

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Frecuencia, tipo y determinantes de déficit cognitivo en
una cohorte colombiana de pacientes con lupus
eritematoso sistémico**

Manuela Rubio Rivera

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina
Departamento de Medicina Interna
Unidad de Reumatología
Bogotá, Colombia
2021

**Frecuencia, tipo y determinantes de déficit cognitivo en
una cohorte colombiana de pacientes con lupus
eritematoso sistémico**

Manuela Rubio Rivera

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Reumatología

Director
Yimy Francisco Medina Velásquez

Línea de investigación:
Lupus eritematoso sistémico
Hospital Universitario Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Medicina interna
Especialidad Reumatología
Bogotá
2021

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional.

«Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Manuela Rubio Rivera

Fecha 25/08/2021

Agradecimientos

A mis pacientes, quienes han sido mis mayores maestros, y que son la razón de ser de este camino llamado medicina.

A mi familia, por su apoyo incondicional y por ser mi principal motivación.

A la Universidad Nacional de Colombia, por abrirme sus puertas y formarme como profesional y principalmente como ser humano.

A mis colegas: estudiantes, compañeros de residencia y profesores, que de una u otra manera han aportado conocimientos, vivencias, y experiencias para enriquecer mi vida académica y personal.

Resumen

Frecuencia, tipo y determinantes de déficit cognitivo en una cohorte colombiana de pacientes con lupus eritematoso sistémico

Introducción: El déficit cognitivo pertenece a los síndromes neuropsiquiátricos asociados al lupus eritematoso sistémico. Requiere diagnóstico a través de batería neuropsicológica específica. Afecta la calidad de vida y predispone al desarrollo de demencia. En nuestro medio se desconoce la frecuencia de déficit cognitivo como manifestación de LES neuropsiquiátrico. Tampoco se conoce si existen condiciones determinantes para este.

Objetivo: Definir la frecuencia y grado de déficit cognitivo en una cohorte de pacientes con LES y describir factores asociados.

Metodología: Se realizó un estudio observacional tipo transversal con 94 pacientes con LES. Se estableció la presencia de déficit cognitivo a través de una prueba de tamizaje (MoCA test) y la confirmación diagnóstica con una batería de pruebas neuropsicológicas específicas en los pacientes con la prueba MoCA anormal. Se evaluó la calidad de vida a través del formulario LupusCol y la presencia de depresión con el inventario de Beck. Se realizó un análisis exploratorio de las variables y se establecieron diferencias. Se hizo un análisis multivariado para establecer las variables de asociación con el déficit cognitivo.

Resultados: De los 94 pacientes, 90 (95.7%) fueron mujeres. De los 94 pacientes, 43 (51.2%) presentaron algún grado de depresión. La mediana para la pérdida de

la calidad de vida fue del 21.03% (IQ 10.2 - 40.3). La prueba de tamizaje fue anormal en 35 (37.2%) de los pacientes. Se les aplicó a 31 (90%) las pruebas neuropsicológicas específicas y 11 pacientes (12.2%) presentaron déficit cognitivo. Se encontró una asociación de la presencia del déficit cognitivo con un mayor deterioro de calidad de vida (OR 1.05, IC 95% 1.01,1.09).

Conclusión: La frecuencia de déficit cognitivo es importante. Existe una asociación de déficit cognitivo con peores puntajes en calidad de vida. Además, se observó que la mitad de los pacientes presentó algún grado de depresión. La valoración integral de pacientes con LES debe incluir la evaluación del déficit cognitivo y la depresión que puede alterar su calidad de vida entre otros aspectos.

Palabras clave (DeSC): déficit cognitivo, lupus, neurolupus, calidad de vida, depresión.

Abstract

Frecuency, type and determinants of cognitive deficit in a Colombian cohort of patients with SLE

Introduction: Cognitive deficit is part of the neuropsychiatric syndromes associated with systemic lupus erythematosus. It requires diagnosis through a specific neuropsychological battery and affects the quality of life and predisposes to the development of dementia. In our setting, the frequency of cognitive deficit as a manifestation of neuropsychiatric SLE is unknown. Determining conditions of it are unknown as well.

Objective: To define the frequency and degree of cognitive deficit in a cohort of patients with SLE and to describe associated factors.

Methodology: This was a cross-sectional observational study with 94 patients with SLE. The presence of cognitive deficit was established through a screening test (MoCA test). The diagnosis was confirmed through a battery of specific neuropsychological tests that were performed to patients with abnormal MoCA test. Quality of life was assessed using the LupusCol questionnaire and the presence of depression with the Beck inventory. An exploratory analysis of the variables was performed and differences were established. A multivariate analysis was performed to find the variables associated with the cognitive deficit.

Results: Of the 94 patients, 90 (95.7%) were women. Of the 94 patients, 43 (51.2%) presented some degree of depression. The median for the loss of quality of life was

21.03% (IQ 10.2 - 40.3). 35 (37.2%) patients had abnormal screening test. Specific neuropsychological tests were applied to 31 (90%) and of those, 11 patients (12.2%) presented a cognitive deficit. An association between cognitive deficit with a greater deterioration in quality of life was found (OR 1.05, 95% CI 1.01,1.09).

Conclusion: The frequency of cognitive deficit is important. There is an association of cognitive deficit with worse scores in quality of life. In addition, it was found that half of the patients presented some degree of depression. The comprehensive assessment of patients with SLE should include the evaluation of cognitive deficit and depression, because of their impact in quality of life, among other clinical aspects.

Key words: Cognitive deficit, lupus, depression, quality of life.

Contenido

Resumen.....	V
Abstract.....	VII
Lista de figuras.....	XI
Lista de tablas.....	XII
Abreviaturas.....	XIII
Introducción.....	1
Capítulo 1. Justificación y objetivos.....	2
1.1 Justificación.....	2
1.2 Objetivos.....	2
1.2.1 Objetivo general.....	2
1.2.2 Objetivos específicos.....	2
1.3 Pregunta de investigación.....	3
Capítulo 2. Marco teórico.....	4
2.1 El lupus eritematoso sistémico.....	4
2.2 Lupus y déficit cognitivo.....	7
2.3 Fisiopatología del déficit cognitivo en LES.....	8
2.4 Calidad de vida: LES y déficit cognitivo.....	9
2.5 LES y déficit cognitivo: manifestaciones clínicas.....	10
2.6 Diagnóstico de déficit cognitivo en LES.....	10
2.7 Tratamiento del déficit cognitivo en LES.....	12
Capítulo 3. Materiales y métodos.....	14
3.1 Diseño del estudio.....	14
3.2 Población.....	14
3.3 Tamaño de muestra.....	15
3.4 Criterios de inclusión.....	15

3.5 Criterios de exclusión.....	15
3.6 Variables del estudio y definición de variables	16
3.7 Procedimientos y recolección de la información.....	24
3.7.1 Reclutamiento y recolección	24
3.7.2 Confidencialidad.....	25
3.8 Análisis estadístico.....	25
3.9 Consideraciones económicas.....	26
3.10 Consideraciones éticas	26
Capítulo 4. Resultados y discusión.....	27
4.1 Resultados	27
4.1.2 Análisis descriptivo	27
4.1.3 Análisis bivariado.....	29
4.1.4 Regresión logística.....	31
4.2 Discusión.....	32
Capítulo 5. Conclusiones.....	35
Anexos	36
Anexo A. Formato de recolección de la información.	36
Anexo B. Consentimiento informado.....	41
Anexo C. Moca Test	45
Anexo D. Inventario de depresión de Beck (BDI-2).....	46
Bibliografía	52

Lista de figuras

Figura 1. Distribución de los pacientes según la presencia o no de déficit cognitivo..... 27

Lista de tablas

Tabla 1	Criterios clasificatorios para LES EULAR/ACR 2019	5
Tabla 2	Definiciones de caso para LNP por la ACR 1999	7
Tabla 3	Variables incluidas en el estudio y definición de estas.	16
Tabla 4	Características de la población.....	28
Tabla 5	Análisis bivariado	29
Tabla 6	Resultados de pruebas neuropsicológicas	30
Tabla 7	Regresión logística.....	32

Abreviaturas

Abreviatura	Término
LES	Lupus eritematoso sistémico
ACR	Colegio Americano de Reumatología
EULAR	Liga Europea contra el Reumatismo
MoCA	Montreal Cognitive Assesment
LNP	Lupus neuropsiquiátrico
ANAS	Anticuerpos antinucleares
INF gamma	Interferón gamma
TNF	Factor de necrosis tumoral
IL	Interleucina

Introducción

El déficit cognitivo hace parte de los síndromes neuropsiquiátricos asociados al lupus eritematoso sistémico (1). Se trata de una manifestación insidiosa, usualmente subclínica, y cuyo diagnóstico se dificulta por la variabilidad y poca estandarización en las pruebas usadas para su diagnóstico(2), también porque existen comorbilidades confusoras que pueden generarlo adicional al lupus como tal. Además, el uso de medicamentos como corticoesteroides e inmunomoduladores también se han asociado a la presencia de déficit cognitivo (3). Precisamente por las razones expuestas, los estudios para estimar la prevalencia de esta condición presentan heterogeneidad en su diseño metodológico y esto se refleja en resultados muy variables, con datos de prevalencia de déficit cognitivo en pacientes lúpicos entre el 5% y el 80%(3). Los pacientes con lupus tienen 2.8 veces más riesgo de presentar esta condición según los reportes de un metaanálisis publicado recientemente(2). Es difícil establecer si la presencia de déficit cognitivo en lupus es de tipo primario, es decir asociado a procesos inflamatorios y vasculares propios del lupus, o si es secundario a medicamentos usados en el lupus o a comorbilidades comunes en este tipo de pacientes(4); sin embargo es claro que independientemente de esto, el déficit cognitivo es una condición que afecta la calidad de vida, principalmente en el ámbito socioeconómico(5), y se asocia a mayor progresión a demencia(6). En nuestro medio se desconoce la prevalencia, y en particular, en los pacientes atendidos en nuestra institución, no se disponen de datos acerca de la frecuencia de déficit cognitivo asociado al lupus, y si existen factores asociados y condiciones determinantes de este síndrome.

Capítulo 1. Justificación y objetivos

1.1 Justificación

En la población de pacientes con lupus eritematoso sistémico, atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia se desconoce la frecuencia de déficit cognitivo como manifestación de lupus neuropsiquiátrico. Tampoco se conoce si existen condiciones determinantes de esta patología. Datos acerca de lo expuesto permitirían estrategias para abordar este problema desde el punto de vista farmacológico y no farmacológico. Además, se incentivaría la producción científica acerca de este tema para posteriormente poder proponer terapias más directas y efectivas para este grupo de pacientes

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Definir la frecuencia, tipo y grado de déficit cognitivo en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico.

1.2.2 Objetivos específicos

Describir los factores sociodemográficos, clínicos y paraclínicos asociados a presencia de déficit cognitivo en pacientes con lupus.

Establecer la presencia de déficit cognitivo en pacientes con lupus mediante prueba

de tamizaje (MoCA test) y pruebas neuropsicológicas específicas.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia, el tipo y grado, además de los factores asociados al déficit cognitivo, en una cohorte colombiana de pacientes con lupus eritematoso sistémico?

Capítulo 2. Marco teórico

2.1 El lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, sistémica, con presentación clínica variable. Estas manifestaciones clínicas están mediadas a través de la producción y depósito de auto anticuerpos y complejos inmunes en diferente órganos. Por su variabilidad clínica y su compleja fisiopatología, es una enfermedad difícil de definir y de clasificar (7). La Sociedad Americana de Reumatología (ACR) y La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) han propuesto unos nuevos criterios clasificatorios de la enfermedad, teniendo en cuenta las debilidades y fortalezas de los publicados previamente en los años 2012 y 1997(8)(9) y además considerando los avances logrados en los últimos años en el entendimiento de esta patología (**Tabla 1**).

Dentro de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico se encuentra el compromiso neuropsiquiátrico (LNP). Este incluye una gran variedad de manifestaciones clínicas tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico, lo cual complica su clasificación, diagnóstico y estimación de su prevalencia e incidencia(10).

El entendimiento acerca de los mecanismos fisiopatológicos que involucran al sistema nervioso ha avanzado en los últimos años, aumentando el interés acerca de este tema (11), sin embargo, el escenario aún es oscuro, reconociendo que aún hay aspectos desconocidos y no claros a nivel molecular, terapéutico y epidemiológico(12).

La verdadera prevalencia del lupus neuropsiquiátrico es desconocida, y las publicaciones estiman un rango variable, entre 12% hasta el 95%, esto en parte a la heterogeneidad en la presentación clínica, como ya se mencionó anteriormente, a las diferencias en el diseño de los estudios, y además a la dificultad para la clasificación y diagnóstico del compromiso neurológico en lupus, y al hecho de que estas manifestaciones son comunes en la población general y muchos de los factores de riesgo para que ocurran hacen parte de las comorbilidades de los pacientes con lupus, tales como hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, e incluso uso de corticoesteroides y algunos inmunomoduladores (11)(13).

Tabla 1 Criterios clasificatorios para LES EULAR/ACR 2019

1. Criterio de entrada: presencia de anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos en dilución igual o mayor a 1/80, en sustrato de células Hep 2 o test equivalente positivo	
2. Además criterios aditivos:	
<ul style="list-style-type: none"> • No tener en cuenta un criterio si hay una explicación más clara para este, distinta al LES. • Presencia de un criterio al menos en una ocasión es suficiente. • Se requiere al menos de la presencia de un criterio clínico. • No se requiere la presencia simultánea de los criterios. • Entre cada dominio, solo el criterio de mayor peso se puntúa. 	
Dominio constitucional	Puntos
Fiebre	2
Dominio mucocutáneo	
Alopecia no cicatricial	2
Úlceras orales	2
Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
Dominio de artritis	
Sinovitis en dos o más articulaciones o dolor en dos o más articulaciones con 30 minutos o más de rigidez matutina	6
Dominio neurológico	
Delirium	2
Psicosis	3
Convulsión	5

Dominio de serositis	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Dominio hematológico	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Anemia hemolítica autoinmune	4
Domino renal	
Proteinurea mayor de 500 mg/24 horas	4
Nefritis lúpica clase II o V	8
Nefritis lúpica clase III o IV	10
Dominio de anticuerpos anti fosfolípido	
Anticardiolipina IgG mayor de 40 GPL o anti B2 glicoproteína IgG mayor de 40 unidades o anticoagulante lúpico positivo	2
Domino de proteínas del complemento	
Complemento C3 bajo o C4 bajo	3
Complemento C3 y C4 bajo	4
Dominio de anticuerpos altamente específicos	
Anticuerpos anti DNA	6
Anticuerpos anti Smith	6
Paciente clasifica para lupus eritematoso sistémico con 10 o más puntos	

Existen varias clasificaciones para el lupus neuropsiquiátrico (LNP), desarrolladas con la intención de agrupar sus manifestaciones según severidad, localización y tipo de presentación clínica. Una de las formas de abordarlo o enfocarlo es según la severidad de este, considerando manifestaciones severas o mayores, y manifestaciones no severas o menores. Como ejemplos de la primera se cuentan los eventos vasculares, convulsiones o cuadros psicóticos, y de la segunda las alteraciones cognitivas y desordenes menores del ánimo (10). También es posible clasificarlo según la localización del compromiso, si es de tipo central o periférico, o según la manifestación presentada en focal y difuso(3).

Hasta ahora la más usada y aceptada tanto para clasificación de pacientes en

estudios clínicos como en el ámbito de atención al paciente, es la propuesta de la ACR del año 1999, donde se dividen las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus en 19 síndromes (1). Dentro de los síndromes que afectan el sistema nervioso central, se incluye el déficit cognitivo. **(Tabla 2)**

Tabla 2 Definiciones de caso para LNP por la ACR 1999

Sistema nervioso central	Sistema nervioso periférico
Meningitis aséptica	Síndrome de Guillain Barre
Enfermedad cerebrovascular	Neuropatía autonómica
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatía
Cefalea	Miastenia gravis
Desordenes del movimiento	Neuropatía craneal
Mielopatía	Plexopatía
Desordenes convulsivos	Polineuropatía
Estado confusional agudo	
Trastorno de ansiedad	
Déficit cognitivo	
Desordenes del ánimo	
Psicosis	
Otros eventos a considerar: Síndrome de encefalopatía posterior reversible, espectro de desórdenes de neuropatía óptica, neuropatía de fibra pequeña.	

2.2 Lupus y déficit cognitivo

El déficit cognitivo hace parte de los síndromes de lupus neuropsiquiátrico establecidos por la ACR, y hace parte de las manifestaciones más comunes dentro del lupus neuropsiquiátrico. En la clasificación propuesta, se trata de una manifestación a nivel del sistema nervioso central, de tipo difusa (1). Es una manifestación insidiosa, comúnmente subdiagnosticada, con prevalencia variable reportada en los estudios, que va desde el 5% hasta el 80%, esto explicado porque su evaluación no está estandarizada, por el diseño metodológico variable de los estudios que estiman su prevalencia y porque existen factores confusores que

dificultan su atribución directamente al lupus eritematoso sistémico (2)(3). Se ha demostrado que el déficit cognitivo tiene impacto en la calidad de vida de los pacientes(3)(14) y se asocia a desarrollo posterior de demencia(6).

La nomenclatura de la ACR lo define como un déficit significativo a nivel de cualquiera de los siguientes dominios: atención simple o compleja, razonamiento, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, velocidad psicomotora y procesamiento visual y espacial (1). Algunos estudios han reportado que dentro de todos estos dominios, los mayormente comprometidos en los pacientes con lupus son atención, memoria y lenguaje (2).

Si bien la nomenclatura de la ACR sitúa al déficit cognitivo como un síndrome neuropsiquiátrico propio del lupus (es decir, su génesis es debida a cambios inflamatorios y vasculares propios del lupus a nivel cortical), es una condición que puede ser generada también por comorbilidades que usualmente presentan los pacientes con lupus, tales como hipertensión arterial, diabetes, depresión, enfermedad cerebrovascular, y por el uso de terapia con corticoesteroides a cualquier dosis, pero principalmente altas(13) (ver tabla 2) , y algunos inmunomoduladores como la ciclofosfamida (3). Una de las teorías de mecanismo de daño de los corticoesteroides es reducción de materia gris a nivel del hipocampo, llevando a atrofia de este, sobre todo en su uso a largo plazo(15).

Y aunque estos factores confusores deben tenerse en cuenta, *Gisburg et al* demostró que independientemente de las comorbilidades, los pacientes con lupus tenían mayor déficit cognitivo (con diferencia estadísticamente significativa) al compararse con pacientes con artritis reumatoide, independientemente de la edad, el uso de corticoide o la actividad de la enfermedad(16). Sin embargo, sin importar si es primario al lupus como tal, o secundario a otras condiciones, cuando el paciente con lupus presenta déficit cognitivo, se reporta alteración en la calidad de vida, y mayor progresión a demencia (6).

2.3 Fisiopatología del déficit cognitivo en LES

En el lupus neuropsiquiátrico en general, y en el déficit cognitivo asociado a lupus

en particular, la fisiopatología y mecanismos de daño no son del todo entendidos (3).

Se ha planteado el aumento de mediadores de inflamación como el interferón gamma (INF gamma), interleucina 6 y 8 (IL6 - IL8) y algunas proteínas de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF)(17)(18). Existen investigaciones que demuestran que los pacientes con lupus y déficit cognitivo tienen aumento en la transcripción de INF gamma a nivel de la microglía; el aumento de niveles de esta citoquina genera una “poda sináptica”, al activar la microglía que fagocita neuronas en sinapsis, disminuyendo así la densidad de las sinapsis a nivel de la corteza frontal (17). Al parecer la IL6 y 8 median daño a nivel de astrocitos y neuronas (18).

También se han asociado ciertos autoanticuerpos con el desarrollo de déficit cognitivo en los pacientes con lupus, entre estos se han propuesto la presencia de anti P ribosomal(19), anticuerpos antifosfolípidos, principalmente anticardiolipinas y anticoagulante lúpico(20), y anti DNA de doble cadena (21).

Se han planteado dos modelos de lesión en lupus neuropsiquiátrico, y son la vía isquémica y la vía inflamatoria. En la primera existe afectación de los vasos de grande y pequeño calibre por lesión directa de los anticuerpos, principalmente los antifosfolípidos, y complejos autoinmunes. Esto lleva a una posterior activación del complemento y lesión a nivel vascular, traduciéndose en eventos clínicos focales como accidentes cerebrovasculares, y difusos como la disfunción cognitiva. En la vía inflamatoria se presenta un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y allí es cuando pueden encontrarse anticuerpos y complejos inmunes intratecales. Se aumentan las citoquinas proinflamatorias, como el interferón gamma e interleucinas, cuyos mecanismos de daño ya se describieron, y esto lleva principalmente a manifestaciones neuropsiquiátricas difusas, como la psicosis, la confusión aguda y la disfunción cognitiva(22).

2.4 Calidad de vida: LES y déficit cognitivo

Es ampliamente conocido que los pacientes con lupus presentan menor calidad de vida al compararse con pacientes sanos y pacientes con otras enfermedades

crónicas (14), pero además si estos pacientes presentan déficit cognitivo también se ha asociado a menor calidad de vida(3)(23), incluyendo insatisfacción en el sitio de trabajo e interacción social por motivos no físicos (16). Existen diferentes herramientas para medir la calidad de vida en los pacientes con lupus. En Colombia disponemos de la herramienta LupusCol, escala diseñada y validada en población colombiana, el cual es específico para la población con lupus eritematoso sistémico, con todos los estándares recomendados para poder valorar calidad de vida, realizados por expertos colombianos en el tema y con la participación de pacientes(24).

2.5 LES y déficit cognitivo: manifestaciones clínicas

No es claro si la presencia de déficit cognitivo se asocia o no a actividad lúpica, pues los hallazgos en distintos estudios son discordantes(16)(10)(25). Se ha visto que su prevalencia es mayor en los que han tenido o presentan activamente otras manifestaciones de lupus neuropsiquiátrico, principalmente en los últimos seis meses, aunque tener déficit cognitivo no predice necesariamente posteriores manifestaciones neuropsiquiátricas(15). También se ha demostrado la presencia de déficit cognitivo en población con lupus y sin compromiso neuropsiquiátrico pero en menores porcentajes (26). Con respecto a las manifestaciones clínicas del déficit cognitivo, estas raras vez son referidas de forma espontánea por el paciente(22), además tienden a ser sutiles, pues prevalecen las formas leves y moderadas (13). En esto radica la importancia de buscarlas activamente a través de pruebas neuropsicológicas, que permiten evaluar diferentes dominios neuropsicológicos.

2.6 Diagnóstico de déficit cognitivo en LES

La cognición es la suma de los factores intelectuales de los cuales resulta el pensamiento. Incluye la recepción del estímulo interno, el procesamiento de la información, el aprendizaje, el almacenamiento, y la expresión.

Parte de la amplitud en la prevalencia de los estudios que miden déficit cognitivo se debe al uso no estandarizado de diferentes pruebas neuropsicológicas (6). Por esto la ACR propone una batería de pruebas que miden los dominios mencionados y

permiten homogeneizar el diagnóstico del déficit cognitivo, cuya confiabilidad y validez se han demostrado (27). Estas pruebas neuropsicológicas requieren tiempo y son difíciles de aplicar en la atención rutinaria del paciente, por lo cual se ha propuesto el MoCA test (Montreal cognitive assesment tool) como una herramienta de tamizaje para déficit cognitivo, inicialmente desarrollada para identificarlo en población geriátrica (28), y que ha sido validada para tamizar déficit cognitivo en pacientes con lupus(29), dado que consta de una página, su aplicación requiere menor tiempo, y su sensibilidad se estima entre el 85 al 90% y su especificidad entre el 53 al 87%(30). El punto establecido de corte en los estudios es de 26 puntos o más para descartar déficit cognitivo, y en la población Colombiana se toma este punto de corte si la escolaridad es por lo menos primaria completa(31). Como se trata de un método de tamizaje a los pacientes que tengan puntuaciones menores a las establecidas se les debe aplicar la batería neuropsicológica(6).

Las pruebas neuropsicológicas que se describirán a continuación evalúan los dominios de la cognición, la alteración en alguno de estos dominios o en el 20% o más del total de la batería se considera presencia de déficit cognitivo(15), el tiempo de aplicación es de aproximadamente 40 minutos a una hora, según cada prueba, la escala de calificación, algunas se reportan en puntuaciones escalares y otras en puntuaciones “z”(32).

Prueba de Aprendizaje y Memoria con Codificación Libre: En esta tarea se presenta una lista de 16 palabras (lista A), pertenecientes a 4 categorías semánticas, durante 5 ensayos; se pide a la persona que evoque, de manera libre, todas las palabras que recuerde de esta lista; posteriormente se presenta una lista de interferencia (lista B), y se brindan las claves semánticas como facilitación de la evocación; luego de una interferencia de 20 minutos, se solicita la evocación, libre y con clave, de las palabras previamente estudiadas, y se presenta una lista con palabras distractoras y las palabras de las listas A y B, para realizar el reconocimiento de las palabras pertenecientes a la lista A. Esta prueba permite evaluar la capacidad de aprendizaje y evocación de información verbal. (32)

Copia y evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth: Este instrumento permite evaluar la capacidad perceptiva visual, las praxias visuoconstructivas,

planeación, secuenciación y memoria visual. Se solicita al participante que realice la copia de la figura, presentada de forma horizontal; para esto, cada minuto se cambia el color utilizado, con el fin de identificar la estrategia de copia, tres minutos luego de la copia, se pide a la persona que dibuje en una hoja blanca los detalles que recuerde de la figura (32).

Trail Making Test: Esta prueba tiene dos versiones; la Forma A (sucesión de números en orden ascendente), permite evaluar velocidad de procesamiento y atención sostenida, mientras que la Forma B (números en orden ascendente intercalados con letras en orden del abecedario) evalúa fundamentalmente flexibilidad mental y atención dividida(32).

Fluidez verbal semántica y fonológica En esta tarea se solicita al participante evocar palabras que correspondan a una categoría semántica o fonológica así, se evalúa la capacidad de búsqueda activa de información(32).

Prueba de Stroop :En esta prueba se solicita al participante la lectura de tres páginas, que implican lectura (palabras que representan colores: azul, verde y rojo), denominación (estímulos en tinta de color azul, verde y rojo) e inhibición (denominación de color de tinta azul, verde y rojo, en palabras que representan colores: azul, verde y rojo); en cada página se mide el número de respuestas correctas y errores en 45 segundos(32).

Dígito-Símbolo: Esta tarea, que hace parte del índice de Velocidad de Procesamiento de las Escalas Wechsler de Inteligencia (WAIS IV), permite evaluar la velocidad de procesamiento y atención; consiste en una página en la que se presenta una clave de dígitos (0-9) con un símbolo correspondiente a cada uno; se solicita al evaluado que reemplace tantos símbolos como le sea posible en una cuadrícula en la que aparecen dígitos, con casillas en blanco debajo; la tarea dura 120 segundos, y se califica el número total de reemplazos correctos realizados(32).

2.7 Tratamiento del déficit cognitivo en LES

No hay recomendaciones claras en el tratamiento, dado que para muchos autores aún es considerado un síntoma menor en lupus. Se han propuesto estrategias como identificación de cualquier desencadenante o causa reversible, ajuste de posibles medicamentos, y manejo de síntomas depresivos o ansiosos asociados (15). El manejo de la actividad lúpica como tal, incluso si es paradójico, pero no puede negarse el efecto benéfico de los corticoides a altas dosis e inmunomoduladores para manejo de las crisis lúpicas, las cuales pueden generar en el momento o secuelearmente déficit cognitivo (13).

Con respecto a tratamiento farmacológico directo, un ensayo aleatorizado controlado con memantina, no demostró mejoría significativa en los pacientes con déficit cognitivo y lupus versus el grupo placebo(33). Se han planteado otras opciones terapéuticas teniendo en cuenta si hay mayor predominancia de la vía vascular o la inflamatoria. Con base en esto se ha propuesto el ácido acetil salicílico para la prevención de eventos cerebrovasculares en pacientes con lupus y presencia de anticuerpos antifosfolípidos, pero hasta ahora su eficacia no ha sido probada(34).

Teniendo en cuenta la fisiopatología expuesta, el manejo con citoquinas podría ser efectivo en el manejo del déficit cognitivo(22). El belimumab, bloqueador del bly, no se ha estudiado aún en lupus neuropsiquiátrico. Para el tratamiento del lupus se encuentra en estudio fase III el anifrolumab, anticuerpo monoclonal que se une al receptor alfa/beta para interferón, sin embargo los pacientes con lupus neuropsiquiátrico fueron excluidos(22).

El manejo no farmacológico, con terapia de rehabilitación cognitiva ha mostrado resultados(35), al igual que manejo de rehabilitación de condiciones asociadas como el accidente cerebrovascular y la demencia(15). Como terapias futuras, existe investigación en modelos psico educativos, donde los pacientes que participan y que logran introspección acerca de su déficit cognitivo mejoran en áreas como la memoria y la habilidad para realizar actividades diarias que requieran de la función cognitiva(36).

Capítulo 3. Materiales y métodos

3.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de tipo transversal

3.2 Población

-Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico atendidos en consulta externa del Hospital Universitario Nacional de Colombia desde Enero 2016 a a abril de 2021.

-Pacientes pertenecientes al registro de pacientes con lupus del servicio de reumatología Hospital Universitario Nacional de Colombia, recolectados entre agosto de 2016 hasta agosto de 2019.

-Pacientes con déficit cognitivo: Pacientes que obtuvieron un puntaje en MoCA test menor de 26 puntos y una alteración igual o mayor al 20% en el resultado de la batería de pruebas neuropsicológicas.

- Pacientes sin déficit cognitivo: Pacientes que obtuvieron un puntaje en MoCA test igual o mayor a 26 puntos o que obtuvieron un puntaje menor a este, pero en el resultado de la batería de pruebas neuropsicológicas no hubo alteración o esta fue menor al 20%.

3.3 Tamaño de muestra

Se estimó una muestra de 87 pacientes para una proporción del 6%, con un error aceptado de 5% y un nivel de confianza del 95%.

3.4 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico entre 18 y 64 años, atendidos en consulta externa del Hospital Universitario Nacional desde enero hasta septiembre del año 2020 o pertenecientes al registro de pacientes con lupus de la Universidad Nacional de Colombia, recolectados entre agosto de 2016 hasta agosto de 2019.

3.5 Criterios de exclusión

- Antecedente personal de otras enfermedades neurológicas: Epilepsia primaria, trastornos del espectro autista, trastornos del neurodesarrollo desde la edad pediátrica, trastornos neurosensoriales, demencia por cualquier causa.
- Pacientes que no firmen consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes que no hayan completado educación primaria.
- Pacientes que tengan incapacidad para leer y escribir.
- Pacientes que se encuentren hospitalizados.
- Historial de trastorno depresivo previo al diagnóstico de lupus.
- Pacientes que en el momento de la valoración tengan actividad neuropsiquiátrica aguda entendida como: presencia de cualquiera de los criterios del cuestionario BILAG para actividad neuropsiquiátrica en los últimos 6 meses (alteración del estado de conciencia, psicosis, estado confusional agudo, convulsiones, meningitis

aséptica, accidente cerebrovascular, mielitis transversa o ascendente, mononeuritis múltiple, neuropatía craneal o periférica, neuritis óptica, corea, ataxia cerebelosa, cefalea severa refractaria, depresión de origen orgánico)(37).

3.6 Variables del estudio y definición de variables

A continuación, se presentan las variables que se evaluaron en el estudio y la definición de cada una de estas.

Tabla 3 Variables incluidas en el estudio y definición de estas.

Variable	Tipo	Nivel medición	Valores	Definición
Sociodemográficas				
Edad	Cuantitativa	Discreta	años cumplidos	Años cumplidos al momento de la recolección de información
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	0= Hombre 1=mujer	Informado por el paciente
Nivel educativo	Cualitativa	Ordinal	0=Primaria completa 1=bachillerato incompleto 2=Bachillerato completo 2=Universitario 4=Técnico/tecnólogo 5= Postgrado	Máximo título educativo obtenido al momento de la recolección de la información
Estado civil	Cualitativo	Nominal	0=Soltero 1=Casado 2=Viudo	Informado por el paciente

Ocupación	Cualitativa	Nominal	0=Empleado independiente 1=Desempleado 2=Pensionado 3=Trabajo informal 4=ama de casa	Ocupación referida por el paciente
Variables clínicas y de laboratorio				
Tiempo desde el diagnóstico de lupus	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo en meses, transcurrido desde que se realizó el diagnóstico al paciente
SLEDAI	Cuantitativa	Discreta	puntos asignados	Puntaje asignado por la escala de SLEDAI
Compromiso renal por lupus	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	según laboratorios aportados, historia clínica y SLEDAI actual. Incluye hipertensión secundaria
Compromiso hematológico por lupus	Cualitativa	Dicotómica	0=Sí 1=No	según laboratorios aportados, historia clínica y SLEDAI actual

Compromiso mucocutáneo por lupus	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	según laboratorio s aportados, historia clínica y SLEDAI actual
Compromiso neurológico	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Referido por el paciente y que no sea agudo, según lo establecido en criterios de exclusión
Anticuerpos anti-DNA doble cadena	Cualitativa	Dicotómica	0=positivo 1=Negativo	Según reporte de laboratorio
Complemento C3	Cualitativa	Dicotómica	0=Normal 1=Consumido	Nivel de complemento C3 reportado según referencia de laboratorio
Complemento C4	Cualitativa	Dicotómica	0=Normal 1=Consumido	Nivel de complemento C4 reportado según referencia de laboratorio
Anticuerpos anticardiolipina	IGM Cuantitativa	Discreta	Valor reportado	Valor reportado por el laboratorio

					según referencia de este
Anticuerpo anticardiolipina	IGG		Cuantitativa	Discreta	Valor reportado por el laboratorio según referencia de este
Anticuerpos glicoproteína	IGG	b2	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado por el laboratorio según referencia de este
Anticuerpos glicoproteína	IGM	b2	Cuantitativa	Discreta	Valor reportado por el laboratorio según referencia de este
Anticoagulante lúpico			Cuantitativa	Discreta	Valor reportado por el laboratorio según referencia de este
Otras escalas					
Test de MoCA			Cuantitativa	Discreta	Puntaje de 26 o mayor es considerado negativo para déficit cognitivo 0=positivo 1=Negativo
Escala de calidad de vida en lupus (Lupus col)					

Inventario de depresión de Beck	Cualitativa	Categórica	0= No 1= leve 2=moderada 3= severa	Sin depresión de 0-13 puntos, depresión leve:14-19 puntos, depresión moderada: 20-28 puntos, depresión grave: 29-63 puntos
Batería de pruebas neuropsicológicas				
Prueba de Aprendizaje y Memoria con Codificación Libre:	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo	Positiva para déficit cognitivo en puntuacion es z así: leve : entre -1,5 y -1.9. , moderado: iguales a -2, severo: menores a -2
Copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo	Positiva para deficit cognitivo en puntuacion es z asi: leve : entre -1,5 y -1.9. , moderado: iguales a -

					2, severo: menores a -2
Evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo		Positiva para déficit cognitivo en puntuacion es z así: leve : entre -1,5 y -1.9. , moderado: iguales a -2, severo: menores a -2
Trail Making Test	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo		Positiva para deficit cognitivo en puntuacion es z asi: leve : entre -1,5 y -1.9. , moderado: iguales a -2, severo: menores a -2
Fluidez verbal semántica	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo		Positiva para déficit cognitivo en puntuacion es z así: leve : entre -1,5 y -1.9. ,

				moderado: iguales a - 2, severo: menores a -2
Fluidez fonológica	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo	Positiva para déficit cognitivo en puntuacion es z asi: leve : entre -1,5 y -1.9. moderado: iguales a - 2, severo: menores a -2
Prueba de Stroop	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo	Positiva para déficit cognitivo en puntuacion es z asi: leve : entre -1,5 y -1.9. ,moderado: iguales a - 2, severo: menores a -2
Escalas Wechsler de Inteligencia IV: sección dígito símbolo	Cualitativa	Categóricas	0= negativo 1= positivo leve 2= positivo moderado 3= positivo severo	Positiva para deficit cognitivo en puntuacion es escalares asi: leve : iguales a 6, moderado:

				iguales a 5, severo: menores de 5
Comorbilidades	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Antecedent e referido por paciente o historia clínica
Hipertensión primaria	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Antecedent e referido por paciente o historia clínica
Diabetes	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Antecedent e referido por paciente o historia clínica
Enfermedad cerebrovascular previo a diagnóstico de lupus	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Antecedent e referido por paciente o historia clínica
Enfermedad cardiovascular	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Antecedent e referido por paciente o historia clínica
Medicamentos	Cualitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Antecedent e referido por paciente o historia clínica

Ciclofosfamida	Cuantitativa	Dicotómica	0= Sí 1=No	Tratamiento actual o en los últimos 6 meses
Uso de esteroide	Cualitativa	Categórica	0=menos de 10 mg/día 1= 11-30 mg/día 2= 31 mg/día o mas 3= no	Dosis referida por el paciente. Valores recomendados por la literatura

3.7 Procedimientos y recolección de la información

3.7.1 Reclutamiento y recolección

Se revisaron historias clínicas de los pacientes atendidos en servicio de consulta externa u hospitalización del Hospital Universitario Nacional de Colombia o pertenecientes al registro de pacientes con lupus del grupo de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia. A los pacientes que cumplían criterios de elegibilidad se les realizó contacto telefónico para invitarlos a participar en el estudio y se citaron a la primera sesión, la cual fue de tipo presencial o virtual. El investigador principal realizó el proceso de consentimiento informado (ver anexo) y si el paciente aceptaba se continuaba con el proceso de recolección de datos (sociodemográficos, clínicos y paraclínicos) y aplicación del MoCA test, el LupusCol y el inventario de depresión de Beck. Con respecto al MoCA test, este se aplicó a los pacientes por algunos de los investigadores, capacitados previamente en la aplicación de la prueba, según lo estipulado en la normativa de la organización que provee el test. Con respecto a los paraclínicos, estos últimos fueron los que el paciente aportó, realizados rutinariamente en su seguimiento de consulta externa de los últimos 6 meses, no se realizaron pruebas de laboratorio en el estudio.

Los pacientes que obtuvieron un puntaje menor de 26 puntos en el MoCA test, se citaron posteriormente para realización de batería de pruebas neuropsicológicas por

parte del grupo de neuropsicología del Hospital Universitario Nacional de Colombia. A los pacientes que obtuvieron un puntaje mayor o igual a 26 puntos en el MoCA test no se les aplicaron pruebas neuropsicológicas. Los pacientes que obtuvieron una alteración igual o mayor al 20% en las pruebas neuropsicológicas se consideraron con déficit cognitivo.

Se le entregó a cada paciente la interpretación de las pruebas y cuestionarios que se les aplicó por escrito, incluyendo recomendaciones para el médico tratante, en caso de ser necesario, como remisión a servicio de neurología, psiquiatría o psicología.

3.7.2 Confidencialidad

Se tomaron las medidas necesarias para mantener el anonimato de los participantes en el estudio. El nombre del participante no apareció en ningún informe publicado ni en presentaciones de los resultados. Solo personal autorizado del estudio tuvo acceso a esta información.

3.8 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de la población, y posteriormente un análisis bivariado comparando características entre los pacientes con déficit y sin déficit cognitivo. Para los estadísticos descriptivos se presentaron las variables cualitativas con frecuencias relativas para describir las variables cualitativas y mediana con rango intercuartílico para variables cuantitativas. Los análisis bivariados se llevaron a cabo por prueba exacta de Fisher y U-Mann-Whitney. Posteriormente se realizó un modelo de regresión logística multivariado que incluyó variables de interés relacionadas con el déficit cognitivo. Dichas variables probablemente relacionadas con el desenlace en el modelo de regresión fueron seleccionadas mediante la metodología “backward”. Se reportaron los odd ratios ajustados (ORA), así como sus respectivos intervalos de confianza del 95%. En todos los análisis se utilizaron pacientes con datos completos. En esta regresión logística se controlaron las variables de confusión e interacción.

3.9 Consideraciones económicas

Este estudio contó con financiamiento a través de Convocatoria para el Apoyo a Proyectos de Investigación, Creación Artística e Innovación de la Sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia – 2020. Código del proyecto: 51292.

3.10 Consideraciones éticas

Este estudio fue revisado, aprobado y monitoreado por el comité de Ética de la Universidad Nacional de Colombia y del Hospital Universitario Nacional de Colombia, y realizado bajo las Guías Internacionales para investigación Biomédica en Humanos, Declaración de Helsinki, enmienda 2008, ICH – Buenas Prácticas Clínicas, la Ley Colombiana (Ley 29 de 1990 y Resolución 008430 de 1993). De acuerdo a esta última resolución, este estudio se considera una investigación de riesgo mínimo, dado que se aplicaron pruebas psicológicas que pudieron identificar aspectos sensitivos en la conducta del paciente pero que no manipularon la conducta del sujeto.

Capítulo 4. Resultados y discusión

4.1 Resultados

4.1.2 Análisis descriptivo

Se incluyeron 94 pacientes, a continuación, se describen algunas características de dicha población (**tabla 4**): 90 (95.7%) fueron mujeres. La mediana de edad fue de 37 años (rango IQ 28 - 46), la mediana del tiempo de duración de la enfermedad fue 9 años (rango IQ 4 - 16). De los 94 pacientes, 43 (51.2%) presentaron algún grado de depresión. La mediana para la pérdida de la calidad de vida fue del 21.03% (IQ 10.2 - 40.3). La prueba de tamizaje fue anormal en 35 (37.2%) de los pacientes. Se les aplicó a 31 (90%) las pruebas neuropsicológicas específicas y 11 pacientes (12.2%) presentaron déficit cognitivo (**figura 1**).

Figura 1. Distribución de los pacientes según la presencia o no de déficit cognitivo.

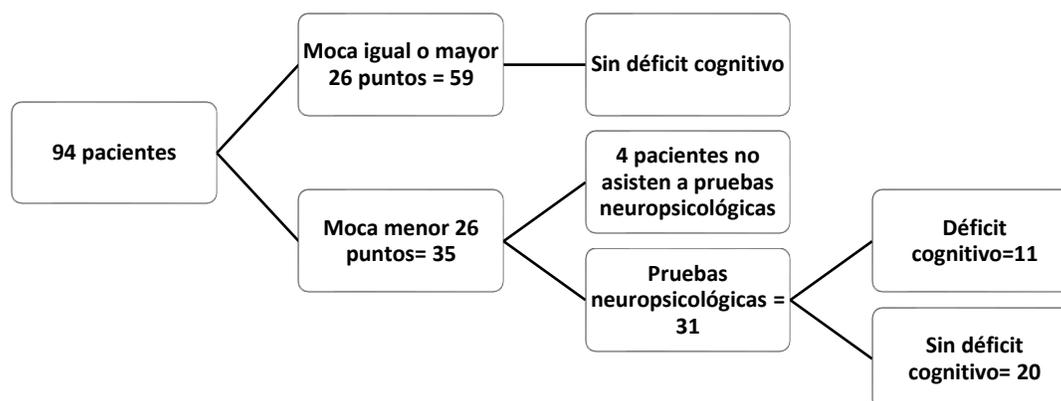


Tabla 4 Características de la población.

Variable	N=94 (100%)
Demográficos	
Mujeres	90 (95.7%)
Edad, mediana (RIQ)	37 (28.0 - 46.7)
Nivel Educativo	
*primaria	3 (3.2%)
*bachillerato incompleto	3 (3.2%)
*bachillerato completo	15 (16.0%)
*técnico/tecnólogo	22 (23.4%)
*profesional	41 (43.6%)
*postgrado	10 (10.6%)
Clínicas	
*Edad de aparición de la enfermedad , mediana (RIQ)	25 (18.25-31.5)
*Duración de la enfermedad, mediana (RIQ)	9 (4.0-16.0)
*Compromiso renal	53 (56.4%)
*Compromiso hematológico	49 (52.1%)
*Compromiso mucocutáneo	87 (92.6%)
*Compromiso neurológico	13 (13.8%)
Uso de prednisolona	
*1 a 10 mg día	53 (56.4%)
*11-30 mg día	7 (7.4%)
*más de 31 mg día	2 (2.1%)
*No uso	32 (34.0%)
Ciclofosfamida	3 (3.2%)
HTA primaria	2 (2.1%)
DM2	0 (0%)
Enfermedad cerebrovascular previa al lupus	1 (1.1%)
Lupus Col puntaje (N=82) , mediana (RIQ)	21.3 (10.7-40.3)
Depresión (Beck igual o mayor 13 puntos) (N=84)	43 (51.2%)
SLEDAI 2K (79), mediana (RIQ)	6 (2-8)
Paraclínicas	

C3 consumido (N=79)	28 (35.4%)
C4 consumido (N=79)	24 (30.4%)
Anti DNA positivo (N=79)	26 (32.9%)
Neuropsicológicas	
MoCA test menor a 26 puntos	35 (37.2%)
Pruebas neuropsicológicas	31 (32.9%)
Déficit cognitivo	11 (12.2%)

4.1.3 Análisis bivariado

Una vez establecido que pacientes presentaban déficit cognitivo y quienes no, se compararon variables entre los dos grupos, a continuación, se expone el análisis bivariado, donde se encontraron algunas asociaciones posiblemente significativas (p menor de 0.05) como el nivel educativo, el compromiso hematológico y los mayores puntajes de compromiso calidad de vida en escala Lupuscol. **(tabla 5).**

Tabla 5 Análisis bivariado

Variable	Sin déficit cognitivo N= 79 (87.8%)	Déficit cognitivo N= 11 (12.2%)	p
Demográficos			
Mujeres	76 (96.2%)	11 (100.0%)	1.0
Edad , mediana (RIQ)	36 (27.500, 46.500)	40 (28.500, 49.000)	0.65
Nivel Educativo			0.03
*primaria	2 (2.5%)	1 (9.1%)	
*bachillerato incompleto	1 (1.3%)	2 (18.2%)	
*bachillerato completo	1 (1.3%)	2 (18.2%)	
*técnico/tecnólogo	19 (24.1%)	1 (9.1%)	
*profesional	37 (46.8%)	3 (27.3%)	
*postgrado	9 (11.4%)	1 (9.1%)	
Clínicas			
Edad de aparición de la enfermedad, mediana (RIQ)	25 (18.000, 29.500)	30 (19.500, 38.500)	0.29
Duración de la enfermedad, mediana (RIQ)	9 (4.000, 16.000)	6 (4.500, 11.000)	0.5

Compromiso renal	44 (55.7%)	7 (63.6%)	0.75
Compromiso hematológico	40 (50.6%)	9 (81.8%)	0.06
Compromiso mucocutáneo	74 (93.7%)	10 (90.9%)	0.55
Compromiso neurológico	11 (13.9%)	2 (18.2%)	0.65
Uso de prednisolona			
*1 a 10 mg día	47 (59.5%)	4 (36.4%)	0.16
*11-30 mg día	6 (7.6%)	1 (9.1%)	
*más de 31 mg día	1 (1.3%)	1 (9.1%)	
*No uso	25 (31.6%)	5 (45.5%)	
Ciclofosfamida	2 (2.5%)	1 (9.1%)	0.32
HTA primaria	2 (2.5%)	0 (0.0%)	1.0
DM2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Enfermedad cerebrovascular previa al LES	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Lupus Col puntaje (N=82), mediana (RIQ)	21.02 (10.2- 37.7)	40.34 (19.0- 50.0)	0.09
Depresión(Beck igual o mayor 13 puntos) (N=84)	37 (53.6%)	5 (45.5%)	0.74
SLEDAI 2K (79), mediana (RIQ)	6 (2.0-8.2)	8 (5.5-10.0)	0.15
Paraclínicas			
C3 consumido (N=79)	25 (37.3%)	2 (18.2%)	0.31
C4 consumido (N=79)	21 (31.3%)	2 (18.2%)	0.49
Anti DNA positivo (N=79)	22 (33.3%)	4 (36.4%)	1.00

En la aplicación de pruebas neuropsicológicas se realizaba medición de distintos dominios cognitivos, entre los que se incluía memoria verbal y auditiva, atención, praxias constructivas, fluidez verbal y funciones ejecutivas. Todos los pacientes que presentaron algún tipo de compromiso en las pruebas, este era a nivel de la memoria verbal o de las funciones ejecutivas. **(tabla 6).**

Tabla 6 Resultados de pruebas neuropsicológicas

Variable	Sin déficit cognitivo N= 79 (87.8%)	Déficit cognitivo N= 11 (12.2%)	N total = 90	p

Prueba neuropsicológica	20 (25.3%)	11 (100.0%)	31 (34.4%)	
*Memoria verbal	3 (15.0%)	9 (81.8%)	12 (38.7%)	0.0005
*Memoria visual	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)	
*Atención	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)	
*Fluidez verbal	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)	
*Praxia	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)	
*Función ejecutora	6 (30.0%)	6 (54.5%)	12 (38.7%)	0.2553

4.1.4 Regresión logística

Las variables de interés con posible relación con déficit cognitivo fueron incluidas en un modelo de regresión logística, donde se reportó que los mayores porcentajes de pérdida en calidad de vida tenían relación estadísticamente significativa con la presencia de déficit cognitivo con un OR ajustado de 1.06 (IC 1.01-.11). Dentro de las variables incluidas en la regresión logística que no mostraron asociación con déficit cognitivo se encontraban puntaje de SLEDAI 2K, uso de prednisolona a diferentes dosis, uso de ciclofosfamida y presencia de depresión. Variables clínicamente significativas como el perfil antifosfolípido (IgG e IgM ACA, IgG e IgM b2 glicoproteína y anticoagulante lúpico), no pudieron ser evaluadas en la regresión logística dado que los pacientes que aportaron dichos laboratorios fueron pocos (N=14) y por lo tanto la validez de estos resultados no sería confiable. A continuación, se expone tabla de regresión logística incluyendo variables con resultados más significativos. **(Tabla 7)**. Con respecto a la calidad de vida que fue la variable con relación estadísticamente significativa con la presencia de déficit cognitivo, se encontró que los dominios de calidad de vida en los que mayor compromiso reportaban los pacientes eran fatiga, físico y carga para otros.

Tabla 7 Regresión logística

Variable	OR crudo (95%IC)	OR ajustado (95%IC)	P (Wald's test)	P(LR-test)
Edad (años)	1.01 (0.96-1.07)	0.34 (0.1-1.19)	0.092	0.084
Duración enfermedad (años)	0.97 (0.89-1.05)	2.84 (0.82-9.87)	0.1	0.093
Edad aparición enfermedad (años)	1.03 (0.98-1.08)	3 (0.86-10.43)	0.084	0.077
Depresión	0.72 (0.2-2.58)	0.16 (0.02-1.02)	0.052	0.038
LupusCol total	1.03 (-,1.06)	1.06 (1.01-1.11)	0.014	0.009

4.2 Discusión

En una población de 94 pacientes con lupus encontramos una prevalencia de déficit cognitivo del 12.2 %. Frecuencia que coincide con algunos reportes de la literatura(2), aunque debe aclararse que la variabilidad es alta, pues se han usado diferentes herramientas diagnósticas, y no todos los estudios han incluido aplicación de batería neuropsicológica, sino solo pruebas de tamizaje como escala de Minimental o MoCA test(23)(6)(5).

En nuestro estudio hubo una correlación aproximada de 3:1 entre MoCA test anormal y diagnóstico de déficit cognitivo por pruebas neuropsicológicas, evidenciando que la aplicación de este método de tamizaje no es suficiente para identificar esta entidad y que es necesario la remisión a batería específica de pruebas neuropsicológicas. Un estudio realizado por *Pamfil* y colaboradores en 2 centros Europeos demostró que solo el 27% de los pacientes con lupus y posible déficit cognitivo eran remitidos a valoración por neuropsicología(38), sin embargo cada vez son más los estudios que incluyen esta herramienta diagnóstica específica para la búsqueda de déficit cognitivo(39).

Con respecto a las variables asociadas a déficit cognitivo, evidenciamos que existe una asociación significativa con peor calidad de vida. Dentro del cuestionario usado,

el cual está diseñado para pacientes con LES y está validado en Colombia(24), se evalúan varios dominios de la calidad de vida. Encontramos que los dominios de fatiga, compromiso físico y carga para otros fueron los mayormente comprometidos en los pacientes con déficit cognitivo. En el año 2017 un estudio chileno reportó asociación entre compromiso de la calidad de vida y la presencia de déficit cognitivo, principalmente con el compromiso a nivel de la función ejecutiva(40), hallazgos similares a nuestro estudio. A futuro deberá estudiarse si la intervención terapéutica en el déficit cognitivo puede impactar en mejoría en puntajes de calidad de vida.

Existen condiciones propias del LES, y también asociadas a este, que pueden generar déficit cognitivo y que se han descrito en la literatura, como lo son el uso de corticoesteroide(41), algunos inmunosupresores como la ciclofosfamida(22)(42), la presencia de depresión(43) y comorbilidades como la HTA y DM2(44). En este estudio no encontramos relación entre estas condiciones y la presencia de déficit cognitivo.

La relación de déficit cognitivo con la presencia de actividad lúpica, principalmente a nivel neurológico, es controversial(45). En nuestro estudio no encontramos asociación con la actividad lúpica por escala de SLEDAI 2K pero cabe anotar que se excluyeron los pacientes con actividad neuropsiquiátrica aguda o con algún episodio de neurolupus en los últimos 6 meses y la evidencia ha reportado que son estos los pacientes que mayor déficit cognitivo presentan(46).

También se ha reportado que dentro de los autoanticuerpos que pueden estar relacionados con déficit cognitivo se encuentran los anticuerpos antifosfolípidos(20)(47). En el presente estudio se pretendía que fueran una variable paraclínica para evaluar, sin embargo, solo 14 pacientes aportaron dichos exámenes y por lo tanto no se realizó regresión logística con estas variables, pues por el pequeño tamaño de la muestra, las posibles asociaciones no serían confiables.

Dentro de los dominios cognitivos, los comprometidos en la población estudiada fueron memoria verbal y función ejecutiva, coincidiendo con los reportes de otros estudios(25)(48).

Si bien no hubo relación entre la presencia de depresión con déficit cognitivo, encontramos una frecuencia de esta del 51.2%, con una prevalencia reportada en la literatura entre 17 al 75%(49). La herramienta usada para diagnóstico de depresión fue el inventario de depresión de Beck, con punto de corte de 13 puntos, el cual tiene una sensibilidad de 95.2% y una especificidad de 85.1 % en pacientes con LES(50).

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentra que usamos una batería de pruebas neuropsicológicas que abarcaba todos los dominios cognitivos y que además cumplía las recomendaciones de la ACR para valoración neuropsicológica en pacientes con LES(27). Además, se intentó analizar la mayor cantidad de variables que pudieran estar implicadas con el desarrollo de déficit cognitivo en la población evaluada. También, para la medición de calidad de vida, usamos una herramienta que es específica para pacientes con LES y además se encuentra validada en Colombia, dándole veracidad a nuestros resultados acerca de calidad de vida en lupus y su relación con déficit cognitivo.

Con respecto a las debilidades de este estudio tenemos el tamaño de muestra, si bien es el calculado para una frecuencia de 6.5%, y esto se encuentra dentro de los reportes en la literatura, se ubica en los límites inferiores de prevalencia de déficit cognitivo en LES. Fue difícil la recolección de pacientes por el carácter prospectivo del estudio y la coincidencia con la aparición con la pandemia SARS COV 2. Este tamaño de muestra tampoco permitió el ensamble de un estudio de casos y controles, y las características de este estudio transversal tienen menor poder estadístico.

Capítulo 5. Conclusiones

La prevalencia de déficit cognitivo en la población con lupus estudiada es significativa. Por tratarse de una condición subclínica es poco valorada en la evaluación de estos pacientes.

El déficit cognitivo en pacientes con LES se asocia a peores puntajes en escala de calidad de vida.

No hay asociación entre déficit cognitivo y depresión en la población estudiada. Sin embargo la encontramos que la mitad de los pacientes cursan con algún grado de depresión.

Es importante implementar estrategias para poder evaluar déficit cognitivo, depresión y calidad de vida en la consulta de los pacientes con LES y sensibilizar al personal de salud acerca de la presencia y el impacto de estas condiciones en este tipo de pacientes.

En los pacientes con LES en quienes se sospecha déficit cognitivo debe realizarse remisión a pruebas neuropsicológicas para confirmar el diagnóstico.

Anexos

Anexo A. Formato de recolección de la información.

Sección 1: Datos generales

Nombre y apellidos:

Documento de identidad:

Años cumplidos:

Nivel educativo (por favor marque con una X su mayor nivel educativo alcanzado)

Primaria completa ____

Bachillerato incompleto ____

Universitario ____

Técnico/Tecnólogo ____

Postgrado ____

Ocupación (por favor marque con una X su estado laboral actual)

Empleado o independiente ____

Desempleado ____

Pensionado ____

Trabajo informal ____

Labores del hogar ____

Estado civil (por favor marque con una X su estado civil actual)

Soltero

Casado

Viudo

Divorciado

Tiempo desde el diagnóstico del lupus (por favor escriba año y mes desde que se le diagnóstico lupus eritematoso sistémico, si lo recuerda, de lo contrario tiempo aproximado): _____

Sección 2: Paraclínicos (Aportados por el paciente, para ser diligenciado por el investigador)

Anticuerpos anti DNA doble cadena:

Positivo ____

Negativo ____

No los aporta ____

Complemento C3

Normal ____

Consumido ____

No los aporta ____

Complemento C4

Normal ____

Consumido ____

No los aporta ____

Anticuerpos IgM anticardiolipina

Valor reportado:

No los aporta ____

Anticuerpos IgG anticardiolipina

Valor reportado:

No los aporta ____

Anticuerpos IgM b2 glicoproteína

Valor reportado

No los aporta ____

Anticuerpos IgG b2 glicoproteína

Valor reportado

No los aporta ____

Anticoagulante lúpico

Valor reportado

No lo aporta ____

Cálculo de SLEDAI (si cuenta con suficientes datos aportados por el paciente o historia clínica, calcule el puntaje. Recuerde que los paraclínicos deben ser del último mes)

Puntaje SLEDAI ____

Sección 3: antecedentes patológicos (para ser diligenciado por investigador. Datos aportados por paciente o por historia clínica)

Hipertensión arterial primaria

Si ____

No ____

Diabetes

40

Si ____

No ____

Enfermedad cerebrovascular previo a diagnóstico de lupus

Si ____

No ____

Enfermedad cardiovascular

Si ____

No ____

Sección 4: uso de medicamentos (para ser diligenciado por investigador. Datos aportados por paciente o por historia clínica)

Tratamiento con ciclofosfamida en los últimos 6 meses

Si ____

No ____

Tratamiento con prednisolona (si no tiene tratamiento con este medicamento marque no, en caso de tenerlo indique el rango de dosis)

No ____

7.5mg/día o menos ____

7.6 mg/d hasta 30 mg/día ____

30.1 mg/día hasta 100 mg/día ____

más de 101 mg/d ____

Anexo B. Consentimiento informado

El programa de Reumatología, perteneciente al departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia, se encuentra realizando un estudio de investigación clínica, en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que asisten a consulta externa o que han estado hospitalizados en el Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Existe información en la literatura médica de que los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan frecuentemente déficit cognitivo (condición que afecta la atención, memoria, lenguaje, capacidad visual y de ubicación espacial, razonamiento y habilidades psicomotoras) y que las manifestaciones clínicas son sutiles, por lo cual no es diagnosticado con frecuencia, para identificarlo se requiere una batería de pruebas neuropsicológicas que deben ser aplicadas por personal entrenado. Se ha asociado además el déficit cognitivo a peor calidad de vida y la presencia de ciertos autoanticuerpos medidos en sangre.

1.Realización

El estudio consiste en realizar inicialmente tres cuestionarios: El MoCA test, el cuestionario de calidad de vida en lupus (LupusCol) y el inventario de depresión de Beck. Según el puntaje obtenido en el primer cuestionario se podrá requerir la aplicación de pruebas adicionales, conocidas como pruebas neuropsicológicas, que consisten en una serie de cuestionarios adicionales.

Además, se tomarán datos de los laboratorios aportados por usted, que fueron realizados en su seguimiento rutinario en consulta externa en el último mes.

Los resultados de estos laboratorios y los resultados de los cuestionarios aplicados serán analizados por los investigadores y se realizará un informe de los mismos, para presentación en la unidad académica del programa de Reumatología y además

se redactará un artículo científico. En estos informes no se incluirán datos personales.

2.Beneficios:

Dentro de los beneficios planteados de esta investigación se encuentra poder obtener información acerca de su estado cognitivo y si hay relación de este con su diagnóstico de lupus eritematosos sistémico. Esta información no se obtiene rutinariamente en su seguimiento de consulta externa, pues no se dispone del tiempo para la aplicación de las pruebas requeridas. Además, esta información será transmitida a su médico tratante para que pueda establecer estrategias adicionales en su manejo médico. Además, este es un tema poco abordado e investigado por la comunidad científica, su participación contribuirá a ampliar nuestros conocimientos en esta entidad, que posteriormente podrán beneficiar a pacientes con esta condición.

3.Riesgos:

Esta investigación, según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en su artículo 11 es catalogada como “**Investigación de riesgo mínimo**”, teniendo en cuenta que para obtener la información se realizarán pruebas psicológicas donde se podrán identificar aspectos sensitivos de la conducta pero donde no se manipulará la conducta del sujeto.

4.Confidencialidad:

Se guardará privacidad acerca de los registros que puedan identificarlo hasta donde nos permita la ley, usted no será identificado por nombre en ningún informe publicado ni en presentaciones de los resultados. Las autoridades regulatorias colombianas tendrán acceso a los datos obtenidos bajo este estudio, para garantizar su seguridad a través de la apropiada conducción de este estudio, de igual manera, las entidades encargadas de realizar la monitoría y auditoría al estudio para certificar el seguimiento a las normas y la protección a los pacientes tendrán acceso a esta información.

5.Financiamiento

Usted recibirá subsidio de transporte para asistir a las pruebas iniciales y las neuropsicológicas, que consta de \$30.000 por cada asistencia.

Su participación en el estudio es VOLUNTARIA, si decide NO participar en el estudio, su atención en el seguimiento en consulta externa del Hospital Universitario Nacional (si aplica) no se verá afectada en NINGÚN aspecto y recibirá TODOS los cuidados que su condición requiera según las guías de manejo institucionales.

En cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento y seguimiento médico posterior se vea afectado (si aplica). El investigador también podrá detener el estudio por razones médicas u otrasrazones.

Este proyecto es liderado por el Dr. Yimy Francisco Medina, médico internista , reumatólogo,profesor de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia y reumatólogo del Hospital Universitario Nacional de Colombia y puede ser contactado al correo electrónico yimy.medina@hun.edu.co y por Manuela Rubio Rivera, médica internista ,estudiante de especialidad en Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, que puede ser contactada en el correo mrubior@unal.edu.co.

6.Aceptación:

Confirmando que he comprendido completamente el texto del presente documento y se me han aclarado satisfactoriamente todas las dudas generadas y por lo tanto acepto participar.

Por favor diligenciar los siguientes datos con letra clara:

Nombre del paciente : _____

Identificación: _____

Teléfono de contacto: _____

Firma o huella: _____

Testigo: _____

Identificación: _____

Teléfono de contacto: _____

Firma o huella: _____

Investigador : _____

Identificación: _____

Firma: _____

Anexo D. Inventario de depresión de Beck (BDI-2)

Nombre: Estado Civil: Edad: Sexo:

Ocupación: Educación: Fecha:

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito).

Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mi.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.

- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.
- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que este siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

Disconformidad con uno mismo.

- 0 Siento acerca de mí mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusta a mí mismo.

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría
- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11 Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12 Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.

2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.

3. Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.

1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones

2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.

3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

0 No siento que yo no sea valioso

1 No me considero a mi mismo tan valioso y útil como solía considerarme

2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.

3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

0 Tengo tanta energía como siempre.

1. Tengo menos energía que la que solía tener.

2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado

3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.

1a. Duermo un poco más que lo habitual.

1b. Duermo un poco menos que lo habitual.

2a Duermo mucho más que lo habitual.

2b. Duermo mucho menos que lo habitual

3a. Duermo la mayor parte del día

3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3a. No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.
- 1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.
- 2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.
- 3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

21. Pérdida de Interés en el Sexo

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.
- 2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.
- 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Puntaje Total:

Bibliografía

1. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599–608.
2. Rayes H Al, Tani C, Kwan A, Marzouk S, Colosimo K, Medina-Rosas J, et al. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. Vol. 48, *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2018. p. 240–55.
3. Kello N, Anderson E, Diamond B. Cognitive Dysfunction in SLE : a case for initiating trials . *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1413–25.
4. Waterloo K, Omdal R, Mellgren SI, Husby G. Neuropsychological functions in systemic lupus erythematosus: A comparison with chronic whiplash patients. *Eur J Neurol.* 1997;4(2):171–7.
5. Meara A, Davidson N, Steigelman H, Zhao S, Brock G, Jarjour WN, et al. Screening for cognitive impairment in SLE using the Self-Administered Gerocognitive Exam. *Lupus.* 2018;27(8):1363–7.
6. Kanapathy A, Nik Jaafar NR, Shaharir SS, Chan LF, Rozita M, Ch'ng SS. Prevalence of cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment questionnaire among patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional

study at two tertiary centres in Malaysia. *Lupus*. 2019;28(7):854–61.

7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151–9.

8. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.

9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725–34.

10. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, West SG, Brown M, Miller D, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Care Res*. 2008;59(11):1639–46.

11. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. Vol. 15, *Nature Reviews Rheumatology*. 2019. p. 137–52.

12. Hanly JG. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: Limitations and revisions to neuropsychiatric variables. Vol. 13, *Lupus*. 2004. p. 861–4.

13. Kamen DL, Zollars ES. Corticosteroids in Lupus Nephritis and Central Nervous System Lupus. Vol. 42, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016. p. 63–73.

14. Elera-Fitzcarrald C, Fuentes A, González LA, Burgos PI, Alarcón GS, Ugarte-

Gil MF. Factors affecting quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: important considerations and potential interventions. Vol. 14, Expert Review of Clinical Immunology. 2018. p. 915–31.

15. Barbosa R, Postal M, Tereza L, Costallat L, Cendes F, Appenzeller S. Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus : Prevalence and Clinical Importance. 2012;56–65.

16. Ginsburg KS, Wright EA, Larson MG, Fossel AH, Albert M, Schur PH, et al. A Controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1992;35(7):776–82.

17. Bialas AR, Presumey J, Das A, Van Der Poel CE, Lapchak PH, Mesin L, et al. Microglia-dependent synapse loss in type i interferon-mediated lupus. Nature. 2017;546(7659):539–43.

18. Kwieciński J, Kłak M, Trysberg E, Blennow K, Tarkowski A, Jin T. Relationship between elevated cerebrospinal fluid levels of plasminogen activator inhibitor 1 and neuronal destruction in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009;60(7):2094–101.

19. Segovia-Miranda F, Serrano F, Dyrda A, Ampuero E, Retamal C, Bravo-Zehnder M, et al. Pathogenicity of lupus anti-ribosomal P antibodies: Role of cross-reacting neuronal surface P antigen in glutamatergic transmission and plasticity in a mouse model. Arthritis Rheumatol. 2015;67(6):1598–610.

20. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Cognitive disorders and antiphospholipid antibodies. Vol. 15, Autoimmunity Reviews. 2016. p. 1193–8.

21. Lee JY, Huerta PT, Zhang J, Kowal C, Bertini E, Volpe BT, et al. Neurotoxic autoantibodies mediate congenital cortical impairment of offspring in maternal lupus. Nat Med. 2009;15(1):91–6.

22. Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, Birnbaum J. Review: Nervous System

Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions. Vol. 71, Arthritis and Rheumatology. 2019. p. 33–42.

23. Hanly JG, Su L, Omisade A, Farewell VT, Fisk JD. Screening for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1371–7.

24. Quintana López G, Muñetón López G, Coral-Alvarado P, Méndez Patarroyo P, Molina J, Chalem P, et al. Design and validation of LupusCol, an instrument for the evaluation of health-related quality of life in colombian adult patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;54(1):104–12.

25. Fisk JD, Eastwood B, Sherwood G, Hanly JG. Patterns of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1993;32(6):458–62.

26. Leslie B, Crowe SF. Cognitive functioning in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(6):920–9.

27. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2004;51(5):810–8.

28. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9.

29. Adhikari T, Piatti A, Luggen M. Cognitive dysfunction in SLE: Development of a screening tool. *Lupus*. 2011;20(11):1142–6.

30. Luis CA, Keegan AP, Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(2):197–201.

31. L OLP, Sánchez E, Plata SJ, Montalvo C, Galvis P, Chiquillo A, et al. Puntuaciones del MoCA y el MMSE en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia en una clínica de memoria en Bogotá. *Acta Neurológica Colomb.* 2014;30(1):22–31.
32. Reeves DL, Winter KP, Bleiberg J, Kane RL. ANAM® Genogram: Historical perspectives, description, and current endeavors. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007;22(SUPPL. 1):15–37.
33. Petri M, Naqibuddin M, Sampedro M, Omdal R, Carson KA. Memantine in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):194–202.
34. De Amorim LCD, Maia FM, Rodrigues CEM. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus.* 2017;26(5):529–36.
35. Harrison MJ, Morris KA, Horton R, Toglia J, Barsky J, Chait S, et al. Results of intervention for lupus patients with self-perceived cognitive difficulties. *Neurology.* 2005;65(8):1325–7.
36. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Past, present, and future. Vol. 58, *Arthritis and Rheumatism.* 2008. p. 3286–98.
37. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2005;44(7):902–6.
38. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, Rinzis M, Sidiropoulos P, Tsivgoulis G, et al. EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: Results from two European centres. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(7):1270–8.

39. Yuen K, Green R, Bingham K, Ruttan L, Lee-Kim V, Tartaglia MC, et al. Metrics and definitions used in the assessment of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2021;51(4):819–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.05.018>
40. Calderón J, Flores P, Aguirre JM, Valdivia G, Padilla O, Barra I, et al. Impact of cognitive impairment, depression, disease activity, and disease damage on quality of life in women with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2017;46(4):273–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2016.1206617>
41. Montero-López E, Santos-Ruiz A, Navarrete-Navarrete N, Ortego-Centeno N, Pérez-García M, Peralta-Ramírez MI. The effects of corticosteroids on cognitive flexibility and decision-making in women with lupus. *Lupus*. 2016;25(13):1470–8.
42. Kello N, Anderson E, Diamond B. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: A Case for Initiating Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1413–25.
43. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2032–8.
44. Kozora E, Arciniegas DB, Duggan E, West S, Brown MS, Filley CM. White matter abnormalities and working memory impairment in systemic lupus erythematosus. *Cogn Behav Neurol*. 2013;26(2):63–72.
45. Sweet JJ, Doninger NA, Zee PC, Wagner LI. Factors influencing cognitive function, sleep, and quality of life in individuals with systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Clin Neuropsychol*. 2004;18(1):132–47.
46. Zabala A, Salgueiro M, Sáez-Atxukarro O, Ballesteros J, Ruiz-Irastorza G, Segarra R. Cognitive impairment in patients with neuropsychiatric and non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-

analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2018;24(6):629–39.

47. Tomietto P, Annese V, Agostini SD, Venturini P, Torre GLA, Vita SDE. General and Specific Factors Associated With Severity of Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. 2007;57(8):1461–72.

48. Loukkola J, Laine M, Ainiala H, Peltola J, Metsänoja R, Auvinen A, et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A population-based neuropsychological study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25(1):145–51.

49. Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus.* 2013;22(5):409–16.

50. Macêdo EA, Appenzeller S, Costallat LTL. Depression in systemic lupus erythematosus: gender differences in the performance of the Beck Depression Inventory (BDI), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Lupus.* 2018;27(2):179–89.