

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**TIEMPO DE ENFERMEDAD MAYOR A 10 AÑOS COMO FACTOR DE  
RIESGO PARA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**AUTORA: JAQUELINE GABRIELA SALAZAR FERNÁNDEZ.**

**ASESOR: JUAN EDUARDO LEIVA GOICOCHEA**

**Trujillo – Perú**

**2020**

## DEDICATORIA

A Dios porque siempre estará  
conmigo durante el transcurso  
de toda mi vida.

A mis padres y hermano: Jaime, Nelly y Kenny,  
no hay palabras que expresen mi agradecimiento  
por darme su apoyo incondicional, no solo durante  
toda mi carrera si no a lo largo de toda mi vida y demostrarme  
que con esfuerzo y perseverancia todo lo puedo lograr.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por haberme guiado siempre y haberme dado siempre las fuerzas necesarias para superar cualquier obstáculo que haya sufrido en el camino.

En especial a mis padres Jaime y Nelly,  
por su apoyo incondicional y comprensión  
durante toda mi vida

A mi asesor, Dr. Juan Leiva Goicochea, por  
su apoyo y guía durante todo este proceso  
aportándome sus conocimientos con paciencia  
y dedicación.

Al personal administrativo del Hospital  
Víctor Lazarte Echeagaray, por haberme  
permitido realizar mi estudio y dado las  
facilidades de acceso a sus archivos para  
realizar mi trabajo.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	05
ABSTRACT.....	06
<b>I.</b> GENERALIDADES.....	07
<b>II.</b> PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	08
1. Introducción.....	09
2. Enunciado del problema .....	13
3. Objetivos	
a. Objetivos generales .....	13
b. Objetivos específicos .....	13
4. Justificación .....	14
5. Hipótesis .....	15
6. Material y métodos .....	15
7. Limitaciones .....	23
<b>III.</b> RESULTADOS .....	25
<b>IV.</b> DISCUSIÓN .....	32
<b>V.</b> CONCLUSIONES .....	41
<b>VI.</b> RECOMENDACIONES .....	42
<b>VII.</b> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	43
<b>VIII.</b> ANEXOS .....	46

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el tiempo de enfermedad mayor a 10 años es un factor de riesgo para la disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, transversal donde la población de estudio estuvo constituida por 81 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico, según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos: con disfunción cognitiva o sin ella.

A los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico que acudieron a consulta externa se les recogió información a través de entrevista, revisión de historia clínica y aplicación de la prueba de matrices de Raven para establecer diagnóstico de déficit cognitivo.

**Resultados:** El análisis estadístico mostró que el tiempo de enfermedad mayor a 10 años es factor de riesgo para déficit cognitivo con un Odds ratio de 3.08 y un Intervalo de confianza de 95% 1.18-8.01, el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ); se aprecia asociación significativa para las variables edad ( $p < 0.05$ ), artritis ( $p < 0.05$ ), alteraciones hematológicas ( $p < 0.05$ ) y uso de inmunosupresores ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** El tiempo de enfermedad mayor a 10 años es factor de riesgo para desarrollar déficit cognitivo en pacientes con Lupus eritematoso sistémico.

**Palabras Clave:** *Factor de riesgo, Tiempo de enfermedad, Lupus eritematoso sistémico, déficit cognitivo.*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether disease time greater than 10 years is a risk factor for cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus.

**Material and Methods:** An analytical, cross-sectional study was carried out where the study population consisted of 81 patients diagnosed with systemic Lupus Erythematosus, according to established inclusion and exclusion criteria distributed in two groups: with or without cognitive dysfunction.

Patients with systemic Lupus Erythematosus who attended external consultation were collected information through interview, medical history review, and application of Raven's matrice test to establish a diagnosis of cognitive deficit.

**Results:** Statistical analysis showed that disease time greater than 10 years is risk factor for cognitive deficit with a Ratio of 3.08 with a 95% Confidence interval (1.18-8.01): which was significant ( $p<0.05$ ); also significant association for arthritis ( $p<0.05$ ), haematological alterations ( $p<0.05$ ) and immunosuppressant use ( $p<0.05$ ) are seen.

**Conclusions:** Disease time greater than 10 years is a risk factor for developing cognitive deficit in patients with systemic lupus erythematosus.

**Keywords:** *Risk factor, Disease time, Systemic lupus erythematosus, cognitive deficit.*

## **I. GENERALIDADES**

**1. Título: “TIEMPO DE ENFERMEDAD MAYOR A 10 AÑOS COMO FACTOR DE RIESGO PARA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”.**

**2. Equipo Investigador:**

**2.1. Autor(a):** Salazar Fernández Gabriela.

**2.2. Asesor(a):** Dr. Juan Eduardo Leiva Goicochea.

**3. Tipo de Investigación:**

**3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad:** Aplicada

**3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:** Observacional

**4. Área o Línea de Investigación:** Cáncer y enfermedades no transmisibles

**5. Unidad Académica:** Escuela de Medicina Humana

**6. Institución y Localidad donde se desarrollará el Proyecto:** Hospital Víctor Lazarte Echeagaray - Trujillo

**7. Duración total del Proyecto: 6 meses**

**7.1. Fecha de Inicio: Enero del 2020.**

**7.2. Fecha de Término: Junio 2020**

## **II. PLAN DE INVESTIGACION: Resumen Ejecutivo Del Proyecto De Tesis:**

Con el objetivo de determinar, si el tiempo de enfermedad mayor a 10 años es un factor de riesgo para disfunción cognitiva en pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que acuden a consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, se realizó un estudio de tipo Transversal analítico mediante una muestra censal que incluirá 81 pacientes aproximadamente, los cuales formarán parte del estudio, únicamente si presentan diagnóstico previo de Lupus eritematoso Sistémico, acudan voluntariamente a consultorio externo del servicio de reumatología y sean mayores de 18 años, a los cuales se les recabará información a través de entrevista, revisión de historia clínica, con posterior aplicación de la prueba de matrices de Raven para evaluar el diagnóstico de disfunción cognitiva.



## **1. INTRODUCCIÓN**

Sabemos que el Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune compleja con características clínicas variables(1,2), caracterizada por la pérdida de tolerancia a antígenos propios. Las manifestaciones de éste se asocian con múltiples autoanticuerpos, lo que provoca la formación y depósito de complejos inmunes y otros procesos(3).

Se afirma que una serie de factores pueden predisponer a la aparición de la enfermedad como hormonales, principalmente en mujeres; además de genéticos, ambientales, farmacológicos y enfáticamente alteraciones inmunológicas(4) así como, la sobreproducción de diversas citoquinas, estrés oxidativo, metaloproteinasas de la matriz y la apoptosis desempeñan un papel considerable en su desarrollo(5), comorbilidades como la dislipidemia y el síndrome metabólico podría conducir a la incapacidad funcional, deterioro de la calidad de vida y significativamente afecta a la actividad de la enfermedad y el daño, (6,7) presenta un comienzo agudo o insidioso y es considerada una enfermedad crónica, que tiene episodios de remisión y de recidivas, todo ello justifica su variabilidad en cuanto a su forma de presentación y manifestaciones(8), por esta presentación clínica compleja y su consecuente patogenia hacen que el Lupus Eritematoso Sistémico sea una enfermedad difícil de comprender y definir(9).

El diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico se basa en criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (American Colleague of Rheumatology, ACR) en 1982, cuya más reciente actualización fue en 1997(10). Las manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico pueden ser atribuidas a la formación de complejos inmunes, considerados muy importante en su patología e inmunopatología, por ello se le considera el prototipo de la enfermedad mediada por complejos antígeno-anticuerpo en el ser humano(11).

La incidencia y prevalencia del Lupus Eritematoso Sistémico varía entre diferentes grupos étnicos, en afroamericanos se reporta una incidencia de 8.1 a 11.4 por

100,000 personas-año.(12) Se calcula que de los 32 millones de personas que residen actualmente en el Perú, 16,000 tienen lupus, siendo el 90% mujeres, la mayoría en edad fértil y económicamente productiva, así mismo, se reporta que la incidencia en varones varía de 4% a 22%. (13).

Los principales indicadores de la enfermedad son los autoanticuerpos, complejos inmunes, factores del complemento y las células autorreactivas(14). El curso clínico, así como los daños relacionados con el Lupus Eritematoso Sistémico son impredecibles(15), diferentes órganos pueden verse afectados, incluyendo el cerebro, por lo que comúnmente se encuentran manifestaciones neurológicas entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico muy diversas y con frecuencia tienen importantes consecuencias pronósticas(16), pueden incluir síndromes como el ictus, convulsiones u otros problemas, incluyendo dolores de cabeza, trastornos del humor y cambios cognitivos(17). Factores adicionales también se han sugerido como: características de salud entre ellas, duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad o uso de fármacos; así como la actividad inmune, donde destacan citoquinas proinflamatorias y factores de comportamiento lo que puede originar con el tiempo afectación neuronal.(18)

Disfunción cognitiva se refiere tanto a los hallazgos relacionados con la disminución de las funciones cognitivas observadas en los tests neuropsicológicos como a las quejas subjetivas de los pacientes respecto a la afectación de sus capacidades cognitivas(19). La fisiopatología y patogenia detrás de las manifestaciones neuropsiquiátricas del Lupus Eritematoso Sistémico son multifactoriales, atribuyéndose principalmente a anomalías vasculares o a la interacción entre los autoanticuerpos y mediadores inflamatorios(20).

La disfunción cognitiva fue identificado por el Colegio Americano de Reumatología en 1999 como un síntoma neuropsiquiátrico específico asociado con Lupus Eritematoso Sistémico, que se caracteriza por los procesos cognitivos

deteriorados como la atención, la memoria, el lenguaje y la resolución de problemas(21,22).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico son positivos para anticuerpos antifosfolípidos(APL), que se componen de anticoagulante lúpico (LA), anticardiolipina (aCL) y  $\beta$ -anticuerpos contra 2GP1.4 APL, los que son reconocidos como fuertes factores de riesgo para la hipercoagulabilidad y microinfartos en pequeños vasos cerebrales, isquemia cerebral e infartos tromboembólicos, estrechamente relacionados con el deterioro cognitivo, aparición de la demencia, además de autoanticuerpos, aumento de la proteína Tau y disminución de niveles de proteína  $\beta$ - amiloide, reportados en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, lo que indica una patogénesis similar a la enfermedad de Alzheimer(15,23).

Azeem et. Al en su trabajo publicado en 2017 evaluó 43 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, encontrando que la disfunción cognitiva según la puntuación del Test denominado, Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) representó el 65,1% (n = 28) pacientes y para los pacientes con una duración de la enfermedad de más de doce años, la disfunción cognitiva se encontró en el 60% de los pacientes[p =0,05](24).

Se describen la presencia de diferentes factores de riesgo para daño en el sistema neuronal como consecuencia del Lupus Eritematoso Sistémico, considerando como una de sus causas asociadas la actividad de la enfermedad, la etnia caucásica, el tiempo de evolución de la enfermedad, y el uso de ciertos fármacos. La mayoría de los estudios que establecen factores de riesgo para daño neuropsiquiátrico por Lupus Eritematoso Sistémico, consideran como una variable importante en consideración el tiempo de evolución de la enfermedad, el estudio ya mencionado de Marcello Govoni y colaboradores establece que hay un aumento significativo del riesgo de presentar daño neuropsiquiátrico cuando la

duración del lupus eritematoso sistémico se acerca a 10 años(25), así mismo en el estudio realizado por J. Mikdashi et Al. se identificaron significantes daños Neuropsiquiátricos en 51% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con una duración media de la enfermedad de 7 años; además que el daño neuropsiquiátrico más frecuente fue el deterioro cognitivo y uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de significantes daños a nivel del sistema nervioso central fue la presencia de una mayor actividad de la enfermedad. (26).

Diferentes test y pruebas psicométricas han sido estudiadas, corregidas, modificadas y aplicadas para la evaluación de la capacidad cognitiva y sus deficiencias, así por ejemplo una de ellas es el denominado Test de Matrices de Raven que evalúa el nivel de inteligencia, a través del factor "G", al que denomina capacidad eductiva(27), la cual es parte esencial de las habilidades cognitivas de los seres humanos y se define como la habilidad para extraer relaciones y correlatos de materiales o informaciones que aparecen desorganizados y poco sistematizados, las cuales no son evidentes a los ojos del observador de forma inmediata; la educación se vincula con la capacidad intelectual para la comparación de formas y con el razonamiento analógico, con una total independencia respecto de los conocimientos adquiridos. (28)

## **2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:**

¿Es el tiempo de enfermedad mayor a 10 años un factor de riesgo para disfunción cognitiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico?

## **3. OBJETIVOS:**

### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar si el tiempo de enfermedad mayor a 10 años es un factor de riesgo para la disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar la frecuencia de pacientes con disfunción cognitiva en pacientes con Diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico con más de 10 años de enfermedad.
- Identificar la frecuencia de pacientes con Lupus eritematoso sistémico con tiempo de enfermedad mayor o menor a 10 años que presentan disfunción cognitiva.
- Identificar si edad, sexo, escolaridad, estado civil, manifestaciones clínicas, laboratoriales, índice de actividad lúpico y tratamiento son o no factores de riesgo para disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

## **4. JUSTIFICACIÓN:**

En la actualidad se sabe que la supervivencia de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ha mejorado drásticamente durante las últimas décadas, lo que muchas veces se traduce como un tiempo de enfermedad prolongado, a la vez se evidencia que la afectación neuropsiquiátrica continúa siendo una causa significativa de morbilidad en estos pacientes, especialmente porque aún después

de que los pacientes han logrado controlar su enfermedad y muchas veces remitirla, las secuelas neurológicas se traducen en una importante limitación funcional además dependencia económica y social por parte de los familiares.

Si bien es cierto diversos factores de riesgo asociados a la presencia de Lupus eritematoso sistémico fueron definidos en estudios previos, no están claramente definidos los asociados especialmente a daño neuropsiquiátrico, por esto muchas veces es un reto poder establecer que pacientes podrían cursar con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, requiriendo de amplio conocimiento, habilidad diagnóstica y experiencia para el manejo de esta patología por parte de los especialistas.

El Hospital Víctor Lazarte Echegaray es un centro de referencia regional para diversas patologías médicas, incluyendo enfermedades reumatológicas dentro de las que encontramos nuestra variable de interés, cuya prevalencia a nivel nacional alcanza aproximadamente 500 pacientes por millón de habitantes, registrando actualmente en la región un crecimiento de 15 pacientes por año, por lo que un intento por establecer factores de riesgo que pueda asociar al Lupus Eritematoso Sistémico con desarrollo de déficit cognitivo es relevante de ser investigado, por ello el presente trabajo se enfoca en responder a la interrogante que plantea la estimación de riesgo existente entre el desarrollo de déficit cognitivo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con más de 10 años de enfermedad, en un punto de tiempo determinado, sin hacer seguimiento a los pacientes, por lo que metodológicamente es usado un estudio transversal analítico a diferencia de una cohorte que hace un estudio de asociación de riesgo haciendo seguimiento a los pacientes en un periodo determinado de tiempo.

## **5. HIPÓTESIS:**

Hipótesis Alterna: El tiempo de enfermedad mayor a 10 años es un factor de riesgo para disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Hipótesis Nula: El tiempo de enfermedad mayor a 10 años no es un factor de riesgo para disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño de estudio:**

El presente estudio correspondió a un diseño de tipo: **Transversal**.

**6.1.1 Tipo de estudio:** Analítico.

**6.1.2 Diseño Específico: (Ver Anexo 3)                      G1: O1 O2**

### **6.2 Poblaciones**

#### **Población Diana o Universo**

Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que son atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo.

#### **Población de estudio**

Pacientes con Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que fueron atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, durante los meses Febrero – Marzo del 2020.

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico (que cumplan al menos 4 criterios según la ACR), que acudieron a consultorio externo de reumatología entre los meses Febrero – Marzo del 2020.
- Pacientes sin alteraciones neurológicas, psiquiátricas previas.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que voluntariamente aceptaron participar del estudio.

#### Criterios de Exclusión

- Pacientes en condición muy grave o agónica, o que tengan historia de trauma cráneo facial en los últimos 6 meses
- Pacientes con alteraciones psiquiátricas o psicológicas previas.
- Pacientes no interesados en el estudio.
- Pacientes menores de 18 años

### **6.3 Muestra**

#### **Unidad de análisis**

Pacientes que acudieron a consultorio externo del servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo.



### Unidad de muestreo

Historia clínica de paciente del servicio Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo.

### Tamaño muestral:

La determinación del tamaño muestral, se realizó a través de un método censal, es decir, se tomarán en cuenta todos los pacientes mayores de 18 años, tanto varones como mujeres, que acudan voluntariamente a consultorio externo del servicio de Reumatología del Hospital Lazarte Echeagaray, en el periodo comprendido entre Febrero y Marzo del 2020, que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos, siendo un estimado de 80 participantes, calculado en función al número de atenciones estimadas aproximadamente en 40 pacientes en un mes.

#### 6.4 Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
DISFUNCIÓN COGNITIVA	DEPENDIENTE	Valor menor o igual al percentil 25 para la edad en la prueba de Raven	SI NO
TIEMPO DE ENFERMEDAD MAYOR A 10 AÑOS	INDEPENDIENTE	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el último control clínico realizado mayor a 10 años.	SI NO
SEXO	VARIABLE INTERVINIENTE	Características anatómicas y fenotípicas del hombre y la mujer.	Femenino Masculino

<b>EDAD</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Tiempo cronológico en años desde el nacimiento	18 años, 19 años, ...
<b>ESTADO CIVIL</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Soltero Casado Conviviente Viudo Divorciado
<b>ESCOLARIDAD</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Máximo nivel académico completo, alcanzado	Analfabeto Primaria Secundaria Superior
<b>ERITEMA MALAR</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares que respeta pliegues nasolabiales.	SI NO
<b>LESIONES CUTÁNEAS DISCOIDE</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Placas eritematosas elevadas, con escamas adherentes queratósicas y tapones foliculares; en las lesiones antiguas puede haber cicatriz atrófica.	SI NO
<b>FOTOSENSIBILIDAD</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Rash cutáneo como reacción inusual a la luz solar.	SI NO
<b>ÚLCERAS ORALES</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente no dolorosa.	SI NO

<b>ARTRITIS</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	No erosiva, que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la presión, tumefacción o derrame.	SI NO
<b>SEROSITIS</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Pleuritis, o pericarditis.	SI NO
<b>ALTERACIÓN RENAL</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Proteinuria persistente mayor de 0.5g/24h, o >3+ si no se cuantifica, o visualización de Cilindros hemáticos, celulares, hemáticos, granuloso o mixtos.	SI NO
<b>ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia <4000/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones; o linfopenia menor de 1500 por mm <sup>3</sup> o trombocitopenia <100,000/Mm <sup>3</sup> en ausencia de drogas agresoras.	SI NO
<b>ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Un título anormal por inmunofluorescencia u otro ensayo equivalente en cualquier momento y la ausencia de drogas que estén asociadas al	SI NO

		síndrome de lupus inducido por drogas.	
<b>ANTICUERPOS CONTRA DNA DE DOBLE CADENA</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Anti-DNA nativo en título menor que 1:40 o 1:80	SI NO
<b>MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS POR LES</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Presencia de una o más de las siguientes: Estado Confusional Psicosis Convulsiones ACV Polineuropatía Enfermedad desmielinizante	SI NO
<b>NIVELES BAJOS DE PROTEÍNAS DE COMPLEMENTO (C3 Y C4)</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	C3: valor menor de 0,75g/L C4: valor menor de 0,09g/L	SI NO
<b>TRATAMIENTO INSTALADO</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Fármacos antiinflamatorios y/o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la enfermedad	AINES Inmunomoduladores Inmunesupresores Glucocorticoides Biológicos (Rituximab)
<b>ACTIVIDAD DE LES</b>	VARIABLE INTERVINIENTE	Puntaje total escala según Sledai-2K Remisión: <0 Leve: <0-6> Moderado: <6-12> Severo: >12	Remisión Leve Moderado Severo

## 6.5 Procedimientos y técnicas:

Ingresaron al estudio todos los pacientes que acudieron voluntariamente a consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, que cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos.

1. Se solicitó el consentimiento informado a cada paciente para su respectiva participación en el estudio.
2. Se procedió a llenar la ficha de recolección de datos, por medio de entrevista, recogiendo la siguiente información: antecedentes personales y tiempo de duración de la enfermedad.
3. Se continuó con la aplicación de la prueba de matrices de Raven, esta prueba es un test de capacidad intelectual, habilidad mental general y elección múltiple. La tarea del paciente consiste en completar series de dibujos en las que falta el último, debiendo elegir el que es adecuado de una serie de elecciones posibles, este instrumento está validado para utilizar en pacientes de cualquier grado de escolaridad, idioma, educación, capacidad verbal y/o motora, Ramírez Y, Benítez G, González L y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de determinar las propiedades psicométricas de la prueba Raven en población escolar cubana, el cual concluyó que la prueba tiene una sensibilidad de 75% y especificidad del 95% para diagnosticar trastornos intelectuales(29). Así mismo Zhang y Wang (1989) estandarizaron y realizaron estudios de confiabilidad y validez del test de Raven en la República Popular China, trabajaron con niños preescolares, escolares, adolescentes, adultos jóvenes, adultos promedio y ancianos, cuyas edades fluctuaban entre 5 y 70 años, obteniendo una confiabilidad de 0.95(30).
4. Se revisaron las historias clínicas, donde se registraron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio, (sexo, edad,

escolaridad, tiempo de enfermedad, criterios diagnósticos, criterios clínicos, criterios laboratoriales, entre otros) las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. **(Ver anexo 1).**

5. Se continuó con el llenado de las hojas de recolección de datos hasta completar el tamaño muestral esperado durante el periodo establecido previamente.

## **6.5 Plan de análisis de datos:**

### **Análisis de Datos:**

El registro de datos se consignó en las correspondientes hojas de recolección que fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS v. 25, los que son presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas. También se presentaron los datos en tablas cruzadas, además de gráficos pertinentes

### **Estadística Analítica:**

El análisis de la asociación entre las variables principales se realizó mediante la construcción de tablas de doble entrada para obtener el Odds Ratio correspondiente, posteriormente para la significancia estadística se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ), las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ( $p < 0.05$ )

## **6.6 Consideraciones éticas**

En el presente trabajo se siguieron las recomendaciones y protocolos que guían la investigación biomédica en seres humanos como la Declaración de Helsinki(31).

Se consideró el principio de beneficencia, consistente en procurar beneficios al paciente con la práctica de la medicina. Se tomó en cuenta el principio de no maleficencia, abstenerse intencionadamente de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a otros.

El principio de veracidad que se tomó en cuenta en la realización del trabajo, consistente, en decir la verdad y no mentir o engañar a otros, teniendo como regla un aspecto objetivo o descriptivo (verdad - falsedad de la información) y otro intencional o subjetivo (autenticidad - mendacidad).

Los datos que se recolectaron fueron guardados y usados sólo con fines científicos. La ejecución del proyecto, análisis de los datos y elaboración del informe respectivo se realizó respetando la privacidad y la integridad del paciente.

## **7. LIMITACIONES:**

En el presente estudio se encontraron las siguientes limitaciones:

- En lo referente al tamaño muestral, la muestra utilizada fue más pequeña de lo esperado, pues debido a falta de experiencia en recolección de datos además de la coyuntura actual, el tiempo de recolección de datos tuvo que ser reducido, causando inevitablemente disminución del tamaño muestral en comparación al previsto, motivo por el cual se presenta un sesgo de información.
- El tiempo de elaboración y toma de base de datos fue alterado, pues inicialmente se consideró un mes de toma de datos, sin embargo, por la coyuntura actual se prohibió el ingreso a las sedes docentes, impidiendo tener una muestra más amplia.
- La falta de colaboración de algunos pacientes durante la aplicación de la prueba, pues al ser la prueba de una cantidad elevada de ítems (36 ítems) el tiempo empleado durante la consulta médica se prolonga, lo que provocó cierta incomodidad en ellos.



### III. RESULTADOS:

Tabla N° 01:

**Tiempo de enfermedad mayor a 10 años como factor de riesgo para disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.**

Tiempo de enfermedad	Disfunción Cognitiva				Total	Chi Cuadrado	Valor de "p"	OR	IC 95%	
	SI		NO						Li	Ls
	Frecuencia	%	Frecuencia	%						
<b>Tiempo de enfermedad ≥ 10 años</b>	21	70%	22	43%	43	5.473	0.019	3.08	1.18	8.01
<b>Tiempo de enfermedad &lt; 10 años</b>	9	30%	29	57%	38					
<b>TOTAL</b>	30	100%	51	100%	81					

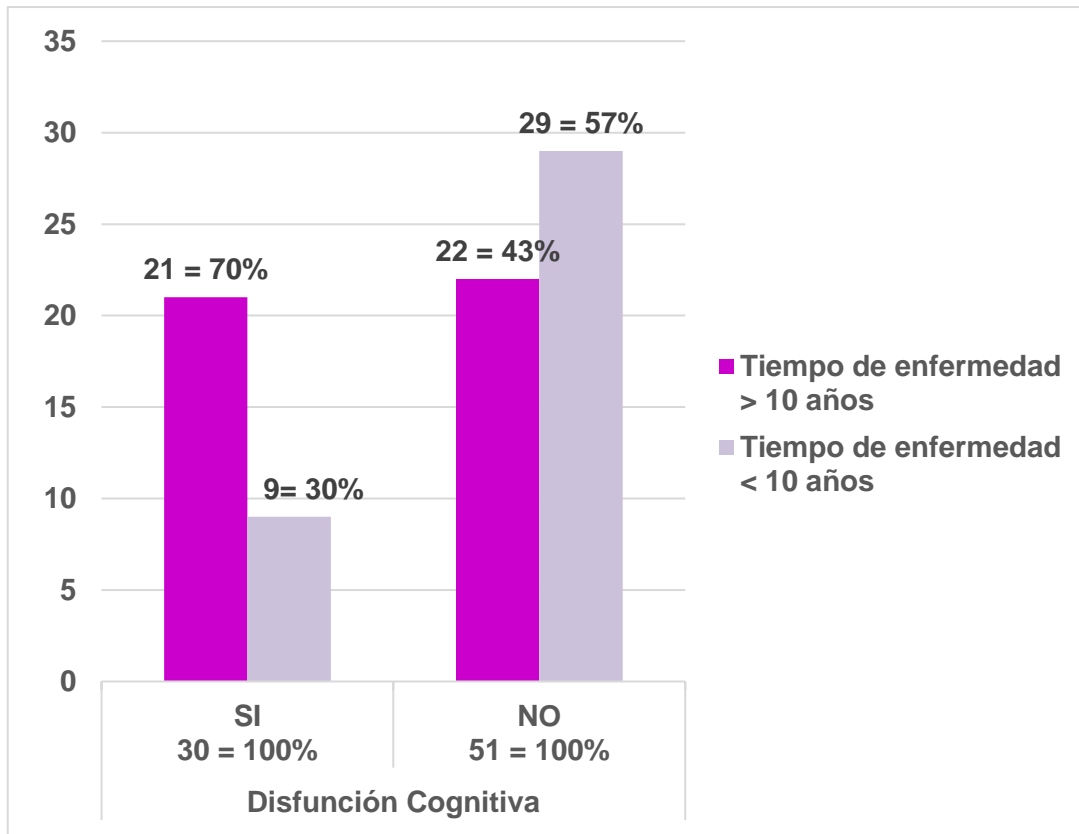
FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo – Archivo historias clínicas: Febrero - Marzo 2020. Datos procesados en el Paquete Estadístico IBM SPSS Statics 25.

Según el análisis estadístico, se puede evidenciar que el tiempo de enfermedad mayor o igual a 10 años en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico expresa riesgo para el desarrollo de disfunción cognitiva a nivel de la muestra evaluada; en función a ello la razón entre pacientes con disfunción cognitiva versus pacientes sin disfunción cognitiva es 3,08 veces mayor en pacientes con un tiempo de enfermedad mayor o igual a 10 años en comparación a pacientes que presentan menos de 10 años de enfermedad, finalmente expresa significancia estadística al verificarse que el valor de “p” es inferior a 0.05.

Se evidencia que el 49% (21) de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con más de 10 años de enfermedad presentaron a la vez disfunción cognitiva, mientras que, de los pacientes que hasta el momento del estudio tuvieron menos de 10 años de diagnóstico, el 24%(9) presentaron déficit cognitivo.

**Gráfico N° 01:**

**Tiempo de enfermedad mayor a 10 años como factor de riesgo para disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.**



Fuente: Datos procedentes de la Tabla N° 01.

La frecuencia de pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a 10 años con disfunción cognitiva fue del 70%, por el contrario, en el grupo sin disfunción cognitiva fue de 43%.

**Tabla N° 02: Distribución de la edad en los pacientes en función a la presencia de disfunción cognitiva.**

Edad	Disfunción cognitiva			Prueba U de Mann-Whitney	Z	Valor de "p"
	Si	No	Total			
<b>Mediana</b>	58	39	45	281.500	-4.732	0.000
<b>Percentil 25</b>	48	32	37			
<b>Percentil 75</b>	66	47	58			

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla N°02, se describe la distribución de la edad en función a la presencia de déficit cognitivo en los pacientes evaluados, encontrándose que, la mediana en el grupo de pacientes que presenta disfunción cognitiva fue de 58 años, contrariamente a los pacientes que no la presentaron fue de 39 años.

Se evaluó la asociación entre ambos grupos de edad con respecto a la presencia de déficit cognitivo en los pacientes, a través de la prueba U de Mann-Whitney cuyo valor "p" fue inferior a 0.05, expresando una relación de asociación estadística con respecto a la presencia de déficit cognitivo en los pacientes cuya edad supera 58 años, es decir, por cada año que aumente la edad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sobre la mediana de 58 años, existe mayor riesgo de sufrir déficit cognitivo en los pacientes de la muestra.

**Tabla N° 03:****Características sociodemográficas asociadas a Disfunción Cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.**

Variables intervinientes		Disfunción cognitiva				Chi Cuadrado	Valor de "p"
		SI		NO			
		Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Sexo	Masculino	2	6.70%	8	15.70%	1.42	0.233
	Femenino	28	93.30%	43	84.30%		
Estado civil	Soltero (a)	0	-	5	9.80%	6.613	0,158
	Casado (a)	14	46.70%	24	47.06%		
	Conviviente	11	36.70%	18	35.30%		
Nivel de escolaridad	Viudo	4	13.30%	1	1.96%	2..092	0.554
	Divorciado	1	3.30%	3	5.88%		
	Analfabeto	0	-	1	1.96%		
	Primaria	4	13.30%	3	5.88%		
	Secundaria	17	56.70%	12	23.53%		
	Superior	9	30.00%	35	68.63%		
TOTAL		30	100.00%	51	100.00%		

Fuente: Datos procesados en el Paquete Estadístico IBM SPSS Statics 25.

La frecuencia de pacientes de sexo femenino con déficit cognitivo muestra un total de 93.30%, a la vez la frecuencia de evaluados en estado de convivencia con disfunción cognitiva representa el 36.70%, además la frecuencia de pacientes que sólo alcanzaron el nivel de educación básica secundaria completa registra ser el 56.70% de los pacientes con disfunción cognitiva, se descarta asociación significativa en este grupo de variables.

**Tabla Nº 04: Variables intervinientes asociadas a disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.**

Variables intervinientes	Disfunción cognitiva		Chi Cuadrado	Valor de "p"
	SI (n=30)	NO (n=51)		
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>				
Eritema malar	8 (26.7%)	16 (31.37%)	0.201	0.654
Lesiones cutáneas discoideas	6 (20%)	7 (13.73%)	0.552	0.458
Fotosensibilidad	7 (23.3%)	23 (45.1%)	3.837	0.051
Úlceras orales	8 (26.7%)	10 (19.6%)	0.545	0.461
Artritis / Sinovitis	10 (33.3%)	34 (66.7%)	<b>8.458</b>	<b>0.004</b>
Serositis	11 (36.7%)	13 (25.5%)	1.132	0.287
Alteración renal	14 (46.7%)	18 (35.3%)	1.022	0.312
<b>MANIFESTACIONES LABORATORIALES</b>				
Alteraciones hematológicas	24 (80%)	29 (56.9%)	<b>4.471</b>	<b>0.034</b>
Anticuerpos antinucleares	23 (76.7%)	43 (84.3%)	0.732	0.392
Nivel bajo de C3	20 (66.7%)	26 (50.98%)	1.167	0.280
Nivel bajo de C4	17 (56.7%)	28 (54.9%)	0.019	0.891
Anti-DNA > 1:80	16 (53.3%)	36 (70.6%)	2.447	0.118
<b>TRATAMIENTO</b>				
AINES	5 (16.7%)	12 (23.5%)	0.286	0.593
Inmunomoduladores	7 (23.3%)	12 (23.5%)	0.034	0.854
Inmunosupresores	14 (46.7%)	37 (72.6%)	<b>6.825</b>	<b>0.009</b>
Glucocorticoides	14 (46.7%)	25 (49.02%)	0.042	0.838
Biológicos/RITUXIMAB	10 (33.3%)	11 (21.6%)	2.176	0.140
<b>ÍNDICE DE ACTIVIDAD</b>				
Leve	8 (26.7%)	12 (23.53%)		
Moderado	11 (36.7%)	28 (54.9%)	1.361	0.0506
Severo	10 (33.3%)	11 (21.57%)		
Remisión	1 (3.3%)	-		

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo – Archivo historias clínicas: Febrero - Marzo 2020.

Los resultados de la tabla N° 04 muestran alteración de tipo renal con un 47.7% de presencia en los pacientes con disfunción cognitiva, a la vez el 66.7% de pacientes que no evidencian disfunción cognitiva registran artritis y/o sinovitis como manifestación clínica prevalente. El 80% de pacientes con déficit cognitivo presenta algún tipo de alteración hematológica ( $p < 0.05$ ), anticuerpos antinucleares positivos estuvieron presentes en 76.7% de estos pacientes y los Anti-ADN en el 53.3% de ellos, en cuanto a niveles bajos de C3 y C4 fueron hallados en 66.7% y 56.7% de los encuestados respectivamente.

Glucocorticoides e inmunosupresores ( $p < 0.05$ ) son usados en pacientes con déficit cognitivo en el 46.7% y 43.3% de casos respectivamente, el uso de Aines e inmunomoduladores está presente respectivamente en el 16.7% y 23.3% de casos evaluados, y el 36.7% de pacientes hace uso único de tratamiento biológico. El índice de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico leve y moderado representan el 26.7% y 36.7% de pacientes con deficiencia cognitiva, así también se encontró que los pacientes con índice severo son de 33.3% y un paciente (3.3%) con índice en remisión.

**Tabla N° 05:**

**Análisis multivariado del factor y covariables asociadas a disfunción cognitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Hospital Víctor Iazarte Echegaray.**

Coeficientes de las variables evaluadas.

Variables	B	Wald	p	ORa	IC 95%	
					Li	Ls
<b>Tiempo de enfermedad &gt; 10 años</b>	-1.606	2.782	0.010	0.201	0.030	1.325
<b>Edad &gt; 58 años</b>	0.137	11.257	0.001	1.147	1.059	1.243
<b>Artritis / Sinovitis</b>	-1.830	6.149	0.013	0.160	0.038	0.681
<b>Inmunosupresores</b>	-1.851	6.227	0.013	0.157	0.037	0.672
<b>Constante</b>	-4.249	5.590	0.018	0.014		

Análisis de regresión logística

Fuente: Datos procesados en el Paquete Estadístico IBM SPSS Statics 25.

ORa (Odds Ratio ajustado)

IC 95% (Intervalo de Confianza al 95%)

En el análisis multivariado de la Tabla N°05, los valores de los coeficientes muestran que el incremento en un año en la edad de los pacientes con Lupus Eritematosos Sistémico a partir de 58 años, se asocia a un aumento del 14.7% en la probabilidad de presentar déficit cognitivo ( $p=0.001$ ;  $ORa=1.147$ ; IC 95% [1.059 – 1.243]), por el contrario, la presencia tanto de, Artritis/Sinovitis ( $p=0.013$ ;  $ORa=0.16$ ; IC 95% [0.038 – 0.681]) como del consumo de inmunosupresores ( $p=0.013$ ;  $ORa=0.157$ ; IC 95% [0.037 – 0.672]), disminuyen la probabilidad de sufrir déficit cognitivo en un 16% y 15.7% respectivamente en los pacientes del estudio según el presente modelo aplicado.

#### **IV. DISCUSIÓN:**

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad de tipo autoinmune multisistémica además de crónica, que manifiesta una amplia diversidad de alteraciones clínicas a lo largo de la historia de la enfermedad, predominantemente afecta al género femenino, con una proporción de 9:1 respecto al masculino(2), si bien es cierto, el diagnóstico cada vez es más precoz, lo que define un inicio de tratamiento temprano y esperanza de vida en aumento en contraposición a anteriores épocas, sin embargo, esto no desmerece la presencia de ciertas afecciones a lo largo y en función del tiempo de evolución de la enfermedad(7).

Cabe resaltar que siendo una de las principales características del Lupus Eritematoso Sistémico, su cronicidad, no solo por lo prolongado de su tratamiento sino por el deterioro que provoca por sí misma la evolución de la enfermedad, ciertos estudios postulan que entre el 24% y 57% de pacientes presentará al menos algún tipo de manifestación neuropsiquiátrica como ansiedad, depresión o estrés(20,32), que podría contribuir a empeorar la deficiencia cognitiva en pacientes con Lupus, sin embargo existe incertidumbre sobre su etiología lúpica específica, algunos estudios los asocian con los anticuerpos anti-P que se encuentran en pacientes lúpicos, aunque muchos otros la refutan reportando que muchos pacientes sufren éstos cuadros antes de ser diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico, por lo que no se cuenta con la información suficiente para asociarlos al empeoramiento del déficit cognitivo.

En el presente estudio se quiere mostrar la asociación de riesgo entre el tiempo de enfermedad del Lupus Eritematoso sistémico y la aparición progresiva de déficit cognitivo, que definida según nomenclatura psiquiátrica hace referencia tanto a los hallazgos relacionados con la disminución de las funciones cognitivas comprobados a través de tests neuropsicológicos como también a las manifestaciones subjetivas de los propios pacientes respecto a la disminución o afectación de sus capacidades cognitivas(19).



La mayoría de los estudios han registrado una prevalencia de disfunción cognitiva entre el 17% y el 66% en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, se reporta, además, que la mayoría de pacientes tienen déficits cognitivos leves. Cierta literatura establece que las pruebas cognitivas son consideradas el método más sensible para evaluar afectación cerebral, esto está apoyado por estudios que muestran a la disfunción cognitiva como la manifestación neuropsiquiátrica más prevalente en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (33). Comparando con los valores encontrados en el presente estudio, según se reportó en la tabla N°1, se observa que de los 81 pacientes que ingresaron al estudio, se encontró presencia de déficit cognitivo en 30 de ellos, lo que se traduce como una prevalencia del 37% de déficit cognitivo en la muestra evaluada, coincidiendo con los parámetros establecidos en estudios y registros de la literatura internacional.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) define déficit cognitivo como, alteración en uno o más de los siguientes dominios de la cognición: atención simple, atención compleja, memoria, procesamiento visual, lenguaje, razonamiento y resolución de problemas(21); por lo que propone una batería de tests neuropsicológicos que evalúan distintos aspectos de la cognición, se describe una sensibilidad del 80% y especificidad del 81% al utilizarlos, dentro de los cuales podemos utilizar matrices o analogías para evaluar razonamiento abstracto, inteligencia y capacidad de atención(34), características que encajan con lo que desea evaluarse en el presente trabajo, decidiéndose por ello aplicar la prueba de matrices de Raven, que a diferencia de otras pruebas mide el nivel de inteligencia y coeficiente intelectual, además que utiliza el razonamiento por analogías, la comparación de formas y capacidad de razonamiento basados en estímulos figurativos, que corresponden respectivamente a la evaluación de la atención, memoria, procesamiento visual y razonamiento, añadiendo ventajas de poder ser aplicadas en pacientes de cualquier edad o nivel de escolaridad, que se adecúa de manera óptima con las características de lo que se busca evaluar en nuestra población.

Otros tests psicométricos valoran la integridad funcional del sistema nervioso central a través de la evaluación del desempeño en tareas específicas, velocidad de procesamiento de información, destreza y capacidad motriz, fluidez verbal, procesamiento de información, además, razonamiento abstracto, que arrojan otras dificultades neuropsicológicas, que suelen aplicarse a un grupo etario claramente definido y específico, que no corresponde a la variabilidad de las características de nuestra población de estudio.

Ciertos estudios establecen diversos factores de riesgo para daño neuropsiquiátrico provocado por Lupus Eritematoso sistémico, consideran una variable de importancia al tiempo del desarrollo de la enfermedad, así por ejemplo en el estudio realizado por Azeem et Al, un estudio de tipo transversal publicado en 2017, trabajó con una muestra de 43 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, evaluó la disfunción cognitiva según la puntuación de MoCA (Evaluación Cognitiva de Montreal) encontrándola presente en el 65,1% (n = 28) de sus pacientes, a la vez reportó una duración de la enfermedad de más de doce años, encontrando disfunción cognitiva en el 60% de éstos (p=0.05) (24). Datos parecidos fueron reportados en el estudio multicéntrico previamente mencionado de Govoni M, et Al. el año 2012 se encontró que el 9.1% (n=326) de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que registraron daño neuropsiquiátrico presentaron una media de duración de enfermedad de 14.3 años, con la correspondiente relación que asocia la presencia de daño neuropsiquiátrico cuando la duración del Lupus Eritematoso Sistémico supera los 10 años de enfermedad (p=0.001) (25).

Así también en un estudio de tipo casos y controles que realizó Mikdashi J, et Al donde al evaluar 123 pacientes lúpicos en Meryland, estableció que el deterioro cognitivo significativo estaba presente en el 51% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con una duración media de enfermedad de 7 años (OR= 2.7 (1.0-6.7) p=0.001), además registró una frecuencia del 20% de sus pacientes con déficit cognitivo que alcanzaron más de 10 años de enfermedad al momento de la evaluación (26).

Los mencionados hallazgos apoyan lo previamente establecido en la Tabla N°01, donde cabe resaltar el grado de asociación que implica la condición de presentar un tiempo de enfermedad de Lupus Eritematoso sistémico mayor o igual a 10 años como riesgo para el desarrollo de déficit cognitivo, el cual se expresa como un Odds ratio de prevalencia de 3.08(1.18 - 8.01); que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba Chi-cuadrado de Pearson arroja un valor de  $p=0.019$ , indicando significancia estadística en toda la población, lo que permite indicar la existencia de razones para establecer una relación de asociación de riesgo entre las variables estudiadas, además de manifestarse en la muestra y por ende, en toda la población.

Así mismo, según se verifica en la Tabla N°01, se observa un total de 43 pacientes que registraron más de 10 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, de los cuales 21 pacientes fueron clasificados con presencia de déficit cognitivo, lo que representa un 49% de pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a 10 años que desarrollaron déficit cognitivo. A la vez estos 21 pacientes con déficit cognitivo que acumularon más de 10 años de enfermedad, representan el 70% del total de pacientes con déficit cognitivo encontrados en el presente estudio, los cuales alcanzaron un total de 30. Esto podría explicarse porque la enfermedad activa y el daño acumulado en función al tiempo podrían estar involucrando diferentes mecanismos fisiopatogénicos para provocar disfunción cerebral, es interesante destacar que tanto la actividad como el daño acumulado de la enfermedad se asociaron con una afección del circuito fronto-subcortical dorsolateral, sección más comprometido en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico(19) que podría ser el caso tanto en nuestra población como en la literatura internacional citada.

Se registra en la Tabla N°02, que la edad en los pacientes es mayor en el grupo de los que presentan disfunción cognitiva, encontrándose una mediana de edad de 58 años, por el contrario fue de 39 años en los pacientes sin ella, los datos registrados en la muestra con respecto a la edad, no cumplen criterios de normalidad, por lo que se usó una prueba diferente a Chi Cuadrado para evaluar

asociación, estadísticamente según la prueba U de Mann-Whitney aplicada, se establece significancia estadística para asociar la presencia de déficit cognitivo en pacientes con más de 58 años de edad, expresado por el valor “p”=0.000 para la población de estudio; similares resultados con respecto a la edad se reportaron en el estudio elaborado por Mikdashi J, et Al, que asoció la edad con la afectación neuropsiquiátrica(p=0.02) para un valor medio de a partir de los 42.7 años, demostrándose la asociación importante, que significa la edad avanzada en el desarrollo de disfunción cognitiva en los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, pues en sí misma la edad avanzada implica mayor deterioro sistémico que aunado a un tiempo prolongado de enfermedad aumentan la probabilidad de desarrollar déficit cognitivo.

En la Tabla N°03 se muestran algunas características sociodemográficas como variables intervinientes de las cuales se pretende verificar su relación de asociación con la variable principal. Se observan las frecuencias de sexo, estado civil y nivel de escolaridad y su distribución en función a la presencia de disfunción cognitiva, sin verificar asociación estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) respecto a estas características entre pacientes con o sin disfunción cognitiva, lo que denota uniformidad en la muestra, representando un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos, estos hallazgos muestran tendencia coincidente con los resultados descritos por Mikdashi J, et Al (26) en su estudio en 2004 y Govoni M, et Al, (25) el año 2012; quienes tampoco evidencian asociación significativa estadísticamente entre el sexo, estado civil o nivel de escolaridad en los pacientes con disfunción cognitiva.

En el presente trabajo se tomaron en cuenta diversas variables intervinientes organizadas según se puede ver en la Tabla N°04, que hace referencia a características clínicas y de laboratorio del Lupus Eritematoso Sistémico, a partir de las cuales se realizó valoración estadística de asociación entre criterios diagnósticos definidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR)(2) con respecto al desarrollo de déficit cognitivo, para tasar la existencia de algún otro

factor que pudiera asociarse al desarrollo de esta afección, siendo encontrada en la presencia de artritis- sinovitis ( $p < 0.05$ ) y alteraciones hematológicas ( $p = 0.034$ ) dentro de las variables definidas como manifestaciones clínicas y laboratoriales respectivamente; antagónicamente la presencia de las demás manifestaciones clínicas, así como, la presencia de anticuerpos antinucleares ( $p = 0.392$ ), anti-ADN ( $p = 0.118$ ), niveles bajos de C3 ( $p = 0.28$ ) y C4 ( $p = 0.891$ ), no verifican relación de significancia estadística en el presente trabajo, a diferencia de trabajos citados previamente y otros dentro de la literatura internacional, que relacionan la presencia de estos factores inmunológicos, además de producción de anticuerpos antineuronales y factores inhibidores de enzimas cerebrales, que junto al daño causado por la enfermedad sistémica se asoció con mayor disfunción en diferentes dominios cognitivos, que sugiere la presencia de múltiples factores y mecanismos fisiopatológicos aun no bien explicados implican alteraciones neurocognitivas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (19,35).

En lo referente al tratamiento utilizado y al índice de actividad de enfermedad (SLEDAI-2K) de los pacientes evaluados, se registra asociación con respecto al uso de inmunosupresores ( $p = 0.009$ ), se difiere de otros estudios con respecto al uso de fármacos como el descrito por McLaurin et Al (34), que informó de manera relevante que el impacto de los fármacos usados por los pacientes lúpicos, tales como hidroxicloroquina ( $p = 0.3$ ) y AINES ( $p = 1.0$ ), carecen de efecto sobre el rendimiento cognitivo en los pacientes. Ríos-Flórez J, et Al en su investigación plantea que infecciones a nivel del sistema nervioso central, trastornos metabólicos y accidentes cerebrovasculares generados por la propia patología o por la medicación suministrada durante el tratamiento pueden originar consecutivamente alteraciones neuropsiquiátricas (36).

Si bien es cierto se demostró estadísticamente, para el presente estudio, que los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con un tiempo de enfermedad mayor a 10 años tienen 3.08 veces más riesgo de desarrollar déficit cognitivo, con respecto a los que tienen menos años de enfermedad, se encontraron otras

variables independientes que se asociaron a ella y buscando una causa tanto a nivel explicativo como predictivo de la ocurrencia del déficit cognitivo en los pacientes estudiados, se realizó un análisis de regresión logística, técnica que evalúa la significancia estadística de múltiples variables independientes que podrían estar asociadas en presencia de otra, en la tabla N°05 se describen resultados de dicho estudio, utilizado con las variables estadísticamente asociadas (edad mayor a 58 años, presencia de Artritis/Sinovitis y consumo de inmunosupresores), al desarrollo de déficit cognitivo para el presente estudio, las cuales, aunadas a un tiempo de enfermedad mayor a 10 años de Lupus Eritematoso Sistémico, debieron aumentar la probabilidad estadística de la aparición de déficit cognitivo en la muestra.

El hallazgo que implica relación de riesgo entre el tiempo de enfermedad mayor a 10 años y la presencia de déficit cognitivo, se realizó de manera individual entre ambas variables, sin embargo, al hallarse otras variables individualmente asociadas, se evalúa a través de un análisis de regresión logística, su influencia en conjunto con respecto a la variable principal (déficit cognitivo), encontrándose que el tiempo de enfermedad mayor a 10 años por sí mismo, si bien es cierto, se asocia significativamente, carece de relación a manera de riesgo con la presencia de déficit cognitivo, sino que, recibe fuerte influencia de las demás variables analizadas, alterando el resultado inicial, descartándose por consiguiente, la hipótesis planteada previamente, que enunciaba al tiempo de enfermedad mayor a 10 años como factor de riesgo para el desarrollo de déficit cognitivo en los pacientes estudiados.

A la vez como resultado del análisis multivariado la presencia de Artritis/Sinovitis ( $p=0.013$ ;  $ORa=0.16$ ; IC 95% [0.038 – 0.681]) y el consumo de inmunosupresores ( $p=0.013$ ;  $ORa=0.157$ ; IC 95% [0.037 – 0.672]), por el valor positivo de los coeficientes antes mencionado, indican disminución en la probabilidad de sufrir déficit cognitivo en un 16% y 15.7% respectivamente, en los pacientes de este estudio según el modelo aplicado. Pudiendo explicarse debido a los diferentes mecanismos de acción que han sido descritos en los inmunosupresores, usados

como tratamiento para las múltiples afecciones provocadas a lo largo del tiempo de enfermedad lúpica, disminuyendo de alguna manera el deterioro causado por la misma enfermedad, dentro de ellas logrando de alguna manera frenar o disminuir la probabilidad o lentificando la aparición del déficit cognitivo en este tipo de pacientes.

Contrariamente en cuanto al análisis de la edad en los pacientes, se obtuvo un valor positivo para el coeficiente "B" correspondiente a su análisis, que expresa un grado de asociación importante entre los pacientes mayores a 58 años con respecto a la presencia de déficit cognitivo en los pacientes evaluados, además, a partir de los Odds Ratio ajustados encontrados, puede afirmarse que existe una relación de riesgo entre ambas variables, puede afirmarse también que el incremento anual a partir de 58 años de la edad de los pacientes con Lupus Eritematosos Sistémico, se asocia a un aumento del 14.7% en la probabilidad de presentar déficit cognitivo ( $p=0.001$ ; ORa=1.147; IC 95% [1.059 – 1.243]). Los hallazgos encontrados se explicarían porque la enfermedad activa y el daño acumulado a través de los años de enfermedad, podrían estar involucrando diferentes mecanismos fisiopatogénicos para generar disfunción cerebral. pues en sí misma la edad avanzada implica mayor deterioro sistémico que aunado a un tiempo prolongado de enfermedad aumentan la probabilidad de desarrollar déficit cognitivo.

Se describe entonces, que la presencia de la edad avanzada, es un factor importante e influyente para el desarrollo de déficit cognitivo, demostrado según el análisis multivariado, como un factor que aumenta la probabilidad de presentar déficit cognitivo conforme se dé su incremento anual a partir de los 58 años, sin embargo, se necesitaría reevaluar y estratificar la edad de los pacientes para poder comparar de manera más adecuada y precisa los grupos de pacientes que presentaron disfunción cognitiva en contraposición a los que no, buscando una relación de asociación que pueda ser evaluada con mayor validez estadística.

Para finalizar, los resultados descritos previamente, no podrían generalizarse ni extrapolarse a la población de estudio, puesto que, a causa de la coyuntura actual, tuvo que disminuir el tiempo de recolección de datos, evitando que la cuantificación de la muestra alcance el valor necesario para hacerla significativa, como consecuencia a ello, cabe la posibilidad de presentar sesgos de información, aumentando la probabilidad de fallas y alteraciones en los resultados procesados y obtenidos para el presente estudio, por consiguiente, se termina aceptando la hipótesis nula inicial, según los resultados estadísticamente evaluados, en función a los datos recolectado y procesados.



## **V. CONCLUSIONES:**

- ❖ El tiempo de enfermedad mayor a 10 años se asocia con el desarrollo de déficit cognitivo en pacientes con Lupus eritematoso sistémico del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo, sin embargo, no se establece su relación de riesgo.
- ❖ La presencia de disfunción cognitiva en pacientes que registran más de 10 años de diagnóstico de Lupus representa una frecuencia de 49%, contrariamente, en los pacientes con menos de 10 años de enfermedad es de 24%.
- ❖ La frecuencia de pacientes con Lupus eritematoso sistémico con tiempo de enfermedad mayor a 10 años que registran disfunción cognitiva es del 70%, en contraposición a los que no la presentan es del 43% de los evaluados.
- ❖ La edad, estadísticamente demuestra estar fuertemente asociada a mayor riesgo de desarrollar de déficit cognitivo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con una media de edad mayor o igual a 58 años.
- ❖ Los pacientes que a la vez presentan Artritis/Sinovitis y consumen inmunosupresores como tratamiento, parecen reducir la probabilidad de desarrollar déficit cognitivo en los pacientes evaluados.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Nuevas investigaciones multicéntricas con mayor muestra poblacional prospectiva, con la finalidad de documentar y obtener mayor validez interna y significativa con respecto a la interacción entre las variables de interés, tomando en cuenta nuevas variables intervinientes, que demostraron disminuir la probabilidad de presentar déficit cognitivo en el presente estudio.
2. Nuevos estudios dirigidos a reconocer nuevas comorbilidades o factores de riesgo asociados al desarrollo de déficit cognitivo con una mayor muestra poblacional, a buscar de manera minuciosa, predecir el riesgo de aparición de este trastorno en los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico, darles un tratamiento oportuno y prevenir complicaciones posteriores.
3. Es conveniente enfatizar la recomendación de realizar un despistaje, detección y seguimiento oportunos del déficit cognitivo en este tipo de pacientes para minimizar el impacto adverso de este trastorno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bakula M, Čikeš N, Anić B. Validation of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus on a patient cohort from a national referral center: a retrospective study. *Croat Med J.* 31 de agosto de 2019;60(4):333-44.
2. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3S):S14-7.
3. Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Ruíz-Irastorza G, Pego-Reigosa JM, Sabio Sánchez JM, Serrano-Aguilar P. Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. *Med Clínica.* mayo de 2016;146(9):413.e1-413.e14.
4. Navarro X, Roé E, Corella F. Lupus eritematoso sistémico | *Farmacia Profesional Serv Derm.* Julio 2017; (21):44-48.
5. Al-Motwee S, Jawdat D, Jehani GS, Anazi H, Shubaili A, Sutton P, et al. Association of HLA-DRB1\*15 and HLADQB1\*06 with SLE in Saudis. *Ann Saudi Med.* junio de 2013;33(3):229-34.
6. Fathy MM, Kamal MM, El-Mougy F, Gheita T, Kamal A. TNF- $\alpha$ -308 promoter G/A and PTPN22 (1858 C/T) genes polymorphisms in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Comp Clin Pathol.* 1 de septiembre de 2013;22(5):947-54.
7. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, et al. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* 16 de diciembre de 2016;68(3):137-43.
8. Pérez Gómez A, Ruiz Gutiérrez L, Moruno Cruz H, Albarrán Hernández F. Lupus eritematoso sistémico (II). *Medicine (Baltimore).* 1 de marzo de 2013;11(32):1966-74.
9. García J., Molina C., Lupus Eritematoso Sistémico. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría.* 1(6).
10. Arango C, Mosquera C. Evaluación de los criterios de clasificación SLICC en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil seguidos en una clínica pediátrica de Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* abril de 2018;25(2):99-103.
11. Mills A. Lupus eritematoso sistémico. *Rev cubana med.* 34(1): 43-59.
12. Moyano Dab. Rosas J, Guía de práctica clínica de Lupus Eritematoso Sistémico. *Ger Pres Hosp.* Febrero de 2011 1(1) :51.

13. Unas 16,000 personas padecen lupus en el Perú y el 90% son mujeres – Colegio Médico del Perú – Consejo Nacional [Internet]. [citado 6 de enero de 2020]. Disponible en: <http://web2016.cmp.org.pe/unas-16000-personas-padecen-lupus-peru-90-son-mujeres/>
14. Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med.* 6 de junio de 2012;18(6):871-82.
15. Zhao Z, Rocha NP, Salem H, Diniz BS, Teixeira AL. The association between systemic lupus erythematosus and dementia A meta-analysis. *Dement Neuropsychol.* junio de 2018;12(2):143-51.
16. Faria R, Gonçalves J, Dias R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Involvement: Towards a Tailored Approach to Our Patients? *Rambam Maimonides Med J.* 30 de enero de 2017; 8(1):e0001.
17. Kello N, Anderson E, Diamond B. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: A Case for Initiating Trials. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* septiembre de 2019;71(9):1413-25.
18. Butt BA, Farman S, Khan SEA, Saeed MA, Ahmad NM. Cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Pak J Med Sci.* febrero de 2017;33(1):59-64.
19. Dorman G, Micelli M, Cosentino V, Ottone L, Núñez Mr, Mangone C, Et al. Disfunción cognitiva en Lupus Eritematoso Sistémico y su asociación con actividad y daño. *Med Buenos Aires* 2017;77(4).
20. Hanly J. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, 2014. 10(6), 338–347.
21. León T, Henríquez C, Calderón J, Massardo L. Actualización en lupus neuropsiquiátrico con énfasis en déficit cognitivo. *Rev Médica Chile.* octubre de 2012;140(10):1333-41.
22. Calvo J, Silva-Fernández L, Úcar E, Et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2013; 9(5): 281-296.
23. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Sampedro M, Wallace DJ, Weisman MH, et al. Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. *J Rheumatol.* septiembre de 2008;35(9):1776-81.
24. Bilal Azeem Butt, Cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Medical Science.* 2017. 59-64.
25. Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniatti L, Casu C, Conti F, et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in

systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatol Oxf Engl.* enero de 2012;51(1):157-68.

26. Mikdashi J, Handwerger B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatol Oxf Engl.* diciembre de 2004;43(12):1555-60.
27. Test de Raven: interpretación de los resultados - examen psicométrico [Internet]. [citado 28 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.psicologia-online.com/test-de-raven-interpretacion-de-los-resultados-4178.html>
28. Cairo E, Bouza C, Solozabal C. Algunas características y posibilidades del Test de Matrices progresivas de Raven. *Rev Cub de Psicol.* 2000. 17(2).
29. Yaser R, Giselle L, Miriela D. Matrices progresivas de Raven y su versión abreviada en la población escolar. *Rev Mex Neuroci.* 2013;14(2):5.
30. Zhang H, Wang X. Standardization research on Raven's standard progressive matrices in China. *Beijing Normal University.* 1989; 21(02):3-11.
31. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
32. Díaz D., Correa N., Díaz M., et Al. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2015; 22(1):16-30.
33. D'Amico M., Romero J., Rodríguez G, et Al. Estudio multicéntrico de deterioro cognitivo en Lupus Eritematoso Sistémico: ECLES. *Rev Arg Reumatol.* 2015; 26(2): 28-32.
34. Andrea T. Borchersa, Christopher A. Aoki et al. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 4 (2005) 329– 344.
35. McMaurin E, Holliday S, Williams P. Predictors of cognitive dysfunction inpatients with systemic lupuserythematosus. *Neurology* 2005; 64: 297-303.
36. Ríos-Flórez J, Escudero C, López C. Manifestaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba Reumatol* 2018; 20(1): 1-29.

# 10. ANEXOS

## ANEXO N° 01

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

No\_\_\_\_\_

N° HCL: \_\_\_\_\_

1. Tiempo de enfermedad: Menos de 10 años ( ) Más de 10 años ( )
2. Disfunción Cognitiva (Puntaje en test de Raven): Si ( ) No ( )
3. Edad: Años.
4. Sexo: Femenino ( ) Masculino ( )
5. Estado Civil: Soltero/a ( ) Casado/a ( ) Conviviente ( )  
Viudo/a ( ) Divorciado/a ( )
6. Nivel de escolaridad: Analfabeto ( ) Primaria ( )  
Secundaria ( ) Superior ( )
7. Eritema malar: Si ( ) No ( )
8. Lesiones cutáneas discoideas: Si ( ) No ( )
9. Fotosensibilidad: Si ( ) No ( )
10. Úlceras orales: Si ( ) No ( )
11. Artritis: Si ( ) No ( )
12. Serositis: Si ( ) No ( )
13. Alteración renal: Si ( ) No ( )
14. Alter. Hematológicas: Si ( ) No ( )
15. Anticuerpos antinucleares (ANA): Si ( ) No ( )

16. Manifestaciones Neurológicas:

Estado Confusional ( )      Psicosis ( )      Convulsiones ( )  
ACV ( )      Polineuropatía ( )      Enfermedad desmielinizante ( )

17. Alteraciones inmunológicas:

Nivel bajo de C3: Si ( )      No ( )      Nivel bajo de C4: Si ( )      No ( )

18. Anticuerpos contra DNA doble cadena mayor a 1:80: Si ( )      No ( )

19. Tratamiento:

AINES: ( )      Inmunomoduladores: ( )

Inmunesupresores ( )      Glucocorticoides ( )

Biológicos – Rituximab: ( )

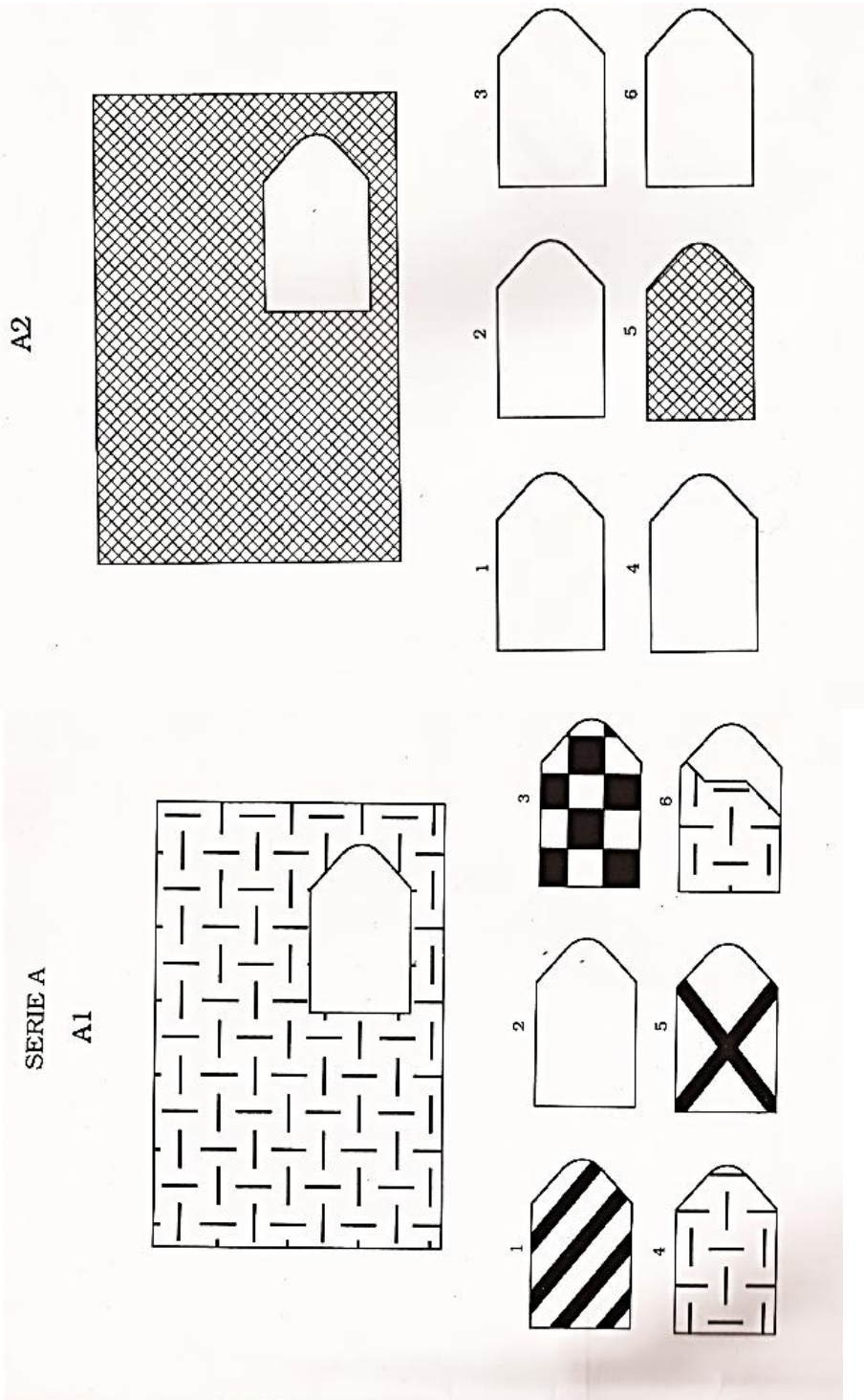
20. Índice de Actividad (Puntaje en Sledai-2K):

Remisión ( )      Leve ( )      Moderado ( )      Severo ( )



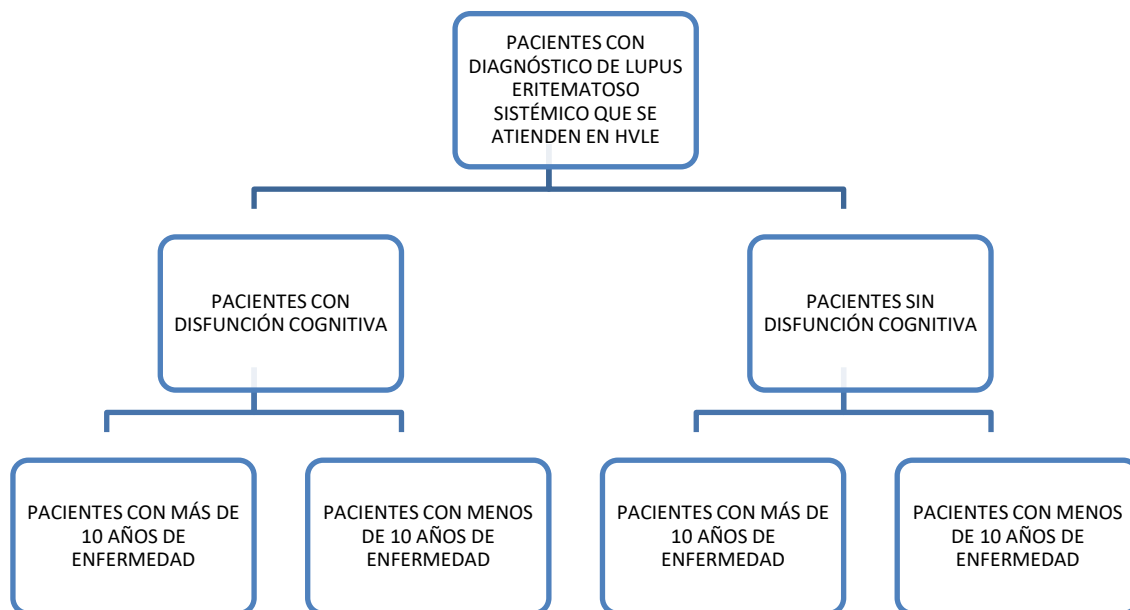
ANEXO N° 02:

MANUAL PARA LA APLICACIÓN DEL TEST DE MATRICES PROGRESIVAS DE RAVEN



## ANEXO N° 03

### DISEÑO METODOLÓGICO



← PRESENTE → ← PASADO →

PROSPECTIVO →

**ANEXO N° 04**

**PROTOCOLO RAVEN**  
**(Escala General)**

FECHA:

N° DE FICHA:

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9
10	10	10	10	10
11	11	11	11	11
12	12	12	12	12
P. Parc.	P. Parc.	P. Parc.	P. Parc.	P. Parc.

Edad Cron.: ..... Punt.: .....

T/minut. : ..... Percent.: .....

Discrep. : ..... Rango.: .....

C.I.; ..... Clasific.: .....

## ANEXO N° 05

### PROTOCOLO DE TEST DE MATRICES DE RAVEN ABREVIADO

FECHA:

N° DE FICHA:

<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4
5	5	5
6	6	6
7	7	7
8	8	8
9	9	9
10	10	10
11	11	11
12	12	12
P. Parc.	P. Parc.	P. Parc.

Edad Cron.: ..... Punt.: .....

T/ minut. : ..... Percent.: .....

**ANEXO N° 06**

**CLAVE DE CALIFICACIÓN TEST DE MATRICES PROGRESIVAS DE RAVEN  
ABREVIADO**

C	D	E
8	3	7
2	4	6
3	3	8
8	7	2
7	8	1
4	6	5
5	5	2
1	4	4
7	1	1
6	2	6
1	5	3
2	6	5

## ANEXO N° 07

### BAREMO PERCENTILAR PARA EVALUACIÓN DE PACIENTES

<b>Pc.</b>	<b>Pd.</b>
1	5
5	13
10	15
15	17
20	20
25	22
35	23
40	24
50	25
55	26
65	27
75	28
85	29
95	30
99	33
<b><i>N</i></b>	244
<b><i>M</i></b>	25.75
<b><i>DS</i></b>	5.7

## ANEXO N° 08

### INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAL – 2K

<b>Peso</b>	<b>variable</b>	<b>definición</b>
8	Convulsiones	De inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.
8	Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar actividades cotidianas del disturbio severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o conducta catatónica. Excluir uremia y causas secundarias a drogas.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función intelectual de inicio rápido y características clínicas fluctuantes, incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente, más por lo menos dos de los siguientes: alteración de percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
8	Trastorno visual	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragia coroidea o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas secundarias a drogas.
8	Trastorno de nervios craneales	Inicio de neuropatía sensitiva o motora que involucra nervios craneales. Incluye vértigo debido a Lupus.
8	Cefalea por lupus	Cefalea severa, persistente; puede ser tipo migraña, pero NO DEBE responder a analgésicos narcóticos.
8	Accidente cerebrovascular	De inicio reciente: Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Úlceras, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infarto periangioma, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
4	Artritis	> o Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (sensibilidad, tumefacción o derrame).
4	Miositis	Debilidad y dolor muscular proximal con CPK/aldolasa elevado o cambios de EMG o biopsia que indican miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros granulares o eritrocíticos.
4	Hematuria	Más de 5 G por campo. Excluir cálculos u otros.
4	Proteinuria	Mayor de 0,5 g/24h. de inicio reciente o incremento > de 0,5g/24h.
4	Piuria	Más de 5 leucocitos por campo. Excluir infecciones.
2	Rash	De inicio reciente o recurrencia de rash de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	De inicio reciente o recurrencia de pérdida de cabello anormal parche o difuso.
2	Úlcera de mucosas	De inicio reciente o recurrencia de úlcera nasal u oral.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico y por lo menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por EKG o ecocardiograma.
2	Hipocomplementemia	Disminución en CH50, C3, C4 por debajo de límite inferior normal del laboratorio.
2	Actividad del ADN	Actividad > del 25% por prueba de Farr o por encima del rango normal de laboratorio.
1	Fiebre	> 38° C Excluir causa infecciosa.
1	Trombocitopenia	< 100,000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a drogas.
1	Leucopenia	< 3000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a drogas.