

Alteraciones cognoscitivas en pacientes con lupus eritematoso generalizado

Montes J,¹ Valencia-Flores M,^{1,2} Campos RM,² Castaño V,¹ Reséndiz M,¹ Santiago V,¹ Sumano J,¹ Ostrosky-Solis F,² García-Ramos G¹

RESUMEN

El diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso generalizado (LEG) suele ser un desafío para el médico dedicado al cuidado del paciente con LEG. Las manifestaciones neuropsiquiátricas incluyen un grupo diverso y heterogéneo cuya prevalencia se ha reportado con un amplio rango (14 y 75%). La reciente creación de una nomenclatura estandarizada, definición de casos y criterios de diagnóstico por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha dado resultados consistentes que ponen de manifiesto que el deterioro cognoscitivo es la manifestación neuropsiquiátrica más frecuente (80%) en el paciente con LEG. Las funciones cognoscitivas que se alteran con mayor porcentaje y persistencia son la memoria (principalmente evocación), fluidez verbal y atención. Asimismo, en menor porcentaje se ha informado de alteraciones en las funciones de memoria visuoespacial y habilidades psicomotoras.

La presencia de actividad de la enfermedad, estados afectivos alterados como la depresión y tratamiento farmacológico parecen no ser factores determinantes de las alteraciones cognoscitivas en pacientes con LEG. Futuras investigaciones deberán establecer los mecanismos fisiopatológicos involucrados y proporcionar conocimiento acerca del tratamiento de este tipo de afección.

Palabras clave: lupus eritematoso generalizado, memoria, fluidez verbal, atención, neuropsiquiatría.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 141-145

Cognitive disorders in patients with systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

The diagnosis and treatment of neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) is a challenge for physicians involved in the care of SLE patients. Neuropsychiatric manifestations includes a huge variety of clinical manifestations and the prevalence varied widely between 14% and 75%. The recent introduction of a standard nomenclature, case definitions, and diagnostic criteria of the neuropsychiatric manifestations of SLE by the American College of Rheumatology (ACR) has identified a high prevalence (89%) of cognitive impairment in SLE patients. The cognitive dysfunctions that appear with more consistency and in more percentage of patients are abnormalities in: memory (mainly evocation), verbal fluency and attention. Minor percentage of patients present impairment in visuospatial processing and psychomotor speed. Disease activity, emotional disturbances (depression), and medication use are factors known to have an influence on cognitive functioning, but it seems that these factors do not account for the cognitive dysfunction observed in SLE patients. Future research should determine the pathophysiologic mechanisms involved and the management of this type of dysfunctions.

Key words: lupus erythematosus, memory, verbal fluency, attention, neuropsychiatry.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 141-145

1. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

2. Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dra. Matilde Valencia Flores
Clínica de Trastornos del Dormir, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga # 15, Delegación Tlalpan México, D.F. C.P.14000
Tel.: 5573-1200, Ext.: 2176.

Correo electrónico: valflor@servidor.unam.mx

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria crónica, de manifestaciones clínicas y de laboratorio diversas, con un curso impredecible de periodos alternantes entre remisión y exacerbación de la enfermedad, la cual afecta a diversos órganos, aparatos y sistemas. Esta enfermedad se caracteriza por presentar diferentes anomalías del sistema inmunológico; particularmente en la producción de complejos antígeno-

anticuerpo, los cuales participan en el daño a tejidos.¹ La prevalencia reportada para la población general en EUA varía entre 14.6 y 50.8 casos por cada 100,000 habitantes,^{2,3} dependiendo de la metodología utilizada y de la composición étnica y grupo de edad de la población estudiada, fluctuando la proporción mujer/hombre de 2 a 8.³ Además de las diferencias en cuanto al género y edad, el LEG se presenta con mayor frecuencia y comorbilidad en los grupos étnicos de negros e hispanos. Se ha descrito un patrón bimodal en la mortandad asociada a LEG, con muerte temprana debida a actividad de la enfermedad o a infecciones, sobre todo por actividad a nivel del riñón y actividad a nivel del SNC, y una muerte tardía debida principalmente a causas vasculares.

Se ha informado que alteraciones a nivel del sistema nervioso ocurren en 50 a 90% de los pacientes con LEG, reflejando este amplio rango, variabilidad en los criterios de diagnóstico y diferencias en la selección de pacientes.⁴ El compromiso a nivel del SNC en el paciente con LEG, abarca un gran espectro de trastornos neurológicos y psiquiátricos dentro de los que se incluyen: infartos cerebrales, convulsiones, neuropatía periférica, corea, demencia, psicosis, ansiedad y depresión, así como anomalías cognitivas (alteraciones en la atención, memoria, y función visuoespacial). No obstante, solamente se contemplan dentro de los criterios de diagnóstico de LEG del Colegio Americano de Reumatología (ACR) a las convulsiones y a la psicosis como manifestaciones de LEG a nivel del SNC.⁵ Se sabe que aproximadamente la mitad de los pacientes con LEG presentan manifestaciones neurológicas en algún

momento durante el curso de la enfermedad, pero que son pocos los pacientes (3%) quienes debutan con afección al SNC.⁴

En 1999, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) conformó un comité ad hoc para determinar la nomenclatura y definiciones de los síndromes neuropsiquiátricos. El grupo de especialistas se constituyó en reconocimiento de que no existía un criterio universalmente aceptado para identificar y describir la multitud de manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG. De hecho, términos tales como "Cerebritis Lúpica" y "Lupus del SNC" fueron términos comunes que agrupaban diversos síndromes.

La nomenclatura de la ACR proveyó de la estructura para identificar y evaluar 19 síndromes neuropsiquiátricos en LEG, la misma incluyó el criterio diagnóstico con especial atención a las condiciones relevantes asociadas, así como a los criterios de exclusión. El comité también proporcionó recomendaciones específicas para evaluar estas condiciones (por ejemplo, pruebas de laboratorio, técnicas de imagen, y batería de pruebas neuropsicológicas)⁶ (Tabla 1).

Dado lo relativamente reciente de la nomenclatura pocos son los estudios que la han validado. En 2001, Ainiola y cols.,⁷ condujeron un estudio poblacional al sur de Finlandia para determinar la prevalencia de los síndromes neuropsiquiátricos usando la actual nomenclatura de la ACR. Cuarenta y seis pacientes con edades entre 16 y 65 años se evaluaron exhaustivamente, incluyendo una historia médica completa, un examen físico enfocado a detectar trastornos neurológicos y una batería de pruebas neuropsicológicas con duración de tres a cuatro

Tabla 1
Síndromes neuropsiquiátricos en pacientes con lupus eritematoso generalizado

Sistema nervioso central	Sistema nervioso periférico
<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis aséptica • Enfermedad cerebrovascular • Síndrome desmielinizante • Dolor de cabeza (migraña e hipertensión intracraneal benigna) • Trastorno del movimiento • Mielopatía • Crisis convulsivas • Estado confusional • Trastornos de la ansiedad • Disfunción cognoscitiva • Trastornos del estado de ánimo • Psicosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria (síndrome de Guillian-Barré). • Trastornos autonómicos • Mononeuropatías • Miastenia Gravis • Neuropatía craneal • Plexopatía • Polineuropatía

horas. La investigación determinó que 91% de los pacientes con LEG presentaban evidencia de al menos uno de los 19 síndromes descritos por el ACR, y que gran parte de los pacientes presentaban múltiples síndromes (al menos seis). Deterioro cognoscitivo fue el hallazgo más frecuente, presentándose en 80% de los pacientes, siendo un deterioro leve en 70% de los casos, implicando con ello que el déficit se encontró en una o dos funciones cognitivas. Deterioro más severo se encontró en 24% de los pacientes, presentando tres o más funciones con deterioro.

La anomalía más frecuente fue en la memoria (43%), seguida por déficit en atención simple y procesamiento visuoespacial, así como velocidad psicomotora (26% para cada uno).

En este estudio de 46 pacientes con LEG en el que se usó la nomenclatura actual del ACR, 91% presentan al menos un síndrome neuropsiquiátrico, a diferencia de estudios previos en que la prevalencia se reportó más baja (14-75%). La principal explicación de esta alta prevalencia pudiera deberse a que la actual nomenclatura incluye una gran variedad de diagnósticos neurológicos y psiquiátricos a diferencia de reportes previos, en los que el diagnóstico de LEG neuropsiquiátrico se basaba únicamente en compromiso neurológico y psiquiátrico importante.

En un estudio subsecuente de validación,⁸ estos mismos autores compararon los sujetos LEG, con los sujetos control pareados por variables demográficas. Interesantemente, todos los síndromes neuropsiquiátricos se encontraron tanto en la población de sujetos control como en la sujetos con LEG, siendo su frecuencia mayor en los sujetos con LEG, con una razón de momios de 9.5. Cuando se eliminaron del análisis síntomas menores como, por ejemplo, cefalea, la razón de momios disminuyó a siete. Estos autores concluyeron que el aumento en la prevalencia de síndromes neuropsiquiátricos en LEG se debía a la inclusión de manifestaciones menores en la nomenclatura (cefalea y trastornos en el afecto), sugiriendo que a la actual nomenclatura le falta especificidad.

Otro estudio reciente en el que se ha usado la clasificación de síndromes neuropsiquiátricos en LEG es el del grupo de estudio de trastornos neuropsiquiátricos de San Antonio, Texas.⁹ Este grupo de investigadores reportó una prevalencia de 80%, porcentaje muy similar al de Finlandia. La disfunción cognoscitiva, detectada por la batería de pruebas neuropsicológicas fue la más frecuente, con una prevalencia de 79%, siendo grave en 8% de los pacientes. La similitud entre éstos, según los datos reportados por el grupo de Finlandia y los de San Antonio, Texas, pone de manifiesto que a pesar de

las diferencias étnicas y de instrumentos de valoración, la estandarización que se alcanza con la clasificación del ACR permite identificar síndromes específicos de afección a nivel del SNC y realizar estudios multicéntricos que tengan como objetivo el establecimiento de criterios de prognosis y tratamiento.

El modelo de patología más comúnmente propuesto para explicar las alteraciones neuropsiquiátricas en LEG involucra daño microvascular de vasos cerebrales y/o autoanticuerpos que median el daño neuronal. La vasculopatía, cuya presencia se ha demostrado en estudios de autopsias, se señala como la responsable directa de las manifestaciones neuropsiquiátricas, al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permitir el acceso de autoanticuerpos dentro del líquido cerebroespinal. No obstante, la etiología de los síndromes neuropsiquiátricos en LEG es probablemente multifactorial, y dentro de los factores ciertamente se incluyen: microangiopatía, producción de autoanticuerpos y la producción de citocinas proinflamatorias.¹⁰

FUNCIONES COGNOSCITIVAS ALTERADAS EN LEG

El deterioro cognoscitivo es uno de los 19 síndromes asociados a LEG descritos por el ACR (Tabla 1) y de acuerdo con los reportes recientes que han validado la nueva nomenclatura del ACR y que han usado pruebas neuropsicométricas estandarizadas, el deterioro cognoscitivo es el hallazgo más frecuente. Las funciones cognoscitivas que se alteran con mayor porcentaje y persistencia son las funciones de memoria (principalmente evocación), fluidez verbal y atención. Asimismo, en menor porcentaje se han informado alteraciones en las funciones de memoria visuoespacial y habilidades psicomotoras.

Denburg y cols.¹¹ identificaron alteraciones en las funciones de memoria visuoespacial y fluidez verbal. Hanly y cols.¹² reportaron diferencias significativas en el rendimiento cognoscitivo de pacientes diagnosticadas con LEG y grupos control de sujetos sanos, principalmente alteraciones en memoria en 87% de los pacientes con LEG, construcción verbal en 53%, habilidades psicomotoras y atención en 40%. En un estudio más reciente Kazora y cols.¹³ reportaron diferencias significativas en las áreas de atención y fluidez verbal, presentándose más alteradas en los pacientes con LEG en comparación con el grupo control. Carlomagno y cols.¹⁴ describieron también, alteraciones en la fluidez verbal y en la memoria. Por su parte, Ainiala y cols.⁷ reportaron alteraciones cognoscitivas principalmente en las funciones de memo-

ria, atención simple, función visuoespacial y velocidad psicomotora.

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE LEG Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS

Se ha especulado si las alteraciones cognoscitivas que se presentan en esta enfermedad están relacionadas con los periodos de actividad de la enfermedad, en especial en aquellos pacientes con afección al SNC. Carbotte y cols.¹⁵ evaluaron dos grupos de pacientes LEG, uno con afección al SNC y otro sin afección a SNC, los cuales fueron divididos en pacientes LEG en periodos de remisión de la enfermedad y pacientes LEG con actividad de la enfermedad, encontrando que tanto los pacientes con afección al SNC como los pacientes sin compromiso del mismo, presentaron alteraciones cognoscitivas, y no encontraron una relación significativa entre la actividad de la enfermedad y las alteraciones cognitivas, lo que les llevó a concluir que éstas se presentan independientemente del sistema u órgano involucrado y de la actividad de la enfermedad. Confirmando estos hallazgos, Kozora y cols.¹³ y Carlomagno y cols.¹⁴ no encontraron cambios clínicos importantes o alguna relación entre la función cognoscitiva y la actividad de la enfermedad en pacientes LEG evaluados durante un año. Igualmente Gladman y cols.¹⁶ estudiaron a 58 pacientes con LEG en periodo de remisión de la enfermedad y a 47 sujetos sanos, encontrando que las alteraciones cognoscitivas están presentes en 43% de los pacientes con LEG en remisión, en comparación con 9% del grupo control de sujetos sanos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL LEG Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS

Uno de los aspectos más controvertidos en relación con la valoración neuropsicológica de pacientes con LEG son los efectos del tratamiento farmacológico consistente en medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y agentes inmunosupresores. La experiencia clínica señala que con la aproximación terapéutica farmacológica se obtiene un buen control en la mayoría de los casos, no obstante, a largo plazo se asocia con una significativa toxicidad. A este respecto existen hallazgos controvertidos, por una parte, se relaciona la ingesta de corticoesteroides con alteraciones cognoscitivas inespecíficas¹⁷ y alteraciones específicas en la memoria por daño en el hipocampo¹⁸ e incluso con demencia en dosis que varían de 5 a 80 mg de prednisona/día por periodos mayores a un año,¹⁹ sin embargo, estos estudios no se han enfocado a los pacientes con LEG. Denburg y cols.²⁰ reportaron que la ingesta en dosis altas de corticoesteroides en los pacientes LEG produce alteracio-

nes en la cognición y en el estado de ánimo, pero estos resultados no se han vuelto a replicar en otros estudios. Por otra parte, en otros estudios^{13,15,21} reportan que en pacientes con LEG no hay evidencia de una relación directa entre el tratamiento con corticoesteroides y las alteraciones en la función cognoscitiva.

DEPRESIÓN Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS EN PACIENTES CON LEG

La depresión es común en los pacientes con LEG, la etiología de esta manifestación involucra al SNC o puede ser un síntoma secundario a la alteración psicológica y social del paciente con LEG. Clínicamente un cuadro depresivo frecuentemente se manifiesta como un aparente compromiso global de funciones intelectuales principalmente de memoria, en la cual existe dificultad para evocar los recuerdos almacenados, y se manifiesta por el impedimento para representar un hecho o encontrar la palabra precisa en el momento que se desea y también se observa disminución en la capacidad de atención y concentración con una mala fijación de los hechos de la vida cotidiana.²²

No se ha observado una relación directa entre el grado de depresión y las alteraciones cognoscitivas en los pacientes LEG, pero sí se ha encontrado relación entre los síntomas somáticos y el rendimiento en el aprendizaje.¹³ Por su parte, Seguí y cols.,²³ en un estudio longitudinal en 20 pacientes LEG a lo largo de un año, valoraron la función cognoscitiva, el nivel de depresión y los cambios de la actividad de la enfermedad. No encontraron diferencias significativas en las funciones cognoscitivas, la depresión y tampoco hubo relación con los periodos de actividad de la enfermedad.

En un estudio realizado por Monastero y cols.²⁴ en una muestra de 75 mujeres con LEG, reportaron alteraciones cognoscitivas en las funciones de lenguaje verbal, en la copia y en la evocación de la figura compleja de Rey. Sustentados en un análisis multivariado estos autores propusieron que la depresión es un factor predictor de cambios cognoscitivos. No se puede negar que la depresión puede afectar y alterar el rendimiento cognoscitivo, sin embargo, en los pacientes con LEG, se han encontrado resultados contradictorios y no concluyentes.

CONCLUSIONES

El estudio de las alteraciones cognoscitivas en pacientes LEG se ha enfocado principalmente a identificar cuáles son las funciones cognoscitivas afectadas y los múltiples factores de riesgo involucrados. No obstante, la variabilidad de los resultados, se ha llegado a identificar que las funciones cognoscitivas que se alteran con mayor

porcentaje y persistencia son: memoria (principalmente evocación), fluidez verbal y atención. Asimismo, en menor porcentaje se han informado alteraciones en las funciones de memoria visuoespacial y habilidades psicomotoras.

La presencia de actividad de la enfermedad, estados afectivos alterados como la depresión y tratamiento farmacológico parecen no dar cuenta de las alteraciones cognoscitivas en pacientes con LEG. La nueva nomenclatura de síndromes neuropsiquiátricos de LEG ha generado mayor interés sobre este tipo de alteraciones en LEG. Futuras investigaciones deberán proporcionar conocimiento acerca de la etiología, pronóstico y tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo realizado con el apoyo de CONACYT, proyecto 34937-H

REFERENCIAS

1. Schur P. General Symptomology. In: Schur P. (ed). *The clinical management of systemic lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippicott-Raven; 1996, p. 9-16.
2. Reeves WH, Lahita RG. Clinical presentation of systemic lupus erythematosus in the adult. In: Lahita RG. (ed). *Systemic lupus erythematosus*. New York: Churchill Livingstone; 1992, p. 369-96.
3. Hochberg MC. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG. (ed). *Systemic lupus erythematosus*. New York: Churchill Livingstone; 1992: 103-17.
4. Bluestein HG. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1987; 30: 317(5): 309-11.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-2.
6. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American Collage of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 599-608.
7. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496-500.
8. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, et al: Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a populations-based evaluation. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 419-23.
9. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, Valdez BS, Escalante A, Del Rincón I, Gronseth G, Rhine CB, Padilla P, McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
10. Hess DC. Cerebral lupus vasculopathy: mechanisms and clinical relevance. *Ann NY Acad Sci* 1997; 823: 154-68.
11. Denburg S, Denburg J, Carbotte R, Fisk J, Hanly J. Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic disease clinics of North American* 1993; 19(4): 815-31.
12. Hanly J, Fisk J, Sherwood G, Jones E, Jones J, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 1992; 19(4): 562-7.
13. Kozora E, Thompson L, West S, Kotzin B. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39(12): 2035-45.
14. Carlomagno S, Migliresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurology* 2000; 247: 273-9.
15. Carbotte R, Denburg S, Denburg J. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nervous Mental Disease* 1986; 174(6): 357-63.
16. Gladman D, Urowitz M, Slomin D, Glanz B, Carlen P, Noldy N, Gough J, Puzner R, Heslegrave R, Darby P, Macklinn A. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 2000; 27(10): 2367-1.
17. Wolkowitz O, Reus V, Weingartner H, Thompson, Breier A, Doran A, Rubinow D, Pickar, D. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 10: 1297-303.
18. Keenan P, Jacobson M, Soleymani M, Mayes M, Stress M, Yaldo. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 1996; 47: 1396-402.
19. Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 369-72.
20. Denburg S, Carbotte R, Denburg J. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1994; 37(9): 1311-20.
21. Hay E, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein R, Lennox P. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35(4): 411-16.
22. Harrison M, Ravidin L. Cognitive Dysfunction in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology* 2002; 14: 510-14.
23. Segui J, Casals-Ramos M, Carrasco-García M, et al. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus* 2000; 9: 584-8.
24. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Neurol Sci* 2001; 184: 33-9.

