

# DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LES

Estudio Multicéntrico

# INTRODUCCION

**Los pacientes con LES presentan alteraciones cognitivas que no son específicas para una región cerebral o dominio cognitivo.**

**En la mayoría son subclínicas, con un grado de afectación de leve a moderado. Una afectación severa se ha detectado en un 3-5%.**

G.K.Bertsias, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010, 69: 2074-2082

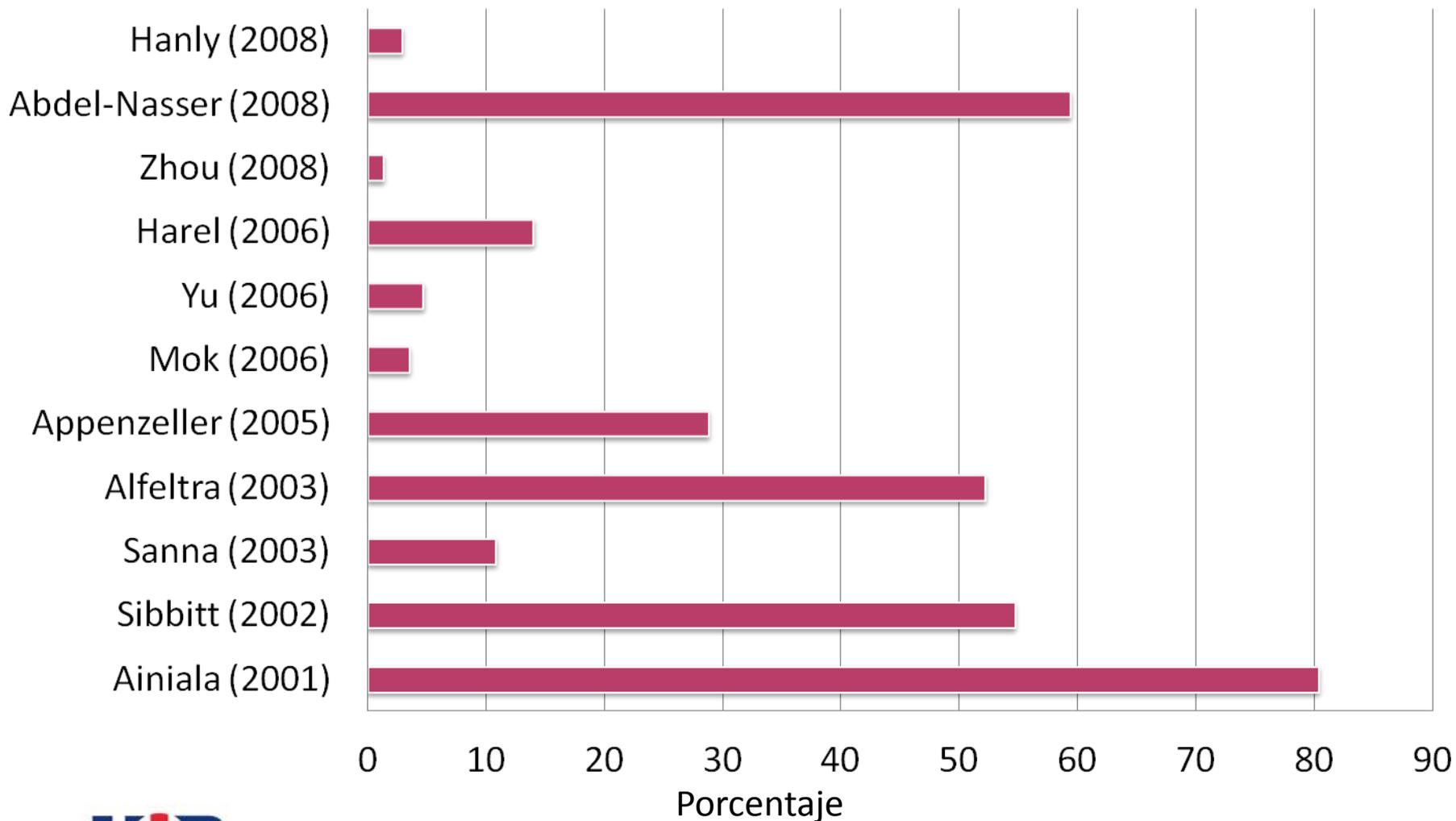
**Riesgo incrementado de afectación cognitiva en pacientes lúpicos vs sanos del 39-46%.**

**Prevalencia variable del 27-61% según las diferentes series.**

G.K.Bertsias, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 2074-2082

J.Mikdashi, et al. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus* 2007;16:418-425.

# Prevalencia



# Se han identificado factores de riesgo...

## Específicos de LES:

- SLEDAI  $> 0 = 16$  (OR 13.4 para disfunción severa)
- SLICC  $> 0 = 1$  (OR 6.8)
- Evento NP previo
- Anticuerpos aPL
- Enfermedad valvular cardíaca

## No específicos de LES:

- Edad
- Nivel educativo
- HTA (OR 4.7 para disfunción severa)
- Enfermedad psiquiátrica (depresión)



# Fisiopatología

## Alteración de la BHE

- Metaloproteinasas MMP-9:TIMP-1.
- HTA
- Tabaco

## Neuropéptidos

## Mediadores inflamatorios

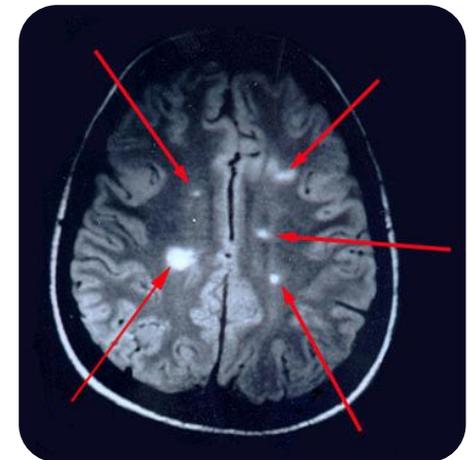
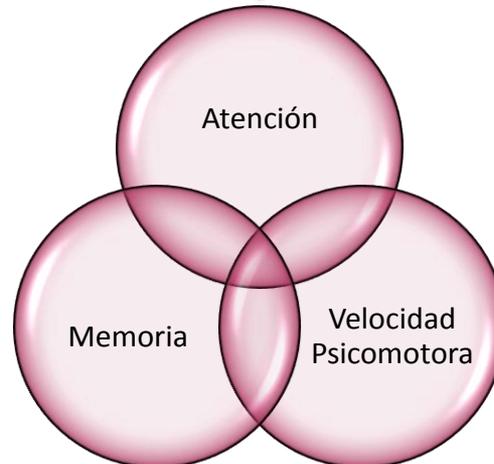
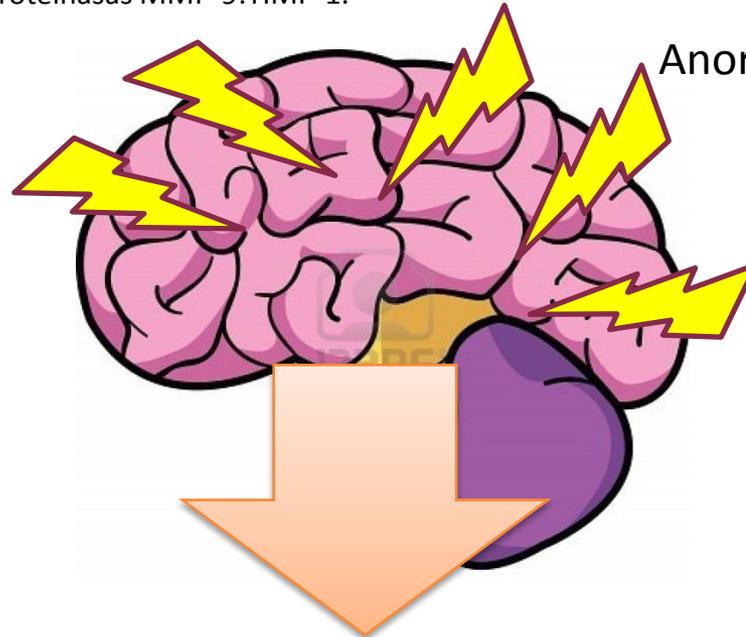
IL-6

## Anormalidades vasculares

- Activación de complemento
- Activación de células endoteliales

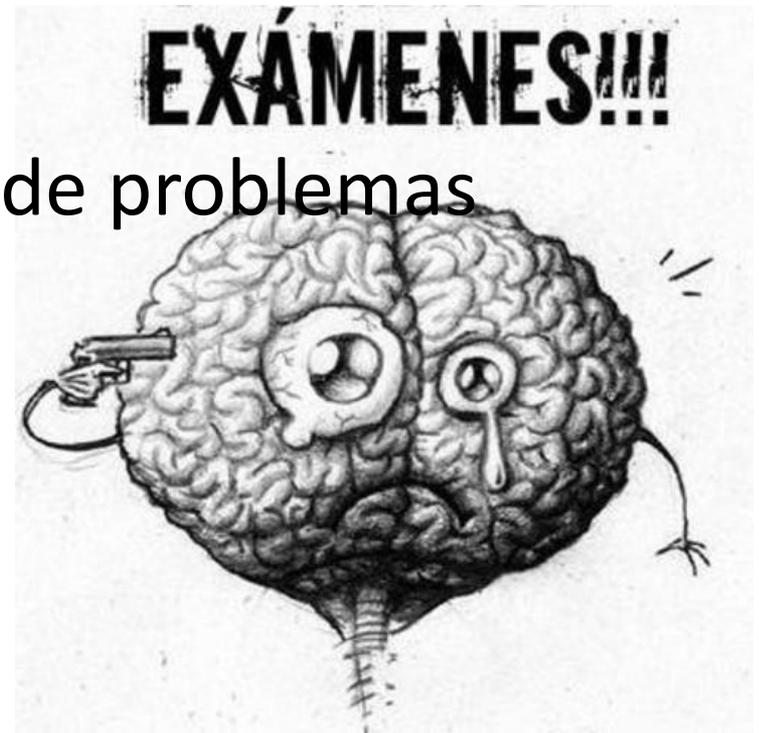
## Autoanticuerpos

- aPL
- NMDA-NR2



# Áreas de evaluación

- Atención
- Memoria
- Procesamiento visuo-espacial
- Lenguaje
- Razonamiento/resolución de problemas
- Velocidad psicomotora
- Función motora



# Batería de test Neuropsicológicos propuestos por el ACR

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 42, No. 4, April 1999, pp 599–608  
© 1999, American College of Rheumatology

599

---

## SPECIAL ARTICLE

### THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY NOMENCLATURE AND CASE DEFINITIONS FOR NEUROPSYCHIATRIC LUPUS SYNDROMES

ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE

*Objective.* To develop a standardized nomenclature system for the neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus (NPSLE).

*Methods.* An international, multidisciplinary committee representing rheumatology, neurology, psychiatry, neuropsychology, and hematology developed

case definitions, reporting standards, and diagnostic testing recommendations. Before and after the meeting, clinician committee members assigned diagnoses to sets of vignettes randomly generated from a pool of 108 NPSLE patients. To assess whether the nomenclature system improved diagnostic agreement, a consensus index was developed and pre- and postmeeting scores



**Déficit cognitivo: 2 o más DS comparada con la media de población normal en los dominios de atención, memoria y destreza psicomotora.**

**Declinación cognitiva: entre 1,5 a 1,9 DS .**

**Declinación focal : un dominio y multifocal si se afectan 2 o más.**

Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials.  
Lupus 2007;16:418-425.

# CSI

## (Cognitive Symptom Inventory)

- **Cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas a cerca de las actividades de la vida diaria y permite evaluarlos dominios: atención, memoria inmediata, concentración y funciones ejecutivas.**
- **Se ha utilizado como tamizaje hallando correlación significativa para los scores más altos y la actividad de la enfermedad, daño acumulado y escalas de fatiga.**



## Cuestionario CSI para pacientes con lupus

Fecha (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

ID paciente: \_\_\_\_\_

Centro: \_\_\_\_\_

Este cuestionario se refiere a problemas que Ud. pueda tener con sus actividades diarias. Por favor escoja la respuesta que mejor defina si Ud. ha tenido o no un problema con cada actividad diaria durante el mes pasado.

DURANTE EL MES PASADO, cuanto problema ha tenido con:	Ningún problema	Problema, algunas veces	Problema, muchas veces	Problema, siempre	No Corresponde
¿Marcar un número de teléfono?	1	2	3	4	0
¿Organizar la preparación de comidas en casa?	1	2	3	4	0
¿Reconocer gente que Ud. conoce?	1	2	3	4	0
¿Aprender cosas nuevas?	1	2	3	4	0
¿Ver colores diferentes sólo como blanco y negro?	1	2	3	4	0
¿Recordar detalles de sus experiencias recientes?	1	2	3	4	0



# OBJETIVO

- **Describir la frecuencia y características del compromiso cognitivo medido con tests neuropsicológicos propuestos por el ACR en pacientes con LES sin manifestaciones NP conocidas .**
- **Explorar las características psicométricas del CSI y su relación con disfunción cognitiva identificada por la batería propuesta por el ACR en pacientes con LES.**



# **Materiales y métodos**

**Muestra consecutiva de pacientes con LES que consultan en los centros participantes. Se realizará la evaluación neurocognitiva por medio de la batería de test neuropsicológicos propuesto por el ACR .**

**Realización del CSI a cada paciente y se pedirá que un familiar o acompañante del paciente complete una adaptación de dicho cuestionario. Se registrarán datos demográficos y de la enfermedad actual.**

# Población

## **Criterios de Inclusión:**

**Pacientes de ambos sexos  
mayores de 18 años y menores  
de 50 años con diagnóstico de  
LES, según criterios ACR 1982  
que asistan a los centros  
participantes en el período de  
recolección de datos.**



# Criterios de Exclusión

**Pacientes con eventos NPSLE previos**

**Pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos**

**Pacientes con antecedentes de estudios de neuroimágenes patológicos**

**Pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias o cursando un trastorno metabólico no controlado**



# Tests

## 1. Razonamiento/Resolución de problemas

WASI

## 2. Atención/ Funciones ejecutivas

- Trail making test (part B)
- WAIS III letter numbering sequencing

## 3. Velocidad psicomotora

- Trail making test (part A)
- Digit symbol substitution test
- Stroop color and word test

## 4. Memoria

- California verbal learning test
- Rey Osterrieth complex figure test (with delayed recall)

## 5. Procesamiento Visual-espacial

- Rey Osterrieth complex figure test (with delayed recall)

## 6. Lenguaje

- Controlled oral word association test
- Animal naming (FS)

## 7. Función motora

- Finger tapping
- Grooved Pegboard





**Para el entrenamiento en la toma de los test se realizara un taller de capacitación coordinado por neurólogos en nuestro hospital..**

# Anexo

Anexo 1

## FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

### 1. INFORMACION DEL CENTRO

Código de centro [\_\_\_\_\_]

### 2. INFORMACION DEL PROFESIONAL A CARGO

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

### 3. INFORMACION DEL PACIENTE

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Femenino ( ) Masculino Edad: \_\_\_\_\_

### 4. CRITERIOS ACR PARA DIAGNÓSTICO DE LES

	Criterio ACR	si	no
1	Eritema malar		
2	Lupus discoides		
3	Fotosensibilidad		
4	Úlceras orales		
5	Artritis		
6	Serocitias		
7	Compromiso renal		
8	Compromiso hematológico		
8.1	Anemia hemolítica		
8.2	Leucopenia (<4000)		
8.3	Linfopenia (<1500)		
8.4	Trombocitopenia (<100M)		
9	Compromiso inmunológico		
9.1	Anti DNA		
9.2	Anti Sm		
9.3	VDRL falso positivo		
10	Anticuerpos antinucleares		
11	Compromiso neurológico		

### 5. EVALUACIÓN DE CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Nro	Criterios	si	no
1	Cumple criterios ACR para LES (4 de 11)		
2	Pacientes mayores de 18 años y menores de 50 años		
3	Consentimiento firmado		
4	pacientes con eventos NPSLE previos		
5	pacientes con trastornos psiquiátricos conocidos,		
6	pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias		
7	paciente cursando un trastorno metabólico no controlado		
8	Paciente con antecedente de estudio por imágenes de SNC patológico		

SI CONTESTÓ "NO" EN ALGUNO DE LOS PUNTOS 1 A 3 O "SI" EN ALGUNO DE LOS PUNTOS 4 A 8 NO CONTINUE: EL PACIENTE NO ES ELEGIBLE PARA EL ESTUDIO



**HOSPITAL BRITANICO**  
DE BUENOS AIRES

ANEXO 2

### 1. Datos personales

1.1 ID paciente [\_\_\_\_\_]  
1.2 Dirección [\_\_\_\_\_]  
1.3 Teléfono [\_\_\_\_\_]  
1.4 Fecha de nacimiento [ ]/[ ]/[ ]  
1.5 Fecha de evaluación [ ]/[ ]/[ ]

### 2. Etnia/Origen

2.1 Amerindio   
2.2 Mestizo   
2.3 Caucásico   
2.4 Amarillo   
2.5 Afroamericano

### 3. Estado civil

3.1 Soltero   
3.2 Casado   
3.3 Separado   
3.4 Viudo

### 4. Profesión

4.1 Profesional   
4.2 Técnico   
4.3 Empleado   
4.4 Obrero especializado   
4.5 Obrero no especializado

### 5. Nivel de estudios

5.1 Universitario   
5.2 Terciario   
5.3 Secundario completo   
5.4 Secundario incompleto   
5.5 Primario completo   
5.6 Primario incompleto   
5.7 Analfabeto

6. Índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) actual:

7. Índice de cronicidad de la Enfermedad (SLICC) actual:

### 8. Presencia de comorbilidades

8.1 HTA Si  No  8.2 Enfermedad Mitral Si  No

# Análisis Estadístico

Se calcularán porcentaje de pacientes con déficit cognitivo y con declinación cognitiva. Se calcularán intervalos de confianza para el 95% para esos porcentajes.

Se calcula que se requiere de 138 pacientes para una frecuencia esperada de déficit cognitivo del 10% para tener un intervalo de confianza del 95% de  $\pm 5$ . Se requiere de 171 pacientes para una frecuencia esperada del 20% y un IC de  $\pm 6$ .

Se calculará la concordancia entre el CSI y la batería propuesta por el ACR para el diagnóstico de deterioro cognitivo utilizando Índice Kappa. Para evaluar variaciones interobservador se calcularán índices Kappa o correlación intraclase, según el test.



**MUCHAS GRACIAS**