



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS CON
LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2015-2017**



PRESENTADO POR
YELITZA CECILIA VELARDE MEJIA
TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRA EN MEDICINA

ASESOR
ARTURO PAREJA CRUZ

LIMA, PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS CON LA
DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2015-2017**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRA EN MEDICINA**

**PRESENTADO POR
YELITZA CECILIA VELARDE MEJIA**

**ASESOR
DR. ARTURO PAREJA CRUZ**

**LIMA, PERÚ
2022**

JURADO

Presidente: Dr. Pacheco de la Cruz, José Luis

Miembro: Dr. Venegas Tresierra, Carlos Eduardo

Miembro: Mtro. Joseph Jesús Sánchez

A Dios por darme fuerzas para seguir adelante. A mi familia quienes por ellos soy lo que soy. A mis padres por su amor y comprensión. A mi hermana, por su buen ánimo y espíritu de trabajo, que me han motivado en todos mis emprendimientos. A mi esposo por estar siempre presente, acompañándome para poderme realizar, por su cariño y consejos invaluable. A mis hijos Brianna y William, quienes han sido y siempre serán inspiración y felicidad en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Manuel Ugarte Gil, médico reumatólogo y magíster en Docencia e Investigación, por su asesoría temática y estadística.

A Cesar Pastor Asurza, médico reumatólogo y maestro de la Reumatología a nivel latinoamericano, por su rectitud en su profesión como docente, que ayudaron a mi formación.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
III. METODOLOGÍA	14
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES	36
VII. RECOMENDACIONES	37
FUENTES DE INFORMACIÓN	38
ANEXOS	

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue identificar la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) séricos con disfunción cognitiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre marzo de 2015 a octubre de 2017. El estudio fue observacional, analítico, transversal, incluyó a 95 pacientes evaluados desde marzo de 2015 a octubre de 2017. La disfunción cognitiva se determinó con el test Neuropsi, se evaluó actividad con SLEDAI y daño con SDI; la asociación entre aPL y disfunción cognitiva se calculó con la prueba de Chi-cuadrado ($p < 0.05$). Los resultados indicaron que el 98.9% eran mujeres, de edad media 46.06 años, tiempo de enfermedad medio de 9.03 años, escolaridad media de 13.06 años, 84.2% de los estratos III y IV de Graffar, con tiempo medio de uso de corticosteroides de 8.71 años, media de dosis promedio de corticosteroides de 5.55 mg, 58.9% usó inmunosupresores, 33.7% usó estatinas, 28.4% uso ácido acetilsalicílico, 83.2% usó hidroxicloroquina, la media del puntaje del test SLEDAI fue 2 y de SDI fue 1.49. El 34% de la población tuvo algún aPL positivo, anticardiolipina IgG fue positiva en 12.6%, anticardiolipina IgM fue positiva en 19.1%, anti β 2glicoproteína IgG fue positiva en 16.8%, anti β 2glicoproteína IgM fue positiva en 16%, anticoagulante lúpico fue positivo en 6.3%, 64.3% presentó disfunción cognitiva, los resultados de Chi-cuadrado encontraron una asociación entre disfunción cognitiva y aPL (p-valor 0.007) y anticardiolipina IgM (p-valor 0.002). Se concluye que disfunción cognitiva se asocia con la existencia de aPL séricos (p-valor 0.007).

Palabras clave: Anticuerpos antifosfolípidos, disfunción cognitiva, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

The objective of this research was to identify the association of serum antiphospholipid antibodies (aPL) with cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus treated at the Guillermo Almenara Irigoyen Hospital between March 2015 and October 2017. The study was observational, analytical, cross-sectional, included 95 patients evaluated from March 2015 to October 2017. Cognitive dysfunction was determined by the Neuropsi test, disease activity was evaluated with SLEDAI test, and organ damage with SDI test; the association between aPL and cognitive dysfunction was calculated with Chi-square test ($p < 0.05$). The results indicated that 98.9% were women, the mean age was 46.06 years, the mean disease time was 9.03 years, the mean years of educational level was 13.06 years, 84.2% were in Graffar strata III and IV, mean time of corticosteroid use was 8.71 years, mean corticosteroid dose was 5.55 mg, 58.9% used immunosuppressants, 33.7% used statins, 28.4% used aspirin, 83.2% used hydroxychloroquine, the mean SLEDAI test score was 2 and the mean SDI score was 1.49. 34% of the population had some positive aPL, IgG anticardiolipin was positive in 12.6%, IgM anticardiolipin was positive in 19.1%, IgG anti β 2glycoprotein I was positive in 16.8%, IgM anti β 2glycoprotein I was positive in 16%, lupus anticoagulant was positive in 6.3%, 64.3% presented cognitive dysfunction, the Chi-square results found an association between cognitive dysfunction and aPL (p -value 0.007) and anticardiolipin IgM (p -value 0.002). The conclusion was that cognitive dysfunction was associated with the existence of serum aPL (p -value 0.007).

Key words: Antibodies, antiphospholipid, cognitive dysfunction, lupus erythematosus, systemic

NOMBRE DEL TRABAJO

ASOCIACIÓN DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPÍDICOS CON LA DISFUNCIÓN
COGNITIVA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2015-
2017

AUTOR

YELITZA CECILIA VELARDE MEJIA

RECUENTO DE PALABRAS

11335 Words

RECUENTO DE CARACTERES

61853 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

56 pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

276.4KB

FECHA DE ENTREGA

Jul 30, 2021 5:38 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Ago 10, 2021 2:05 AM GMT-5

● **8% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado
- Fuentes excluidas manualmente



DR. ARTURO PAREJA CRUZ

I. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el arquetipo de una enfermedad autoinmune con manifestaciones heterogéneas, con mayor frecuencia de presentación en mujeres jóvenes y caracterizada por la producción de autoanticuerpos e hiperactividad linfocitaria(1). Existen distintas pruebas para valorar la actividad de la enfermedad, siendo la más frecuente SLEDAI-2K(2), asimismo también las hay para valorar daño orgánico, siendo la más habitualmente usada el test SDI(3). Esta enfermedad puede comprometer distintos órganos y sistemas, como el sistema nervioso central y periférico(1, 4). En los casos que involucran el sistema nervioso central puede ser grave y marcar morbilidad y mortalidad; la afectación neuropsiquiátrica puede ocurrir antes, coincidiendo con o después del diagnóstico de LES, pero generalmente ocurre en 50 a 60% durante el primer año después del diagnóstico(5). La disfunción cognitiva es uno de los síndromes neuropsiquiátricos más comunes del LES(6, 7). Sin embargo, no hay muchos estudios al respecto en comparación con otras manifestaciones, posiblemente porque su identificación es variable, o porque se descuida su importancia en términos de calidad de vida, cumplimiento terapéutico y estado laboral del paciente (8-11).

Una de las formas de prevenir su aparición o evitar su progresión es la identificación temprana de los factores asociados a su presentación; aunque los mecanismos patogénicos de su desarrollo aún no han sido completamente dilucidados, se ha encontrado evidencia de la participación de los anticuerpos antifosfolípidos. En línea con otros estudios, los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de disfunción cognitiva incluyen la actividad de enfermedad, el daño orgánico, el uso de corticosteroides, la presencia de eventos neuropsiquiátricos previos y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivo(12, 13).

A nivel Latinoamericano, la información que tenemos de disfunción cognitiva se basa en reportes de casos, series de casos, y estudios observacionales. La prevalencia de disfunción cognitiva en la región también es variable, hallándose en la mayoría de estudios, entre 20 a 65% (14-18). Sin embargo, la prevalencia

del LES y de los aPL ha demostrado no ser homogénea, existiendo diferencias entre razas y regiones geográficas (19, 20), siendo la población hispana y afroamericana las que poseen las tasas más altas de esta afección(21-23), lo que nos lleva a la incertidumbre de saber si dichos anticuerpos mantendrían su asociación con disfunción cognitiva en nuestra población.

Ante lo expuesto, se formuló el problema de investigación: ¿Existe asociación de los anticuerpos antifosfolípidos con la disfunción cognitiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre marzo de 2015 y octubre de 2017?

El objetivo general de este estudio fue identificar la asociación de la existencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) séricos con disfunción cognitiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) atendidos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre marzo de 2015 y octubre de 2017.

Los objetivos específicos fueron evaluar las características epidemiológicas de los pacientes con LES; edad, género, raza, nivel de escolaridad, estatus socioeconómico, dosis media de corticoides, tiempo de exposición a corticosteroides, uso de estatinas, uso de ácido acetilsalicílico (ASA), uso de inmunosupresores y uso de hidroxiclороquina (HCQ); evaluar la actividad de enfermedad y el daño orgánico; determinar la prevalencia global y específica de aPL; evaluar los puntajes de disfunción cognitiva según la edad y escolaridad; determinar los niveles de disfunción cognitiva de los pacientes; determinar la asociación del número de aPL positivos con disfunción cognitiva y determinar la asociación de cada uno de los aPL séricos con disfunción cognitiva.

La importancia teórica del estudio se centra en que la información sobre los mecanismos patogénicos de esta manifestación no es amplia, y su estudio es aún limitado en el ámbito latinoamericano. Su importancia práctica radica en que la disfunción cognitiva mantiene una prevalencia significativa en pacientes con LES, por lo que sería conveniente el hallazgo de factores que modifican su aparición, así como su progresión. Además, la disfunción cognitiva implica un deterioro en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que el hallazgo de un factor asociado a su presentación como los aPL, implicaría una posibilidad

terapéutica, y de prevención de un deterioro cognitivo mayor. La importancia social está inextricablemente vinculada a su importancia práctica, ya que se sabe que la disfunción cognitiva se traduce en una mala adherencia al tratamiento e incluso a destituciones o ausencias laborales, lo que da lugar a importantes pérdidas económicas.

Sobre la viabilidad del trabajo, existe información disponible acerca de las variables disfunción cognitiva, aPL y LES en libros, revistas e internet. La población en estudio no es amplia y la información necesaria para el estudio está debidamente organizada y disponible. La investigación fue realizada por la investigadora principal de la presente tesis y por el equipo de trabajo del Servicio de Reumatología.

Su ejecución fue viable, ya que en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen se realiza un seguimiento continuo a los pacientes con LES, mediante evaluaciones clínicas y analíticas. No existe información amplia acerca de estudios de asociación de ambas variables, siendo casi toda la disponible de países anglosajones y asiáticos. Además, se dispuso de un tiempo de búsqueda de la información limitado, establecido por plazos de ejecución.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Se han estudiado distintos mecanismos patogénicos asociados a disfunción cognitiva en LES; uno de éstos es el papel desarrollado por los aPL:

En 2015, Coin et al, en España, realizó un estudio de casos y controles, incluyendo 12 pacientes con LES y aPL, 27 pacientes con LES sin aPL y 31 controles, los pacientes tuvieron una edad media de 39.8 años, con un tiempo de enfermedad medio de 4 años. Se halló que la disfunción cognitiva se presentaba con tres veces más frecuencia en pacientes con LES y aPL comparados con controles (75% vs 16%) y aproximadamente dos veces más frecuencia comparado con pacientes con LES sin aPL (75% vs 48%)(24)

En el estudio de Gerosa et al., en 2016, Italia, se estudiaron 27 pacientes con LES a los que se aplicó una batería de test neuropsicológicos, para valorar disfunción cognitiva, no se describen las características de la población de estudio. Se halla una correlación significativa entre la presencia de aPL con una menor puntuación en habilidades lingüística y atención(25).

En el estudio de Nantes et al., en 2017, Canadá, se evaluaron 98 pacientes con LES mediante test de MoCA, test Mini mental y el test de aprendizaje verbal de Hopkins. 93.9% fueron mujeres, la edad media fue 47.7 años, y la escolaridad media fue 15.2 años. Se encontró una asociación entre disfunción cognitiva definida por el test de aprendizaje verbal de Hopkins, con la presencia de aPL(26).

Ceccarelli et al., en 2018, Italia, realizó un estudio prospectivo a 10 años, incluyendo 43 pacientes con LES, el 74.1% fueron mujeres, edad media fue de 40.1 años, se halló disfunción cognitiva en 20.9% de los pacientes. Además se encontró una relación entre el empeoramiento de las funciones visuoespaciales con la presencia de aCL ($p=0.04$)(7).

Kanapathy et al., en 2019, Malasia, realizó un estudio transversal en 200 pacientes con LES, con una edad media de 40.7 años, predominantemente mujeres 88.6%, fueron evaluados mediante test de MoCA. Se halló una asociación significativa entre disfunción cognitiva y la presencia de aCL IgM ($p=0.01$)(27).

Finalmente, en una revisión sistemática de Bucci et al., en 2019, sobre la asociación entre disfunción cognitiva y aPL, teniendo en cuenta 18 estudios de pacientes con LES, en las que 14 de éstos mostraron una asociación entre aPL y disfunción cognitiva, en su mayoría aCL y ACL (13)

2.2 Bases teóricas

2.2.1. Disfunción cognitiva

La cognición es la suma de funciones intelectuales resultando en pensamiento y funciones ejecutivas, que comprenden recepción de estímulos externos, procesamiento de información, aprendizaje, almacenamiento y expresión. La alteración de al menos una de estas funciones puede resultar en la alteración del pensamiento normal(28).

En 1999, el Colegio Americano de Reumatología (CAR) mediante un comité multidisciplinario, define 19 síndromes neuropsiquiátricos del lupus eritematoso sistémico, dentro de ellos la disfunción cognitiva. Dicho comité plantea su definición, como el deterioro de uno o más campos cognitivos, dentro de los que se incluye atención simple, atención compleja, memoria, procesamiento visoespacial, lenguaje, razonamiento, rapidez psicomotora, funciones ejecutivas (29).

Se han usado una serie de test neuropsicológicos para la evaluación de los dominios planteados por el CAR, sin embargo, uno de los más usados a nivel latinoamericano y que se adapta mejor a nuestra población de habla hispana, es el NEUROPSI, validado inicialmente en 1999, su factor estructura fue estandarizado y analizado en 2007 y aporta perfiles tomando en cuenta la escolaridad y la edad de los evaluados, variables que influyen en la evaluación

neuropsicológica(30). Permite evaluar las áreas de orientación, atención y concentración, deficiencias en el nivel de conciencia o estado de activación, atención selectiva detección visual, como la retención de dígitos en progresión y cubos en progresión; atención sostenida como la detección de dígitos y series sucesivas; control atencional como la fluidez verbal semántica y fonológica, fluidez no verbal, funciones motoras y la prueba de Stroop; y memoria que implica la codificación y evocación de material verbal y de material visual, dígitos en regresión y cubos en regresión (31).

2.2.2. Prevalencia del LES y cognición

Se ha hallado una prevalencia en LES que varía del 1.6% al 80%(32). Los dominios que comúnmente se han visto afectados incluyen atención, aprendizaje, memoria verbal, habilidades y memoria visuoespaciales de construcción, flexibilidad cognitiva, funciones ejecutivas y rapidez psicomotora(32, 33). La mayoría de pacientes tienen un patrón de disfunción cognitiva fluctuante, generalmente subclínico, con un grado leve a moderado de afectación, sólo la minoría tiene un deterioro progresivo (32,33).

Los pacientes con LES tienen un riesgo incrementado de disfunción cognitiva comparado con individuos sanos y pacientes con artritis reumatoidea(28). Han sido identificados factores de riesgo para el desarrollo de disfunción cognitiva, como manifestación neuropsiquiátrica previa o actual, títulos moderados o altos de anticoagulante lúpico, enfermedad valvular mitral o vegetaciones endocárdicas, actividad de enfermedad con un OR de 13.4 para pacientes con puntaje del test SLEDAI ≥ 16 , un OR de 6.8 para daño acumulado SDI ≥ 1 , mayor edad y menor nivel educativo(12). A nivel latinoamericano, resaltan los siguientes estudios:

En el estudio de Calderon et al., en 2014, Chile, con 82 pacientes con LES y 22 controles, en su totalidad mujeres y con una edad media de 36 años, se evaluaron mediante el test de CANTAB y se halló una prevalencia de disfunción cognitiva de 20%(17).

Massardo et al. en 2014, Chile, en 133 pacientes mujeres con LES, con una edad media de 36 años, mediante la aplicación del test de CANTAB, encontrándose una prevalencia de disfunción cognitiva de 20%(18).

D' Amico et al, en 2015, Argentina, con 86 pacientes, 94% mujeres, con una edad media de 36 años, se aplicó el inventario de síntomas cognitivos, y se encontró una prevalencia de disfunción cognitiva de 65%(15).

Dorman et al, en 2017, Argentina, con 84 pacientes, 87% mujeres, con una edad media de 32.5 años, en un estudio transversal, en el que se aplicó Mini mental test, inventario de síntomas cognitivos, test de WAIS, test de memoria verbal y la figura compleja del Rey. Se hallaron alteraciones en varios dominios cognitivos entre un 20 a un 42% de pacientes(14).

Fernandez et al., en 2019, Ecuador, se realizó un estudio transversal con 85 pacientes, de edad media 34.1 años, 94% mujeres, fueron evaluados mediante test de MoCA, mini mental test y el índice de síntomas cognitivos, se obtuvo una prevalencia global de disfunción cognitiva de 51% (leve 38%, moderado 13%)(16).

2.2.3. LES y su relación con disfunción cognitiva

Dentro de la fisiopatología de este síndrome, se han estudiado distintos mecanismos patogénicos, uno de ellos es la presencia de autoanticuerpos. Estos han sido hallados y estudiados a nivel de parénquima cerebral, líquido cefalorraquídeo y sérico. Entre los más importantes tenemos a los anticuerpos NR2A/B, los antiribosomal P, la metaloproteinasa de matriz (MMP) 9 e IL6 y los anticuerpos antifosfolipídicos.

En cuanto a los autoanticuerpos NR2A/B han sido mostrados en 30-40% de pacientes con LES(34). Experimentos *in vivo* e *in vitro* revelaron que la adición de estos anticuerpos a cultivos neuronales ocasiona muerte celular, sobre todo a nivel de hipocampo(35), mientras que Massardo et al., mediante la aplicación del test de CANTAB, una asociación entre la presencia de anticuerpos anti NR2A/B y alteraciones en la atención y de habilidades de planeamiento

espacial(18). En un estudio longitudinal hecho por Brunner et al., en 2014, Estados Unidos, en 40 pacientes con LES pediátrico seguidos por 18 meses, aplicando una batería de test neuropsicológicos, se reveló una asociación entre la disminución de la memoria de trabajo y rapidez psicomotora con un aumento en los anticuerpos anti NR2A/B (36).

Por otro lado, se sugiere que los anticuerpos anti NR2A/B producidos extratecalmente cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) e influyen la función cerebral. En el estudio de Yoshio et al., en 14 pacientes con LES, se aisló anticuerpos purificados IgG antiNR2A/B, y se valoró su capacidad para unirse con antiDNAs y células endoteliales, demostrándose la reactividad cruzada entre anticuerpos antiNR2A/B con antiDNAs(37). Además, también se ha hallado una reacción cruzada entre antiDNAs y los receptores antiNMDA. Esto fue demostrado en el estudio experimental de Kivity et al. en el cual se evaluó la cognición y el comportamiento, además de la patología cerebral de 21 ratones inyectados con anticuerpos 16/6-Id del antiDNAs en sus ventrículos cerebrales, y se observó una alteración de sus habilidades cognitivas comparadas con los controles y en la inmunohistoquímica se observó un aumento de la activación de los astrocitos y microglía en el hipocampo y la amígdala(38). Los anticuerpos antiNR2A/B activan la BHE con aumento de la expresión de moléculas de adhesión a células endoteliales, facilitando el reclutamiento, rodamiento, adhesión y trans migración de neutrófilos, que lleva a netosis intratecal. La netosis contribuye a neurotoxicidad induciendo muerte neuronal, que lleva finalmente a disfunción cognitiva(39).

En cuanto a los antiribosomal P, pueden inducir la apoptosis de neuronas corticales induciendo un influjo de calcio, sobre todo en áreas específicas, como son las relacionadas a cognición, memoria y emociones. El epítipo que estos anticuerpos reconocen se comparte con la proteína de membrana plasmática de alta masa, llamada NSPA, por sus siglas en inglés Neuronal Surface P antigen. En el cerebro, se expresan en áreas específicas, como son: de cognición, memoria y emociones. En el estudio de Bravo-Zhender et al., en 2015, realizó un estudio experimental, donde se administró anticuerpos antiribosomal P de pacientes lúpicas con disfunción cognitiva a ratones y luego se evaluó su

desempeño cognitivo y su tejido cerebral. Se evidenció que los anticuerpos antiribosomal P interactuaban con el NPSA de las neuronas hipocámpales, llevándolas a la apoptosis o alteraciones funcionales, estos hallazgos pueden llevar a proponer a estos anticuerpos como contributarios en la disfunción cognitiva de pacientes con LES(40).

Respecto a la metaloproteínasa de matriz (MMP) 9 e IL6; esta se ha hallado en niveles elevados en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas(41). Además, en lupus neuropsiquiátrico, los niveles de IL6 en líquido cefalorraquídeo (LCR) estuvieron asociados con anomalías vinculadas a disfunción cognitiva presentadas en resonancias cerebrales(42). Incluso se ha correlacionado los niveles de IL 6 en LCR con los niveles de MMP9 en LCR, sugiriendo que una disrupción de la barrera hematoencefálica estaría involucrada en el desarrollo del compromiso neurocognitivo. La MMP9 liberada de granulocitos pre-estimulados, llevan a la degradación de la lámina basal y compromiso de la integridad de la BHE(41).

En cuanto a los aPL, su prevalencia en LES varía entre un 30 a 40%, se ha comprobado que pueden producir daño tanto con la formación de trombos(43, 44), como por mecanismos indirectos de daño neuronal(45, 46); cuando se investiga cada aPL individualmente, la prevalencia de ACL y aCL varían entre 11% a 30% y 17% -40%, respectivamente(47, 48). Para anti β 2GPI I la prevalencia varía entre 13 y 23% para IgG, y 6 a 29% para IgM(49, 50).

Siendo unos de los estudios más recientes y de mayor población sobre aPL, el de Taraborelli et al. realizado en 2016, Italia, en una población de 317 pacientes, 95% mujeres, con un hallazgo de aPL en 37%. La aCL tuvo una positividad del 19.1% para IgM y 12.6% para IgG; la anti β 2 GPI IgG tuvo una positividad del 16.8%, e IgM de 15.6%, y ACL tuvo una positividad del 6.3% (51). A su vez, el de Marchetti et al., en 2018, en Italia, con 178 pacientes, 87.6% fueron mujeres, tuvo una edad media de 41.1 años, se halló una positividad de aPL de 42.5%, y en forma específica aCL IgM fue positivo en 7.4%, e IgG en 21%, β GPI I IgM fue positivo en 6.8%, e IgG en 22.7%, finalmente ACL fue positivo en 23.3%(50).

En un estudio de Shoenfeld et al., en 2005, se inyectó a ratones con anticardiolipinas monoclonales humanas, y se les realizaron evaluaciones cognitivas, se encontró peor coordinación, alteración de reflejos, y pobre atención, lo que reflejó un compromiso de tronco y corteza cerebral. Esta asociación, se dilucidó secundaria a una interferencia en la hemostasia que lleva a la oclusión de pequeños vasos o la unión directa de autoanticuerpos a neuronas del sistema dopaminérgico, Estos resultados apoyan la hipótesis de que los aPL que acceden al sistema nervioso central pueden desempeñar un papel directo en la patogénesis (45).

Así, los estudios experimentales han demostrado que aPL puede unirse al endotelio vascular cerebral, vainas de mielina, membranas plaquetarias y neuronales y, en consecuencia, pueden alterar la estructura y función neuronales directa o indirectamente. Estos hallazgos pueden ser relevantes, ya que manifestaciones neurológicas, como disfunción cognitiva, no podrían explicarse únicamente como consecuencia de daño vascular(52).

Ruiz-Irastorza et al., en 2004, llevó a cabo un estudio tipo cohorte, con 202 pacientes con LES, realizando el primer análisis de daño enfocado a aPL. Observaron que los pacientes con LES y aPL con manifestaciones trombóticas tuvieron un daño más severo a nivel orgánico y una menor supervivencia acumulada a 15 años de seguimiento en comparación con otros(53).

Por otro lado, Taraborelli et al., realizó un estudio de seguimiento de 15 años, en 262 pacientes con LES, obtuvo un tercio de pacientes con un perfil clínicamente significativo para aPL, con anticoagulante lúpico positivo, anticardiolipina IgG / M >40MPL y anti- β 2 GPI I > percentil 99 en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia. Este perfil se halló asociado a mayor daño acumulado en el seguimiento de 15 años, constituyendo un predictor de daño orgánico(54). Siendo la disfunción cognitiva una manifestación neuropsiquiátrica prevalente en LES, varios estudios han evaluado su relevancia en relación a calidad de vida, pronóstico funcional y empleo(55, 56). En 2017, Dorman et al. hallaron una asociación de puntajes altos de SDI y SLEDAI -2K con disfunción cognitiva(14).

En tanto, Tam et al., en 2008, también hallaron que el compromiso en algún área

cognitiva interfiere con la adherencia al tratamiento y se vincula con el desarrollo de ansiedad y depresión(10).

Se puede sugerir que el uso de un tratamiento inmunosupresor también podría modificar los títulos de aPL y reducir sus posibles riesgos. El uso de otras drogas, como las estatinas y ASA también podría haber tenido un efecto protector contra aPL, tanto al interferir con su mecanismo de acción (57) como previniendo futuros eventos trombóticos(58, 59). Por otro lado, no se debe dejar de lado el uso de corticoides, en términos de tiempo y dosis, que ha sido vinculado con disfunción cognitiva y daño(60, 61).

A pesar de tener implicancias significativas, no hay muchos estudios sobre disfunción cognitiva en comparación con otras manifestaciones, quizás por lo complejo y variable de su identificación o quizás porque no se ha tomado en cuenta plenamente su importancia en la calidad de vida, cumplimiento terapéutico y estatus laboral de los pacientes(8, 11, 62). Una de las formas de prevenir su aparición, o evitar su progresión es la identificación temprana de los factores asociados a su presentación. Como se ha descrito, aunque los mecanismos patogénicos de su desarrollo aún no han sido completamente dilucidados, se ha encontrado evidencia de la participación de los aPL en su presentación(13, 20, 25).

2.3 Definición de términos básicos

Anticuerpos: Son inmunoglobulinas (proteínas globulares) que se forman frente a la exposición de un antígeno, cuyo objetivo es ligar moléculas extrañas o no propias(63).

Antiribosomal P: Son anticuerpos anti-ribosómicos de la proteína P reconocen tres proteínas ribosómicas específicas localizadas en la subunidad del ribosoma grande(64).

Epítopo: También llamado determinante antigénico, es la parte de un antígeno que es reconocido por el sistema inmune, específicamente por los anticuerpos(65).

Figura compleja del Rey: Es un test psicológico que evalúa la organización perceptual y la memoria visual en individuos, mediante la reproducción de la figura de memoria tras un período de interferencia, para valorar la capacidad de organización y planificación de estrategias en la resolución de problemas y la capacidad visoconstructiva(66).

Granulocito: Son leucocitos que contienen gránulos, caracterizados por un núcleo lobulado(65).

Inmunosupresor: Son fármacos que inhiben la función del sistema inmune(67).

Isotipo: Son ligeras variaciones fenotípicas dentro de la familia de genes de inmunoglobulina que codifican para cadenas pesadas y cadenas ligeras de inmunoglobulinas(68).

MMP: Son endopeptidasas dependientes de zinc. Intervienen en los procesos fisiológicos de organogénesis, cicatrización y también en inflamación, autoinmunidad y carcinogénesis(69).

NMDA: Es el N metil D aspartato, un agonista selectivo que se une a un tipo de receptores de glutamato, que conduce a la apertura de un canal iónico no selectivo para toda clase de cationes(70).

Netosis: Tipo de muerte celular ocasionada por trampas extracelulares de neutrófilos(71).

Prueba de Stroop: Es un instrumento neuropsicológico que se utiliza en la detección de alteraciones en la atención y la capacidad de control de interferencias e inhibición de respuestas automáticas, éstas últimas partes de las funciones ejecutivas(72).

2.4 Formulación de hipótesis

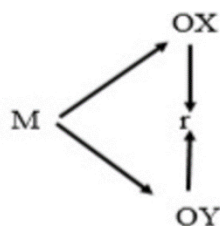
Hi: Existe asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos con disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017.

Ho: No existe asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

- **Según el enfoque:** Cuantitativo
- **Según la intervención del investigador:** Observacional.
- **Según el alcance:** Analítico.
- **Según el número de mediciones de la o las variables de estudio:** Transversal.
- **Según el momento de la recolección de datos:** Retrospectivo
- **Según el diseño específico:** No experimental – correlacional



M: muestra

OX: Anticuerpos antifosfolipídicos

OY: Disfunción cognitiva en pacientes con LES

r: Relación

3.2 Diseño muestral

Población universo

La población del estudio estuvo constituida por pacientes peruanos que cumplieron con los criterios de clasificación para LES.

Población de estudio

La población de estudio fueron los pacientes con LES, atendidos en el servicio de Reumatología, en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 2015 a 2017.

Criterios de elegibilidad

- **Criterios de inclusión:** Para el presente estudio se consideraron pacientes mayores de 18 años; atendidos por consultorio externo; que cumplieran con al menos cuatro criterios de clasificación de CAR para LES de 1987; con diagnóstico de LES con un tiempo de seguimiento menor de 10 años, con resultados de aPL completos.
- **Criterios de exclusión:** Se consideraron pacientes gestantes, con síndromes de sobre posición, excepto síndrome Sjögren secundario, con diagnóstico conocido de enfermedad psiquiátrica, test de Beck mayor o igual a 10, retardo mental, parálisis cerebral, u otras enfermedades neurodegenerativas, con antecedentes conocidos de abuso de sustancias, con antecedente de traumatismo encéfalo craneano moderado/grave reciente; y con déficit visual, auditivo y/o motor que les impida participar en el estudio.

Tamaño de la muestra

Debido a que el tamaño de la población fue relativamente pequeño, la muestra incluyó a toda la población de estudio que cumplía con los criterios de selección, es decir, se evaluaron historias clínicas de 95 pacientes con LES, atendidos en consultorio externo del servicio de Reumatología, en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 2015 a 2017.

Muestreo o selección de la muestra

El muestreo fue de tipo no probabilístico por conveniencia, debido a que se emplearon criterios de inclusión y exclusión a la población del estudio y a que se consideró el total de personas que cumplían con dichos criterios.

3.3 Técnicas de recolección de datos

Inicialmente se solicitó permiso al director del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen para ejecutar el estudio durante un periodo de 1 semana de la presente tesis. Luego, se solicitó el acceso a las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de LES participantes del programa de lupus que fueron atendidos durante el periodo 2015 a 2017 y se realizó una revisión completa de la base de datos, verificando la ejecución del examen de aPL.

Para la recolección de la información la investigadora, empleó la técnica del análisis documental y el instrumento fue una ficha de recolección de datos disponible en el ANEXO 1, el cual consiste en 7 secciones divididas en: criterios de elegibilidad, datos epidemiológicos, uso de medicamentos, puntaje SLEDAI – 2K, puntaje SDI, puntaje test de Neuropsi y laboratorio. Para su llenado correspondiente se verificaron los datos del paciente y las fichas de evaluación neuropsicológica adjuntas a las historias de los pacientes. En el llenado de las fichas de recolección de datos se consideró datos epidemiológicos como: edad, sexo, raza, tiempo de diagnóstico y el puntaje de Test de Neuropsi, así como los resultados de: anticuerpos antifosfolipídicos, test de SLEDAI - 2K y test SDI. Finalmente, la información colectada fue tabulada en una hoja de Excel para el posterior análisis de la información en el paquete estadístico SPSS v.26. Respecto al análisis de los puntajes del Test de Neuropsi se consideró la siguiente clasificación:

Rangos del Test de Neuropsi				
0 - 7 años				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	91-60	59-45	44-30	29-14
31-50	94-68	67-54	53-41	40-28
51-65	90-59	58-44	43-28	27-13
66-85	75-48	47-34	33-20	19-06
8 - 13 años				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	104-73	72-58	57-42	41-27
31-50	104-81	80-69	68-58	57-46
51-65	97-77	76-67	66-57	56-47
66-85	89-61	60-46	45-32	31-18

14 - 16 años				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	113-102	101-97	96-86	85-75
31-50	117-106	105-101	100-90	89-79
51-65	110-98	97-91	90-79	78-67
66-85	90-80	79-72	71-56	55-39
17 o más años				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	114-103	102-98	97-87	86-77
31-50	112-102	101-97	96-88	87-78
51-65	101-93	92-88	87-80	79-72
66-85	91-78	77-72	71-59	58-40

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos en las fichas de recolección de datos fueron reescritos en formato virtual mediante el programa Excel 2019, en la cual se tabularon los datos, para posteriormente aplicarse criterios de exclusión de los datos obtenidos, donde se borró de manera sistemática cada historia que incumpliera cualquiera de los criterios propuestos. La nueva base de datos fue codificada para su análisis descriptivo empleándose números del 1 al 9, por ejemplo: Sexo femenino = 1; masculino = 2. Los datos fueron exportados al paquete estadístico SPSS v. 26, y todos los análisis se realizaron utilizando un $p < 0.05$ como significativo.

Inicialmente se calculó el porcentaje de pacientes con déficit cognitivo y con presencia de cada aPL como el ACL, la anti β 2 GPI I IgG e IgM, y la aCL IgG e IgM, también se calcularon intervalos de confianza del 95% para esos porcentajes. Las características fueron reportadas como número y porcentaje o como promedio y desviación estándar. Se evaluó la asociación entre la presencia de disfunción cognitiva y la presencia de aPL, mediante la realización de un test de chi cuadrado. Asimismo, se evaluó la asociación con la presencia de cada aPL (ACL, anti β 2 GPI I IgG e IgM, y la aCL IgG e IgM) mediante un test de chi cuadrado.

2.5 Aspectos éticos

El presente estudio consideró los principios éticos promulgados la Declaración de Helsinki para investigación médica, empleando todos los datos solo con fines académicos, sin comprometer directa o indirectamente a los pacientes. La información para el estudio fue recolectada con el permiso del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, asimismo se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres y del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. No requirió de consentimiento informado, ya que no se tuvo contacto directo con los pacientes. El presente estudio cumplió con el respectivo grado de originalidad, citando de forma oportuna la literatura revisada conforme a las normas Vancouver. Además de los aspectos éticos esenciales de autonomía e integridad, este estudio consideró todas las directivas legales, normativas y sociales vigentes, con lo que los resultados y conclusiones se elaboraron sin perjuicio o compromiso para los participantes o terceros involucrados, siendo de carácter confidencial.

IV. RESULTADOS:

En la Tabla 1 se observa que la población de 98.9% mujeres, con una media para la edad de 46.06 años, para tiempo de enfermedad de 9.03 años y para escolaridad de 13.06 años; el 84.2% estuvo en el Estrato II y III.

Tabla 1. Características de los pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

	F	%	\bar{x}	D.E.
EDAD				
18-30 años	10	10.5		
31-45 años	38	40.0		
46-60 años	35	36.8	46.06	± 12.20
61 años a más	12	12.6		
Total	95	100.0		
SEXO				
Femenino	94	98.9		
Masculino	1	1.1	-	-
Total	95	100.0		
RAZA				
Mestiza	95	100.0		
TIEMPO DE ENFERMEDAD				
Menos de 5 años	30	31.6		
5 a 10 años	34	35.8		
10 a 20 años	21	22.1	9.03	± 7.25
20 a 30 años	8	8.4		
Más de 30 años	2	2.1		
Total	95	100.0		
ESTRATOS DE GRAFFAR				
Estrato I	10	10.5		
Estrato II	40	42.1		
Estrato III	40	42.1	-	-
Estrato IV	5	5.3		
Total	95	100.0		
ESCOLARIDAD POR RANGOS				
0 - 7 años	7	7.4		
8 - 13 años	32	33.7		
14 - 16 años	52	54.7	13.06	± 3.05
17 o más años	4	4.2		
Total	95	100.0		

f: frecuencia, %: frecuencia porcentual, \bar{x} : media, D.E.: desviación estándar

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 2, se observa que la media del tiempo de uso de corticoides fue 8.71 años, de dosis promedio de corticoides 5.55 mg. El 58.9% usa inmunosupresores, el 33.7% estatinas, el 28,4% HCQ y el 28.4% ASA.

Tabla 2. Tiempo de uso de corticoides, inmunosupresores, estatinas ASA e HCQ en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

	f	%	\bar{x}	D.E.
TIEMPO DE USO DE CORTICOIDES				
Menos de 10 años	66	69.5		
10 a 20 años	19	20.0		
20 a 30 años	8	8.4	8.71	± 7.70
Más de 30 años	2	2.1		
Total	95	100.0		
DOSIS PROMEDIO CORTICOIDES				
No usa	11	11.6		
1 a 5 mg	60	63.2		
5,1 a 10 mg	18	18.9	5.55	± 3.91
Más de 10 mg	6	6.3		
Total	95	100.0		
USO DE INMUNOSUPRESORES				
No uso	18	18.9		
Uso pasado	21	22.1		
Uso actual	56	58.9	-	-
Total	95	100.0		
USO DE ESTATINAS				
No uso	52	54.7		
Uso pasado	11	11.6		
Uso actual	32	33.7	-	-
Total	95	100.0		
USO DE ASA				
No uso	53	55.8		
Uso pasado	15	15.8		
Uso actual	27	28.4		
Total	95	100.0		
USO DE HCQ				
No uso	5	5.3		
Uso pasado	11	11.6		
Uso actual	79	83.2		
Total	95	100.0		

f: frecuencia, %: frecuencia porcentual, \bar{x} : media, D.E.: desviación estándar

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 3, se observa que para la actividad lúpica según la escala de SLEDAI-2K el 51.6% de pacientes se encontraba en remisión o inactividad de la enfermedad, mientras que para el daño lúpico según la escala SDI el 34.7% de pacientes se encontraba sin presencia de daño lúpico.

Tabla 3. Actividad lúpica y daño lúpico en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

	f	%	\bar{x}	D.E.
ACTIVIDAD LÚPICA				
Inactividad	49	51.6		
Actividad leve	33	34.7		
Actividad moderada	12	12.6	2.00	
Actividad severa	1	1.1		± 2.60
Actividad muy severa	0	0.0		
Total	95	100.0		
DAÑO LÚPICO				
Sin presencia de daño	33	34.7		
1	24	25.3		
2	15	15.8		
3	12	12.6	1.49	
4	5	5.3		± 1.57
5	5	5.3		
7	1	1.1		
Total	95	100.0		

f: frecuencia, %: frecuencia porcentual, \bar{x} : media, D.E.: desviación estándar

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

Dentro de nuestra población un 34% de pacientes fueron positivos a algún aPL. En la Tabla 4, se observa que la anticardiolipina IgG tuvo una positividad en el 12.6%, la anticardiolipina IgM tuvo positividad en el 19.1%, la anti β 2glicoproteína IgG tuvo positividad en el 16.8%, la anti β 2glicoproteína IgM tuvo positividad en el 16.0% y el anticoagulante lúpico tuvo una positividad en el 6.3%.

Tabla 4. Prevalencia global y específica de aPL en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

aPL	F	%
ANTIFOSFOLIPIDOS		
Ningún aPL positivo	62	66.0
1 aPL positivo	16	16.8
2 aPL positivos	5	5.3
3 aPL positivos	7	7.4
4 aPL positivos	5	5.3
Total	95	100.0
ANTICARDIOLIPINA IgG		
Negativo a anticardiolipina IgG	83	87.4
Positivo a anticardiolipina IgG	12	12.6
Total	95	100.0
ANTICARDIOLIPINA IgM		
Negativo a anticardiolipina IgM	77	80.9
Positivo a anticardiolipina IgM	18	19.1
Total	95	100.0
ANTIβ2GLICOPROTEINA IgG		
Negativo a anti β 2glicoproteína IgG	79	83.2
Positivo a anti β 2glicoproteína IgG	16	16.8
Total	95	100.0
ANTIβ2GLICOPROTEINA IgM		
Negativo a anti β 2glicoproteína IgM	80	84.0
Positivo a anti β 2glicoproteína IgM	15	16.0
Total	95	100.0
ANTICOAGULANTE LÚPICO		
Negativo a anticoagulante lúpico	89	93.7
Positivo a anticoagulante lúpico	6	6.3
Total	95	100.0

f: frecuencia, %: frecuencia porcentual

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 5, se observa los resultados descriptivos de disfunción cognitiva del Test de Neuropsi según edad y escolaridad, la población con un nivel de escolaridad de 17 o más años presentó los puntajes más altos, en tanto el grupo de edad con puntajes más elevados fue el de 16 a 30 años.

Tabla 5. Puntajes de disfunción cognitiva según edad y escolaridad en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

Disfunción cognitiva				
Edad	Escolaridad	F	\bar{x}	D.E.
16 – 30	8 - 13 años	2	97.50	± 11.08
	14 - 16 años	7	100.64	± 11.05
	17 o más años	1	107.00	-
	Total	10	100.65	± 10.61
31 – 45	8 - 13 años	15	88.23	± 11.61
	14 - 16 años	21	98.57	± 10.49
	17 o más años	3	98.17	± 6.11
	Total	39	94.46	± 11.64
46 – 60	0 - 7 años	2	80.00	± 4.95
	8 - 13 años	15	89.32	± 18.23
	14 - 16 años	18	87.28	± 14.48
	Total	35	87.69	± 15.64
61 – 75	0 - 7 años	4	60.25	± 11.65
	8 - 13 años	1	44.00	-
	14 - 16 años	6	81.58	± 12.51
	Total	11	70.41	± 17.46

f: frecuencia, \bar{x} : media, D.E.: desviación estándar

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 6, se observan los resultados de los niveles de disfunción cognitiva según la evaluación del Test de Neuropsi, donde el 63.3% presentó disfunción cognitiva, mientras que hasta el 29.5% fue clasificado como disfunción cognitiva severa.

Tabla 6. Niveles de disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

NIVELES	f	%	\bar{x}	D.E.
Normal	34	35.8		
Leve	5	5.3		
Moderado	28	29.5	89.46	± 16.00
Severo	28	29.5		
Total	95	100.0		

f: frecuencia, %: frecuencia porcentual, \bar{x} : media, D.E.: desviación estándar

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 7 se observan los resultados de la prueba de Chi cuadrado, entre la disfunción cognitiva con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (p valor = 0.007).

Tabla 7. Asociación de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) séricos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

		aPL		χ^2	p valor
		Ningún aPL positivo	Algún aPL positivo		
	Normal	28	6		
Disfunción cognitiva	Leve	5	0	12.23	0.007
	Moderado	16	12		
	Severo	13	15		
Total		62	33		

χ^2 : Valor de Chi cuadrado, **p valor**: Valor de significancia (p < 0.05)

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 8 se observan los resultados de la prueba de Chi cuadrado, entre la disfunción cognitiva con la presencia de anticardiolipina IgG (p valor = 0.829).

Tabla 8. Asociación de anticardiolipina IgG séricos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

		Anticardiolipina IgG		χ^2	p valor
		Negativo	Positivo		
Disfunción cognitiva	Normal	30	4	0.885	0.829
	Leve	5	0		
	Moderado	24	4		
	Severo	24	4		
Total		83	12		

χ^2 : Valor de Chi cuadrado, **p valor**: Valor de significancia (p < 0.05)

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 9 se observan los resultados de la prueba de Chi cuadrado, entre la disfunción cognitiva con la presencia de anticardiolipina IgM (p valor = 0.002).

Tabla 9. Asociación de anticardiolipina IgM séricos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

		Anticardiolipina IgM		χ^2	p valor
		Negativo	Positivo		
Disfunción cognitiva	Normal	33	1	14.495	0.002
	Leve	5	0		
	Moderado	22	6		
	Severo	17	11		
Total		77	18		

χ^2 : Valor de Chi cuadrado, **p valor**: Valor de significancia (p < 0.05)

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 10 se observan los resultados de la prueba de Chi cuadrado, entre la disfunción cognitiva con la presencia de antiβ2glicoproteína IgG (p valor = 0.228).

Tabla 10. Asociación de antiβ2glicoproteína IgG séricos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

		Antiβ2glicoproteína IgG		χ^2	p valor
		Negativo	Positivo		
	Normal	31	3		
Disfunción cognitiva	Leve	5	0		
	Moderado	21	7	4.325	0.228
	Severo	22	6		
Total		79	16		

χ^2 : Valor de Chi cuadrado, **p valor**: Valor de significancia (p < 0.05)

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 11 se observan los resultados de la prueba de Chi cuadrado, entre la disfunción cognitiva con la presencia de antiβ2glicoproteína IgM (p valor = 0.129).

Tabla 11. Asociación de antiβ2glicoproteína IgM séricos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

		Antiβ2glicoproteína IgM		χ^2	p valor
		Negativo	Positivo		
	Normal	31	3		
Disfunción cognitiva	Leve	5	0		
	Moderado	24	4	5.666	0.129
	Severo	20	8		
	Total	80	15		

χ^2 : Valor de Chi cuadrado, **p valor**: Valor de significancia (p < 0.05)

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 12 se observan los resultados de la prueba de Chi cuadrado, entre la disfunción cognitiva con la presencia de anticoagulante lúpico (p valor = 0.216).

Tabla 12. Asociación de anticoagulante lúpico séricos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

		Anticoagulante lúpico		χ^2	p valor
		Negativo	Positivo		
Disfunción cognitiva	Normal	34	0	4.460	0.216
	Leve	5	0		
	Moderado	25	3		
	Severo	25	3		
Total		89	6		

χ^2 : Valor de Chi cuadrado, **p valor**: Valor de significancia (p < 0.05)

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

En la Tabla 13 se observan los resultados de la prueba de Chi cuadrado, entre la disfunción cognitiva con el número de aPL positivos (p valor = 0.523).

Tabla 13. Asociación del número de anticuerpos antifosfolípidos séricos positivos con la disfunción cognitiva en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2015-2017

		Antifosfolípido				χ^2	p valor
		Un positivo	Dos positivos	Tres positivos	Cuatro positivos		
	Normal	4	0	1	1	5.166	0.523
Disfunción	Leve	0	0	0	0		
cognitiva	Moderado	6	1	4	1		
	Severo	6	4	2	3		
	Total	16	5	7	5		

χ^2 : Valor de Chi cuadrado, **p valor**: Valor de significancia (p < 0.05)

Fuente: Ficha de datos de pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

V. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con la disfunción cognitiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Según los resultados de la Tabla 1, la población evaluada fue mestiza, predominantemente femenina en el 98.9%, con una edad de 31 a 45 años en el 40.0%, con un tiempo de enfermedad medio de 8.71, el Estrato III y IV fueron predominantes con 42.1% cada uno, es decir, la población pertenecía al estrato socioeconómico medio bajo y obrero, además se obtuvo una escolaridad de 14 - 16 años en el 54.7%.

Estos hallazgos también se observan en los estudios de Ceccarelli, Coin y Kanapathy, con edades medias entre los 33 a 45 años, con escolaridad entre 10 a 16 años y con una predominancia femenina, siendo en todos mayor al 70%(7, 24, 27). Estos resultados demuestran la conocida mayor frecuencia de LES en mujeres jóvenes(1).

Según la Tabla 2, el tiempo de uso de corticoides fue de menos de 10 años en el 69.5%, lo cual guarda relación con la media del tiempo de enfermedad de los pacientes. La dosis promedio de corticoides fue de 1 a 5 mg en el 63.2%, lo cual guarda relación con el puntaje medio de SLEDAI de 2, correspondiendo a una enfermedad con actividad leve, por lo que no se requeriría el uso de mayores dosis de corticosteroides. Además, en los estudios de Fernandez et al., y Ceccarelli et al. se obtuvo dosis semejantes de corticosteroides(7, 16)

Esta tabla también muestra que 58.9% de pacientes usa actualmente inmunosupresores, el 33.7% usa estatinas, el 28.4% usa ASA, y el 83.2% usa hidroxiclороquina. El uso de inmunosupresores en casi las dos terceras partes de la población se encontraría relacionado con la actividad leve de enfermedad de nuestros pacientes, y se encuentran frecuencias semejantes en Calderon et al(17) con 59%, el uso de ASA es similar al encontrado en Ceccarelli et al. con 27.9%, el uso de HCQ también fue semejante al estudio de Calderon et al(17) con 81%. En el caso de estatinas, no ha sido incluida en los estudios presentados, sin embargo se plantea su papel protector frente a los aPL(57).

Según la Tabla 3, el test de SLEDAI-2K tuvo una media de 2.0 puntos donde el 51.6% se encontraba en remisión o inactividad de enfermedad, el test SDI tuvo una media de 1.49 puntos donde el 34.7% se encontraba sin presencia de daño. Estos resultados son semejantes a los hallados en estudios previos, como Coin et al. con un SLEDAI-2K medio de 0.38 y un SDI medio de 1.0(24), mientras que el de Fernandez et al., encontró un 75.5% de su población en remisión(16). En el caso de Ceccarelli et al. se obtuvo un SLEDAI-2K medio de 2.9, y un SDI medio de 1.6(7).

El puntaje medio en remisión de SLEDAI-2K, así como el escaso o nulo daño orgánico se podría deber al tiempo de enfermedad prolongado de nuestra población, así como al uso significativo de inmunosupresores, corticoides e hidroxicloroquina.

Según la Tabla 4, un 34% presenta algún aPL positivo, esto coincide con Taborelli et al., con un hallazgo de aPL en 37%. En forma específica, la aCL tuvo una positividad del 19.1% para IgM y 12.6% para IgG; la anti β 2 GPI IgG tuvo una positividad del 16.8%, e IgM de 15.6%, y ACL tuvo una positividad del 6.3%. Estos resultados, guardan mayor similitud con Kanapathy et al.(27) con un aCL IgG de 10%, y un ACL de 6.5%. En el caso de aCL IgM la prevalencia hallada es mayor a la hallada en dicho estudio (6.5%), sin embargo, se encuentra dentro del rango estimado en la mayoría de estudios(13, 47, 48). Anti β 2 GPI I, no fue evaluada por Kanapathy et al., pero también se halla dentro del rango prevalente(49, 50). La mayor similitud con este estudio, se podría deber a la raza mestiza de los pacientes, ya que como se ha investigado, la variación genética entre las distintas razas lleva a una expresión distinta de anticuerpos(1).

Según la Tabla 5, sobre la disfunción cognitiva en pacientes con LES, existían puntajes más altos en la población con menor edad y mayor nivel de instrucción, mientras que a mayor edad y menor nivel de instrucción se encontraron puntajes más bajos.

Los resultados se justificarían con lo mencionado por Ostrosky et al., que explica que el test de Neuropsi, permite evaluar el daño cognitivo, brindando una asociación directa entre la edad, el nivel de instrucción y la disfunción cognitiva,

con lo que en niveles normales, las personas más jóvenes y con mejor nivel de instrucción deberían mostrar mayores puntajes por la poca probabilidad de que su salud se halle deteriorada en comparación de una persona adulta a adulta mayor que puede mostrar puntajes cada vez más bajos(30).

Según la Tabla 6, el 64.3% de pacientes presentó algún grado de disfunción cognitiva, encontrándose dentro del rango de la mayoría de estudios(32), encontrándose más cercano al estudio latinoamericano de D'Amico, con una prevalencia de disfunción cognitiva de 65%, seguida de Fernandez et al, en el cual se halla un 51% de déficit cognitivo, sin embargo a diferencia de éste, el déficit predominante fue leve (38%), mientras que en nuestra estudio fue el moderado y severo (29,5% cada uno). Esto podría explicarse al tener un tiempo de enfermedad más largo, y tener una población de mayor edad que el de Fernandez et al(16).

Según la tabla 7, a nivel global se observa que la disfunción cognitiva se asocia con la existencia de aPL sérico (p valor = 0.007). Estos resultados coincidirían con las conclusiones de Bucci et al., donde la presencia de cualquiera de los anticuerpos fosfolípidos parecía estar asociada con una peor función cognitiva(13). A su vez los resultados coinciden con los de Gerosa et al., que explican que el aPL se correlaciona con una menor puntuación en habilidades lingüística y atención(25). Por su parte, Nantes et al. halla una asociación entre disfunción cognitiva definida por el test de aprendizaje verbal de Hopkins, con la presencia de aPL(26). Finalmente, Coin et halló aproximadamente un doble de frecuencia de disfunción cognitiva en pacientes lúpicos con aPL comparado con pacientes sin aPL y hasta el triple comparado con controles sanos(24).

Mientras tanto en la Tabla 8, se observa que la disfunción cognitiva no se asocia con la existencia de anticardiolipina IgG sérica (p valor = 0.829), considerado por un valor de significancia mucho mayor al estimado para la prueba.

En la Tabla 10 se observa que la disfunción cognitiva no se asocia significativamente con la existencia de anti β 2glicoproteína IgG sérica (p valor = 0.228). La Tabla 11, muestra que la anti β 2glicoproteína IgM sérico no se asocia con la disfunción cognitiva (p valor = 0.129) y la Tabla 12 demuestra que el

anticoagulante lúpico sérico no se asocia significativamente con la disfunción cognitiva en pacientes con LES (p valor = 0.216). Finalmente, en la Tabla 13 se demuestra que el número de aPL séricos no se asocian con la disfunción cognitiva en pacientes con LES (p valor = 0.107).

Estos resultados indicarían que la anticardiolipina IgG, anti β 2glicoproteínas y el anticoagulante lúpico, mostraron cierta variabilidad respecto a la asociación específica de anticuerpos antifosfolipídicos con la disfunción cognitiva, siendo de este modo indicadores poco confiables, cuyo análisis requiere ser considerado en investigaciones posteriores.

Sin embargo, la Tabla 9 indica que la disfunción cognitiva se asocia con la existencia de la anticardiolipina IgM sérica (p valor = 0.004). Esta asociación ya ha sido previamente hallada por Ceccarelli et al., en forma más específica con un empeoramiento de la función visuoespacial (p=0.04); y por Kanapathy et al. que encuentra una asociación entre disfunción cognitiva evaluada por MoCA con la presencia de aCL IgM (p=0.01). Finalmente, en la revisión sistémica de Bucci, se sugiere que la presencia de cualquier tipo de aCL parece estar asociada con una peor función cognitiva.

En general, se identifica que la asociación entre disfunción cognitiva con la presencia de aPL puede ser variable, y se tienen pocos estudios de dichas variables a nivel global y Latinoamericano, por lo que se requieren más análisis, que trabajen con poblaciones mayores para establecer si los resultados hallados en la investigación reflejan resultados generales para pacientes con LES.

VI. CONCLUSIONES

La población fue mestiza, predominantemente mujeres de edad media, con un tiempo de enfermedad medio de 9 años, una escolaridad media de 13 años y pertenecientes a los estratos medio bajo y obrero.

En relación al uso de fármacos, los pacientes tuvieron una media de tiempo de uso de corticoides de 8.71 años, y de dosis promedio de 5.5mg. La mayoría usaba o había usado inmunosupresores e HCQ. Además, cerca de la tercera parte de los pacientes estaba tomando estatinas y ASA.

Respecto a la evaluación de actividad de enfermedad, los pacientes tuvieron un puntaje medio de SLEDAI-2K de 2.0, y de SDI de 1.49, es decir, se encontraban en remisión o actividad leve y con escaso o nulo daño.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tuvieron algún aPL positivo. Dentro de ellos el que obtuvo más positividad fue anticardiolipina IgM, seguido de anti β 2glicoproteína IgG. El de menor positividad fue anticoagulante lúpico.

Los puntajes de disfunción cognitiva fueron más altos en pacientes con mayor nivel de escolaridad o instrucción y con menores edades, siendo el grupo de edad de 16 a 30 años el que tuvo los más altos valores.

La calificación final según el test de Neuropsi halló algún grado de disfunción cognitiva en más de la mitad de los pacientes.

La disfunción cognitiva se asoció con la existencia de anticuerpos antifosfolípidos y en específico con anticardiolipina IgM, en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2015 a 2017.

El número de aPL positivos no se asoció con disfunción cognitiva en pacientes con LES de Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2015 a 2017.

VII. RECOMENDACIONES

A nivel académico se sugiere evaluar la influencia del estrato de Graffar sobre la disfunción cognitiva, tomando en cuenta centros en regiones vulnerables del país.

A nivel académico, se recomienda determinar la influencia del promedio de dosis de corticoides y el tiempo de uso de los mismos, sobre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos séricos en pacientes con LES.

A nivel académico, se recomienda valorar la prevalencia de la disfunción cognitiva y la existencia de aPL, séricos en poblaciones más grandes.

Se recomienda evaluar las diferencias intergrupales de los puntajes de disfunción cognitiva según edad y escolaridad de los pacientes.

A nivel académico, se recomienda evaluar la asociación de disfunción cognitiva con la presencia de aPL séricos en poblaciones más grandes y estudios prospectivos.

A nivel hospitalario, se sugiere aplicar en forma periódica, test de evaluación cognitiva a los pacientes con LES, para la identificación temprana de disfunción cognitiva.

A nivel hospitalario, realizar un seguimiento continuo de los pacientes con disfunción cognitiva para brindar soporte médico temprano.

A nivel hospitalario, se recomienda realizar exámenes periódicos de anticardiolipina IgG, anticardiolipina IgM, anti β 2glicoproteína IgG, anti β 2glicoproteína IgM y anticoagulante lúpico en los pacientes con LES.

A nivel hospitalario, realizar evaluaciones periódicas sobre la progresión de la disfunción cognitiva en pacientes con LES.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Duarte-García A, Hocaoglu M, Valenzuela-Almada M, Osei-Onomah S-A, Dabit JY, et al. Rising incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a population-based study over four decades. 2022. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81:1260-1266
2. Jesus D, Rodrigues M, Matos A, Henriques C, Pereira da Silva J, et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36-month prospective cohort study of 334 patients. *Lupus* 2019;28(5):607-12.
3. Ghazali WSW, Daud SMM, Mohammad N, Wong KKJM. Slicc damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42): e12787.
4. de Amorim JC, Frittoli RB, Pereira D, Postal M, Dertkigil SSJ, et al. Epidemiology, characterization, and diagnosis of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(4):407-416
5. Hanly JG, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, et al. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1449-1459.
6. Yue R, Gurung I, Long XX, Xian JY, Peng XB. Prevalence, involved domains, and predictor of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(13):1743-51.
7. Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, et al. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS One.* 2018;13(5): e0196103.
8. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, Sturfelt G. Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology (Oxford, England).* 2002;41(11):1308-12.

9. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Cognition and mood in systemic lupus erythematosus. Evaluation and pathogenesis. *AnnNYAcadSci.* 1997; 823:44-59.
10. Tam L-S, Wong A, Mok VC, Zhu Y-E, Kwok L-W, et al. The relationship between neuropsychiatric, clinical, and laboratory variables and quality of life of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. 2008;35(6):1038-45.
11. Utset TO, Fink J, Doninger NA. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(3):531-8.
12. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2005;64(2):297-303.
13. Bucci T, Menichelli D, Pignatelli P, Triggiani M, Violi F, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to risk of dementia: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2019;69(2):561-76.
14. Dorman G, Micelli M, Cosentino V, Ottone L, Nunez MR, et al. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus in relation to disease activity and damage. *Medicina (B Aires).* 2017;77(4):257-60.
15. D'Amico M, Romero J, Rodriguez G, Zazetti F, Barreira J, et al. Estudio multicéntrico de deterioro cognitivo en lupus eritematoso sistémico: ECLES. *Rev Arg Reumatol.* 2015;26(2):28-32.
16. Fernandez H, Cevallos A, Jimbo Sotomayor R, Naranjo-Saltos F, Mera Orces D, et al. Mental disorders in systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1689-95.
17. Calderón J, Flores P, Babul M, Aguirre J, Slachevsky A, et al. Systemic lupus erythematosus impairs memory cognitive tests not affected by depression. *Lupus.* 2014;23(10):1042-53.

18. Massardo L, Bravo-Zehnder M, Calderon J, Flores P, Padilla O, Aguirre JM, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-ribosomal-P autoantibodies contribute to cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(6):558-68.
19. Sevim E, Zisa D, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, Tektonidou MG, et al. Characteristics of Antiphospholipid Antibody Positive Patients in AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 74(2): 324-35.
20. Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, Andrade D, Nascimento I, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid antibody–positive patients: results from the antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international clinical database and repository. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(1):134-41.
21. González LA, Toloza SM, Alarcón GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin*. 2014;40(3):433-54.
22. Burgos PI, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Peripheral vascular damage in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a large multi-ethnic US cohort (LXIX). *Lupus*. 2009;18(14):1303-8.
23. Alarcon G, Friedman A, Straaton K, Moulds J, Lisse J, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus*. 1999;8(3):197-209.
24. Coin M, Vilar-Lopez R, Peralta-Ramírez I, Hidalgo-Ruzzante N, Callejas-Rubio J, et al. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(8):875-9.
25. Gerosa M, Poletti B, Pregnotato F, Castellino G, Lafronza A, et al. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Frontiers in immunology*. 2016; 7:5.

26. Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K, Touma ZJ. Performance of screening tests for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1583-9.
27. Kanapathy A, Nik Jaafar N, Shaharir S, Chan L, Rozita M, Ch'ng SJL. 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.
28. Hanly JG, Omisade A, Su L, Farewell V, Fisk JD. Assessment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological tests. *Arthritis Rheumatol*. 2010;62(5):1478-86.
29. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheumatol* .1999;42(4):599-608.
30. Ostrosky-Solís F, Gutiérrez AL, Pérez ME. Cultura, escolaridad y edad en la valoración neuropsicológica. *Rev Mex de Psicol*. 2010;27(2):285-91.
31. Ostrosky-Solís F, Esther Gómez-Pérez M, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda DJAN. Neuropsi attention and memory: A neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. 2007;14(3):156-70.
32. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *J Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(3):137-52.
33. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, editors. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2011: Elsevier.
34. Gono T, Takarada T, Fukumori R, Kawaguchi Y, Kaneko H, Hanaoka M, et al. NR2-reactive antibody decreases cell viability through augmentation of Ca²⁺ influx in systemic lupus erythematosus. *J Arthritis*. 2011;63(12):3952-9.

35. Diamond B, Volpe BT. A model for lupus brain disease. *Immunological reviews*. 2012;248(1):56-67.
36. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Zelko F, Beebe DW, Foell D, et al. Blood-based candidate biomarkers of the presence of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in children. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1).
37. Yoshio T, Okamoto H, Hirohata S, Minota S. IgG anti-NR2 glutamate receptor autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus activate endothelial cells. *Arthritis Rheumatol*. 2013;65(2):457-63.
38. Kivity S, Katzav A, Arango MT, Landau-Rabi M, Zafrir Y, Agmon-Levin N, et al. 16/6-idiotype expressing antibodies induce brain inflammation and cognitive impairment in mice: the mosaic of central nervous system involvement in lupus. *J BMC medicine*. 2013;11(1):1-9.
39. Tay SH, Mak A. Anti-NR2A/B Antibodies and Other Major Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):10281-300.
40. Bravo-Zehnder M, Toledo EM, Segovia-Miranda F, Serrano FG, Benito MJ, Metz C, et al. Anti-ribosomal P protein autoantibodies from patients with neuropsychiatric lupus impair memory in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):204-14.
41. Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and cognitive dysfunction: the MRL-lpr mouse strain as a model. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):963-73.
42. Arinuma Y, Kikuchi H, Wada T, Nagai T, Tanaka S, et al. Brain MRI in patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. 2014;1(1).
43. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *The Lancet*. 1999; 353:1348-53.

44. Caronti B, Pittoni V, Palladini G, Valesini G. Anti- β 2-glycoprotein I antibodies bind to central nervous system. *J Autoimmun.* 1998;156(2):211-9.
45. Shoenfeld Y, Nahum A, Korczyn A, Dano M, Rabinowitz R, et al. Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intrathecal passive transfer. *J Lupus.* 2003;12(6):436-42.
46. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Seminars in thrombosis and hemostasis. Semin Thromb Hemost.* 2008;34(03):236-50.
47. Borowoy AM, Pope JE, Silverman E, Fortin PR, Pineau C, et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum;* 2012; 42(2):179-85.
48. Gustafsson JT, Gunnarsson I, Källberg H, Pettersson S, Zickert A, et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1537-43.
49. Mehrani T, Petri MJTJor. Association of IgA anti- β 2 glycoprotein i with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011;38(1):64-8.
50. Marchetti T, Ribi C, Perneger T, Trendelenburg M, Huynh-Do U, et al. Prevalence, persistence and clinical correlations of classic and novel antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1350-7.
51. Taraborelli M, Lazzaroni M, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, et al. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* 2016;68(3):137-43
52. Appenzeller S, Lapa AT, Guirau CR, de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Cognitive impairment in antiphospholipid syndrome: evidence from animal models. *J Clinical rheumatology.* 2012;31(3):403-6.

53. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre CJ. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 2004;164(1):77-82.
54. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni M, Martinazzi N, Zhang W, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(12):1365-8.
55. Butt BA, Farman S, Khan SE, Saeed MA, Ahmad NM. Cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2017;33(1):59-64.
56. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 1999;42(4):728-34.
57. Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, et al. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2018;27(2):225-34.
58. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus*. 2008;17(1):11-5.
59. Abheiden CN, Blomjous BS, Kroese SJ, Bultink IE, Fritsch-Stork RD, et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin use in relation to pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a cohort study. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(1):8-15.
60. Elizabeth GCR. Efectos de la administración crónica de prednisona sobre memoria, integridad neuronal y reactividad glial en ratas adultas [TESIS MAESTRIA]. MEXICO: Universidad de Guadalajara; 2003. 96 p.
61. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *J Arthritis*. 2000;43(8):1801-8.

62. Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestation incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(5):564-8.
63. Elgert KD. *Immunology: understanding the immune system*. 2^a ed. Estados Unidos: John Wiley & Sons; 2009. 275 p.
64. Gerli R, Caponi L. Anti-ribosomal P protein antibodies. *J Autoimmunity*. 2005;38(1):85-92.
65. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 10^a ed. Estados Unidos: Elsevier Health Sciences; 2014. 536 p.
66. Cortés JF, Galindo G, Villa M, Salvador J. La figura compleja de Rey: propiedades psicométricas. *J Salud mental*. 1996;19(3):42-8.
67. Shaw L, Kaplan B, Kaufman D. Toxic effects of immunosuppressive drugs: mechanisms and strategies for controlling them. *J Clinical chemistry*. 1996;42(8):1316-21.
68. Woof JM, Burton DR. Human antibody–Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(2):89-99.
69. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221-33.
70. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*. 2014; 63: S191.
71. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *Int J Cell Biol*. 2007;176(2):231-41.
72. Salgado-Pineda P, Vendrell P, Bargalló N, Falcón C, et al. Resonancia magnética funcional en la evaluación de la actividad del cíngulo anterior mediante el paradigma de Stroop. *Rev Neurol*. 2002;34(7):607-11.

Uso de aspirina	
Uso de estatinas	
Uso de hidroxiclороquina	
Uso de inmunosupresores	
4. ACTIVIDAD LÚPICA	
Puntaje SLEDAI	
5. DAÑO LUPICO	
Puntaje SDI	
6. DISFUNCION COGNITIVA	
Puntaje test Neuropsi	
7. PRUEBAS DE aPL	
Anticoagulante lúpico	
Anticardiolipina IgG	
Anticardiolipina IgM	
Antiβ2 glicoproteína I IgM	
Antiβ2 glicoproteína I IgG	