., Husby, G., & Mellgren S. I. (2002). Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five-year longitudinal study. *Rheumatology*, *41* (4), 411- 416.
- Weiner S.M., Otte A., Schumacher M., Brink I., Juengling F.D., Sobanski T., Nitzsche E.U. & Peter HH. (2000). Alterations of cerebral glucose metabolism indicate progress to severe morphological brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *9*, 386-9.

- Wekking, E.M. & Vingerhoets, A.J.J. (1991): Daily stressors and Systemic Lupus Erythematosus: A longitudinal analysis-first findings. *Psychotherapy and Psychosomatic*, 55, 108-113.
- Wekking, E.M., Nossent, J. C., van Dam, A.P., & Swaak, A. J. J. G., (1991) Cognitive and emotional disturbances in systemic lupus erythematosus. *Psychotherapy and Psychosomatic* 5,126-131.
- Welch, T.R., Brickman, C., Bishof, N., Maringhini, S., Rutkowski, M. y Frenzke, M. (1998). The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4A. *Journal Clinical Immunology*, 18, 48-51.
- West S.G. (1994). Neuropsychiatric lupus. *Rheumatic Disease Clinical*, 20, 129-58
- Westerman E.M., Miles J.M., Backonja M & Sundstrom W.R. (1992). Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. Evidence for endothelial injury as the primary event. *Arthritis & Rheumatism*, 35,1038-41.
- Wheeler, M., Stuss, D.T. & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and the autoegetic consciousness. *Psychological Bulletin*, 331-354.
- Whitelaw, D.A., Spangerberg, J.J., Rickman, R., Hugo, F. H., & Roberts, M. (1999). The association between the antiphospholipid antibody dindrome and neuropsychological impairment in SLE. *Lupus*, 8, 444-448.
- Wolf J., Niedermaier N., Bergner R. & Lowitzsch K. (2001). Cerebral Vasculitis as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Detsch Medical Wochenschr*, 126, 947-950.
- Yalaoui, S., Gorgi, Y., Hajri, R., Goucha, R., Chaabouni, L., Koori, C., & Ayed, K. (2002). Autoantibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*, 69, 173-176.
- Yoshio T., Hirata D., Onda K., Nara H. & Minota S. (2005). Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 32, 34-9.

