

DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU ASOCIACIÓN CON ACTIVIDAD Y DAÑO

GUIDO DORMAN¹, MARINA MICELLI², VANESA COSENTINO², LAURA OTTONE¹, MARÍA ROSA NÚÑEZ¹, CARLOS MANGONE³, RAÚL C. REY¹, EDUARDO KERZBERG², OSVALDO GENOVESE¹

¹División Neurología, Hospital Ramos Mejía, ²Servicio de Reumatología, Hospital J. M. Ramos Mejía, ³Sección Neurología, Hospital F. Santojanni, Buenos Aires, Argentina

Resumen El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad reumatológica, que puede presentar en su evolución alteraciones neurocognitivas, con importante compromiso fronto-subcortical. Sin embargo, existe escasa evidencia publicada sobre la relación entre la disfunción cognitiva y la actividad y daño de la enfermedad sistémica. El objetivo del trabajo fue analizar dicha asociación. Se realizó un estudio observacional de corte transversal, incluyendo 84 pacientes con LES. Se evaluó la actividad con el índice de SLEDAI y el daño acumulado con el índice de SLICC. Mediante pruebas neuropsicológicas se evaluó la presencia de síntomas cognitivos, función cognitiva global, memoria verbal y visual, viso-construcción, fluencia verbal semántica, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. Se consideró disfunción en un área cognitiva a un rendimiento de más de 1.5 desvíos estándares por debajo de los valores normales del test neuropsicológico. Se observó asociación estadísticamente significativa entre un mayor valor de SLEDAI y la alteración en la memoria de trabajo, y un mayor valor de SLICC y el compromiso de la viso-construcción y la fluencia verbal semántica. La asociación observada en los pacientes con LES entre el grado de actividad o daño de la enfermedad con algunos dominios cognitivos podría estar involucrando diferentes mecanismos fisiopatogénicos de la disfunción cerebral de cada área con distinto grado de afectación o vulnerabilidad.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, deterioro cognitivo, SLIDAI, SLICC

Abstract *Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus in relation to disease activity and damage.* Systemic lupus erythematosus (SLE) is a rheumatic disease, which during its evolution may present neurocognitive dysfunction with fronto-subcortical compromise. However, there is no enough published evidence regarding the relationship between cognitive dysfunction and SLE activity and SLE induced damage. The objective of the study was to analyze this association. We designed an observational cross-sectional study including 84 patients with SLE. We used the SLEDAI index to evaluate activity and the SLICC index to evaluate cumulative damage. We used neuropsychological tests to assess the presence of cognitive symptoms, global cognitive function, verbal and visual memory, visual-construction, semantic verbal fluency, processing speed and working memory. Scores more than 1.5 standard deviations below adjusted normal values were considered as cognitive dysfunction. We observed a statistically significant association between the higher value of SLEDAI and working memory impairment and a higher value of SLICC and viso-construction and semantic verbal fluency impairment. The association observed in SLE patients between disease activity or damage and some cognitive domains may be involving different pathophysiological brain mechanisms of different areas with different degrees of severity and vulnerability.

Key words: systemic lupus erythematosus, cognitive impairment, SLEDAI, SLICC

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumatológica sistémica de etiología autoinmune, que puede presentar múltiples síndromes neuropsiquiátricos¹. Entre estos, los pacientes con LES pueden presentar en su evolución alteraciones neurocognitivas

asociadas a un relevante compromiso de los circuitos fronto-subcorticales, con una prevalencia de 3-80% según la literatura²⁻¹¹. Sin embargo, tanto los factores predisponentes como los mecanismos que subyacen a la disfunción cognitiva en el LES, no son bien conocidos. Existe escasa evidencia sobre la relación entre la disfunción cognitiva con la actividad y daño de la enfermedad sistémica e incluso los estudios publicados sobre esta asociación muestran resultados dispares²⁻¹⁰. El objetivo del trabajo fue analizar la asociación entre los índices de actividad y daño acumulado con las alteraciones cognitivas en pacientes con LES.

Recibido: 18-VII-2016

Aceptado: 5-VI-2017

Dirección postal: Dr. Guido Dorman, División Neurología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
e-mail: guido.dorman@gmail.com

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal en el que se analizaron 84 pacientes consecutivos del consultorio del servicio de reumatología del hospital Ramos Mejía, quienes cumplían al menos 4 criterios ACR/SLICC 2012 para clasificación de LES¹². Se contó con aceptación del Comité de Ética del Hospital Ramos Mejía y consentimiento informado de todos los pacientes.

Fueron registrados datos sobre edad, sexo, nivel de educación, tratamiento con corticoide y/o inmunosupresor (ciclofosfamida, micofenolato y/o azatioprina); al momento del estudio ningún paciente se encontraba en tratamiento con biológicos. Para evaluar la actividad de la enfermedad se utilizó el índice de SLEDAI¹³ y para daño acumulado el índice de SLICC^{14, 15}. Para evaluar la presencia de depresión se utilizó la escala de depresión y ansiedad hospitalaria¹⁶.

La evaluación neuropsicológica incluyó el *mini-mental state examination* (MMSE) como valor de disfunción cognitiva global; el inventario de síntomas cognitivos (CSI); dígitos/símbolos WAIS para medir velocidad de procesamiento; ordenamiento de números/letras WAIS para valorar memoria de trabajo; test de nominación de animales para evaluar fluencia verbal semántica; test de memoria verbal de Signoret para medir memoria inmediata, diferida y reconocimiento y test de la figura compleja de Rey para evaluar viso-construcción y memoria visual¹⁷. Los resultados de los tests realizados fueron ajustados acorde a edad y nivel de educación del paciente, según los valores normalizados en nuestra población. Se consideró disfunción al rendimiento de más de 1.5 desvíos estándares por debajo de los valores normales del test neuropsicológico.

Para el análisis estadístico se realizaron pruebas de Mann-Whitney, correlación lineal de Pearson y Chi cuadrado con corrección de Yates según la ocasión. Se consideró positivo estadísticamente un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Las características clínicas y demográficas de nuestros pacientes con LES se muestran en la Tabla 1. Presentamos una población con promedio de edad joven y un nivel de escolaridad medio. Podemos observar un bajo promedio en las escalas de actividad y daño acumulado de la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes se encontraba en tratamiento corticoide y un cuarto en tratamiento inmunosupresor. La media de MMSE fue alta y el valor promedio de síntomas cognitivos se presentó en niveles leves a moderados para el CSI.

La prevalencia de disfunción cognitiva en nuestros pacientes se muestra en la Tabla 2. El dominio más afectado fue la memoria de trabajo seguido de la velocidad de procesamiento y la memoria verbal diferida. Por otro lado, no se observó afección de la memoria de reconocimiento en ninguno de los pacientes.

En el análisis univariado de la correlación entre las escalas de SLEDAI y SLICC con las diferentes áreas cognitivas, datos reportados en la Tabla 3 y 4, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa

TABLA 1.– Características clínicas y demográficas de 84 pacientes con LES

Característica	N = 84
SLEDAI	2.26 (0-16)
SLICC	0.55 (0-5)
Terapia corticoide	55%
Terapia inmunosupresora	25%
Edad (años)	32.5 (17-68)
Sexo masculino	13%
Educación (años)	10.78 (2-19)
Depresión	10%
Deterioro global (MMSE)	28.7 (22-30)
Síntomas cognitivos (CSI)	31.2 (18-73)

Los valores expresan porcentaje (%) o media, entre paréntesis el rango de mínimo y máximo valor observado

TABLA 2.– Prevalencia de disfunción cognitiva en 84 pacientes con LES

Dominio cognitivo	Grado de disfunción
Velocidad de procesamiento	36%
Memoria de trabajo	42%
Fluencia verbal semántica	21%
Memoria verbal inmediata	23%
Memoria verbal diferida	36%
Reconocimiento	0%
Viso-construcción	20%
Memoria visual	22%

TABLA 3.– Análisis de la comparación entre SLEDAI y SLICC con el deterioro cognitivo global y los síntomas cognitivos

	Deterioro cognitivo global (MMSE)		Síntomas cognitivos (CSI)	
	r	p	r	p
SLEDAI	0.06	0.55	-0.04	0.66
SLICC	0.12	0.26	0.05	0.59

Los datos están expresados en r = índice de correlación de Pearson

entre el SLEDAI con la memoria de trabajo ($p = 0.04$) y entre el SLICC con la fluencia verbal semántica ($p = 0.03$) y la viso-construcción ($p = 0.04$).

Se correlacionaron los diferentes dominios cognitivos con las terapias con corticoides e inmunosupresores, la edad, años de educación y el grado de depresión. Se evidenció correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad con la memoria verbal inmediata ($p = 0.04$) y los años de educación con el deterioro cognitivo global ($p = 0.005$), velocidad de procesamiento ($p = 0.003$), memoria de trabajo ($p = 0.03$) y con memoria verbal inmediata ($p = 0.04$), sin encontrar asociación estadísticamente significativa con la terapia farmacológica y la depresión, datos informados en la Tabla 5 y 6.

Solo el SLEDAI y los años de educación correlacionaron ambos con la disfunción de un mismo dominio cognitivo (memoria de trabajo). Sin embargo, no se observó asociación significativa entre los valores de SLEDAI y los años de escolaridad ($r = 0.03$ $p = 0.71$).

Discusión

Nuestros resultados muestran una asociación entre un mayor grado de actividad del LES con la alteración de la memoria de trabajo y un mayor daño acumulado de la enfermedad con la alteración en la viso-construcción y la fluencia verbal semántica. Una debilidad y posible sesgo en la interpretación del estudio consiste en que tanto la

TABLA 4.— Análisis de la comparación entre SLEDAI y SLICC con múltiples áreas cognitivas

	Velocidad de procesamiento			Memoria de trabajo			Fluencia verbal semántica			Memoria verbal inmediata			Memoria verbal diferida			Viso-construcción			Memoria visual		
	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p
SLEDAI	2.38	2.18	0.96	2.96	1.46	0.04	3.33	1.96	0.84	3.35	2.23	0.87	3.22	1.69	0.19	2.17	2.13	0.95	2.31	2.09	0.96
SLICC	0.74	0.45	0.36	0.56	0.40	0.38	1.38	0.33	0.03	0.45	0.59	0.97	0.80	0.41	0.18	1.00	0.37	0.04	0.78	0.42	0.10

D = porcentaje de pacientes con respectiva variable, con disfunción; N = porcentaje de pacientes con respectiva variable, sin disfunción

TABLA 5.— Análisis de la comparación entre terapia con corticoide o inmunosupresor y depresión con el deterioro cognitivo global y síntomas cognitivos

	Deterioro cognitivo global (MMSE)			Síntomas cognitivos (CSI)		
	S	N	p	S	N	p
Corticoide	28.7	28.7	0.87	30.9	31.6	0.31
Inmunosupresor	28.5	28.7	0.36	30.0	31.6	0.23
Depresión	28.1	28.7	0.05	35.5	30.7	0.14

S = media de MMSE o CSI en pacientes con respectiva variable; N = media de MMSE o CSI en pacientes sin respectiva variable

TABLA 6.— Análisis de la comparación entre terapia con corticoide o inmunosupresor, y depresión con múltiples áreas cognitivas

	Velocidad de procesamiento			Memoria de trabajo			Fluencia verbal semántica			Memoria verbal inmediata			Memoria verbal diferida			Viso-construcción			Memoria visual		
	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p	D	N	p
Corticoide	61	52	0.59	62	48	0.34	61	54	0.81	60	54	0.87	70	47	0.05	70	51	0.25	52	56	0.98
Immuno-supresor	35	18	0.15	15	33	0.13	38	21	0.21	25	25	1	29	22	0.69	29	22	0.79	15	26	0.51
Depresión	19	5	0.11	15	6	0.37	16	9	0.62	10	10	0.90	12	9	0.89	5	10	0.89	21	6	0.13

D = porcentaje de pacientes con respectiva variable, con disfunción; N = porcentaje de pacientes con respectiva variable, sin disfunción

escala de SLEDAI como la de SLICC incluyen ítems de alteraciones cognitivas en sus respectivas puntuaciones. Sin embargo, cabe destacar que el valor total de los mismos dentro de la escala es relativamente baja y los mencionados ítems son datos subjetivos (síntomas) no estandarizados, a diferencia de los que se objetivan en la evaluación neuropsicológica empleada.

Las probables diferencias encontradas con los resultados de Conti y col.⁵ que observaron una correlación entre el SLEDAI con la atención y el SLICC con la atención y la viso-espacialidad, quizás sean debidas a una diferente subdivisión y especificidad de los dominios cognitivos evaluados en ambos trabajos.

La relación entre la disfunción cognitiva global con la actividad y daño de la enfermedad no es clara ya que en estudios previos tanto de Conti y col.⁵ como de Mikdashi & Handwerger¹⁸ encontraron una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, Carbotte y col.², Tomietto y col.²⁰ y Olazarán y col.⁶ no la hallaron. En nuestro estudio no observamos asociación entre estas variables. Esto podría deberse a que como instrumento de medida de disfunción cognitiva global se utilizó el MMSE de Folstein cuya sensibilidad para detectar deterioro cognitivo leve es bajo¹⁹.

Por otro lado, los hallazgos encontrados se explicarían porque la enfermedad activa y el daño acumulado podrían estar involucrando diferentes mecanismos fisiopatogénicos de la disfunción cerebral. Estos mecanismos en ambos casos serían independientes de la terapia farmacológica y de los trastornos depresivos. Sin embargo, es interesante destacar que tanto la actividad como el daño acumulado de la enfermedad se asociaron con una afección del circuito fronto-subcortical dorso-lateral, justamente el más comprometido en pacientes con LES tanto en nuestra población como en la literatura internacional^{9-11, 20}.

En conclusión, en nuestro estudio encontramos que la actividad y el daño acumulado de la enfermedad sistémica se asoció con una mayor disfunción en diferentes dominios cognitivos, lo que sugiere que la presencia de múltiples factores y mecanismos fisiopatogénicos, aun no bien conocido, están implicados en las alteraciones neurocognitivas en pacientes con LES.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboración de Nadia Domínguez y María Elena Gaona por la búsqueda y recolección de datos y de Oscar Ianovsky y Manuel Lago por el aporte en el análisis estadístico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology

- nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
2. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 357-64.
 3. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 411-6.
 4. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2035-45.
 5. Conti F, Alessandri C, Perricone C, et al. Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *Plos One* 2012; 7: e33824.
 6. Olazarán J, López-Longo J, Cruz I, Bittini A, Carreño L. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Correlates; *Eur Neurol* 2009; 62: 49-55.
 7. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol* 2000; 247: 273-9.
 8. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005; 2564: 297-303.
 9. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus Past, Present, and Future. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3286-98.
 10. Pizova NV. Cognitive impairments in systemic lupus erythematosus. *N V Neurosci Behav Physi* 2015; 45: 586.
 11. Bonelli R, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 141-51.
 12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 13. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
 14. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.
 15. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 809-13.
 16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
 17. Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Sub-committee, Mikdashi JA, Esdaile JM, et al. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus* 2007; 16: 418-25.
 18. Mikdashi J, Handwerger B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1555-60.
 19. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the minimal state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1555-60.
 20. Tomietto P, Annese V, D'agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1461-72.