

# TESIS DOCTORAL

## Exploración de las alteraciones neuropsiquiátricas, cognitivas y neuroinflamatorias en pacientes con lupus eritematoso sistémico

### Doctoranda

María Recio Barbero

### Directores

Rafael Segarra Echevarría

Margarita Sáenz Herrero

**Barakaldo, 2023**









*“[...] Y una vez que la tormenta termine, no recordarás cómo lo lograste.  
Ni siquiera estarás seguro de si la tormenta ha terminado realmente.  
Pero una cosa es segura. Cuando salgas de esa tormenta, no serás la  
misma persona que entró en ella. De eso trata la tormenta”.*

***Kafka en la orilla. Haruki Murakami***



## Agradecimientos

Esta aventura empezó allá por el año 2016 - 2017, de forma inesperada, como suelen suceder la mayoría de las cosas en la vida. Desde entonces, solo puedo agradecer a todas las personas que han ido apareciendo en mi camino, tanto a nivel profesional como personal.

No puedo comenzar este apartado sin agradecer a Marga y a Rafa por todo el apoyo, esfuerzo, dedicación y tenacidad que me han enseñado a lo largo de estos años. Gran parte tanto de mi formación profesional, como a nivel personal, no hubiera sido igual sin vuestro esfuerzo desinteresado, a pesar de los mil quebraderos de cabeza y fórmulas (casi) imposibles para que todo esto saliera adelante. Mil gracias a ambos.

Del mismo modo, no puedo olvidarme de mis compañeros y compañeras del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Cruces, por todo lo que me han enseñado a lo largo de estos años. A Julen y a Karmelo por las conversaciones y planes alternativos mendizales. Gracias a Oiane y a Noemí, por los infinitos cafés terapéuticos en el "nuevo loft", a Elene y a Ana, por encender muchas más velas, por tener infinitas dudas, que tampoco pasa nada por tenerlas, y cuidar a las michi-printzesas. Y mil gracias a Sara y a Janire por siempre estar al pie del cañón. Jani, sin tu ayuda gran parte de este trabajo no hubiera sido posible.

A Guillermo, por acogerme en su equipo, adentrarme en el mundo del lupus y alimentarme a base de galletas. Agradecer al equipo de enfermería tanto del Servicio de Psiquiatría como al equipo de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Eva, Maribel, Eli, Leire, Mónica y demás compañeras que siempre han estado dispuestas en embarcarse en estas aventuras de investigación, ya que sin vuestra colaboración esto sería mucho más complicado. Asimismo, agradecer a cada una de las pacientes que han participado de forma desinteresada en este estudio, aportándome su visión de la realidad de las patologías autoinmunes.

Gran parte de este trabajo no hubiese sido posible sin el esfuerzo, dedicación y constancia de Igor y Javier. No puedo más que tener palabras de agradecimiento al equipo de Neuropsicofarmacología de la UPV/EHU, y de los grandes profesionales y amigos que he hecho a lo largo de estos años. Por este motivo, quisiera agradecer la suerte que es trabajar con ellos mano a mano, mila esker benetatik, Igor, Javier, Koldo, Leyre eta Paula. Del mismo modo, agradecer tanto a las compañeras del Servicio de Análisis Clínicos del HUC, en especial a Raquel Pérez, por adoptarme temporalmente en vuestra Unidad y enseñarme el universo paralelo del laboratorio.

Gracias a mis amigos, Liza, Iratxe, Bobby por estar siempre ahí, a pesar del (poco) tiempo y, en ocasiones, distancia. Gracias a Ion por los consejos y haber sido participe (y parte) de este camino. A Iñigo por los planes improvisados y por las escapadas exprés a Donosti.

Y gracias a ti, Rodrigo, por aparecer cuando menos lo esperaba. Por los bancos de instrumentos desaparecidos en extrañas circunstancias, los rusos blancos, las tardes de biblioteca y estadística y quizás, solo quizás, por Ghost Division.

Quisiera terminar este apartado agradeciendo a mi familia por, simplemente, siempre estar ahí y apoyarme en mis proyectos y desvaríos varios. En especial a mis hermanos, Iker y Jesús, por enseñarme tanto. Y ya de paso, espero que este sea un buen regalo post-cumpleaños.

Y, por último, a Deme: lo conseguí.

En Barakaldo, septiembre de 2023





# Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción</b>  | <b>17</b> |
| <b>1. Aspectos generales del lupus eritematoso sistémico</b>   | <b>25</b> |
| <b>1.1. Epidemiología</b>  | <b>26</b> |
| <b>1.2. Mecanismos involucrados en la etiopatogenia y patofisiología del lupus eritematoso sistémico</b> | <b>29</b> |
| 1.2.1. Factores Genéticos:   | 31        |
| 1.2.2. Factores Hormonales:  | 32        |
| 1.2.3. Factores Socioambientales:  | 33        |
| <b>1.3. Presentación clínica del LES</b>   | <b>34</b> |
| <b>1.4. Criterios diagnósticos y clasificatorios del LES</b>   | <b>37</b> |
| 1.4.1 Nuevos criterios diagnósticos del LES  | 39        |
| <b>1.5 Mortalidad, Supervivencia y Pronóstico en LES</b>   | <b>42</b> |
| <b>2 Lupus Neuropsiquiátrico: manifestaciones neurológicas y psiquiátricas en pacientes con LES</b>      | <b>46</b> |
| 2.1 Prevalencia y presentación clínica de alteraciones neurológicas y psiquiátricas en pacientes con LES | 46        |
| 2.1.1 Principales manifestaciones psiquiátricas en pacientes con LES                                     | 49        |
| <b>2.2 Prevalencia de las alteraciones cognitivas y perfil de afectación neuropsicológica</b>            | <b>53</b> |
| 2.2.1 Perfil de afectación cognitiva   | 57        |
| 2.2.2 Depresión y alteraciones cognitivas  | 58        |
| <b>2.3 Etiopatogenia del lupus neuropsiquiátrico: El papel de la neuroinflamación</b>                    | <b>60</b> |
| <b>2.4 Calidad de vida e impacto funcional</b>   | <b>67</b> |
| <b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>   | <b>26</b> |
| 1. Hipótesis   | 77        |
| 2. Objetivos   | 79        |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>  | <b>75</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>1. Métodos: Diseño del estudio</b>  | <b>83</b>  |
| 1.1 Diseño general del estudio y aspectos éticos   | 83         |
| <b>1.2 Sujetos de estudio: Criterios de inclusión y exclusión</b>  | <b>85</b>  |
| <b>1.3 Variables recogidas en el estudio</b>   | <b>88</b>  |
| 1.3.1 Variables clínicas:  | 88         |
| 1.3.2 Variables cognitivas:  | 89         |
| 1.3.2.1 Definición operativa de disfunción cognitiva y de deterioro cognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico | 89         |
| 1.3.2.2 Conversión de las puntuaciones directas a puntuaciones normalizadas  | 90         |
| 1.3.3 Muestras biológicas:   | 90         |
| <b>1.4 Análisis estadístico de los datos</b>   | <b>92</b>  |
| <b>RESULTADOS</b>  | <b>82</b>  |
| <b>Parte I. Prevalencia de las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico</b>            | <b>99</b>  |
| 1. Características generales de la muestra   | 99         |
| 2. Predictores clínicos autoinmunes de presentar un trastorno del estado de ánimo  | 103        |
| 3. Predictores psiquiátricos de presentar un trastorno del estado de ánimo en pacientes con LES                            | 104        |
| <b>Parte II. Prevalencia y perfil de afectación cognitiva y funcionalidad de pacientes afectados con LES y LES-TDM</b>     | <b>106</b> |
| 1. Descriptivo general de la muestra   | 107        |
| 2. Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con LES   | 109        |
| 2.1 Atención   | 112        |
| 2.2 Aprendizaje y memoria verbal   | 113        |
| 2.2.1 Aprendizaje y recuerdo libre a corto plazo   | 114        |
| 2.2.2 Aprendizaje y memoria verbal a largo plazo   | 115        |
| 2.3 Aprendizaje y memoria visual   | 116        |
| 2.3.1 Aprendizaje y memoria visual a corto plazo   | 116        |
| 2.3.2 Aprendizaje y memoria visual a largo plazo   | 117        |
| 2.4 Función ejecutiva  | 118        |

|   |            |
|---|------------|
| 2.5 Memoria de trabajo _____  | 119        |
| 2.6 Velocidad manual motora _____   | 120        |
| 2.7 Velocidad de procesamiento _____  | 120        |
| <b>3. Impacto de las variables clínicas en el rendimiento cognitivo _____</b>   | <b>122</b> |
| <b>4. Asociaciones exploratorias entre parámetros clínicos y la función cognitiva _____</b>   | <b>125</b> |
| 4.1 Asociación entre el rendimiento neurocognitivo, valores autoinmunes y medidas de depresión, ansiedad, calidad de sueño y fatiga _____ | 125        |
| 4.1.2 Aprendizaje y memoria visual _____  | 126        |
| 4.1.3 Aprendizaje y memoria verbal _____  | 126        |
| 4.1.4 Función ejecutiva _____   | 127        |
| 4.1.5 Memoria de trabajo _____  | 128        |
| 4.1.6 Velocidad de procesamiento _____  | 129        |
| 4.1.7 Velocidad de procesamiento manual motora _____  | 131        |
| <b>5. Influencia de los síntomas neuropsiquiátricos en la calidad de vida de pacientes con LES _____</b>                                  | <b>132</b> |
| 5.1 Función física _____  | 132        |
| 5.2 Dolor corporal _____  | 133        |
| 5.3 Salud General _____   | 133        |
| 5.4 Vitalidad _____   | 134        |
| 5.5 Función Social _____  | 134        |
| 5.6 Rol Emocional _____   | 135        |
| 5.7 Salud Mental _____  | 135        |
| <b>Parte III. Perfil de afectación hematológica, inflamatoria y metabólica en pacientes con LES y LES-NP _____</b>                        | <b>137</b> |
| <b>1. Parámetros metabólicos _____</b>  | <b>137</b> |
| 1.1 Colesterol total _____  | 137        |
| 1.2 Triglicéridos _____   | 138        |
| 1.3 Colesterol HDL _____  | 139        |
| 1.4 Colesterol LDL _____  | 140        |
| 1.5 Índice de masa corporal _____   | 141        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>2. Perfil de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias</b>   | <b>143</b> |
| 2.1 Interleucina 6 (IL-6)  | 143        |
| 2.2 Interferón gamma (INF- $\gamma$ )  | 144        |
| 3.2 Ratio Plaquetas/Linfocitos (PLR)   | 148        |
| 3.3 Ratio Monocitos/Linfocitos (MLR)   | 149        |
| 3.4 Ratio Neutrófilos/Linfocitos (NLR)   | 150        |
| <b>4. Marcadores de daño astrocítico y glial</b>   | <b>151</b> |
| 4.1 Enolasa neuronal Específica (NSE)  | 151        |
| 4.2 Proteína S100B   | 152        |
| <b>DISCUSIÓN</b>   | <b>157</b> |
| <b>Parte I. Prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES y predictores clínicos de trastornos del ánimo</b>                           | <b>159</b> |
| <b>Parte II. Prevalencia de deterioro cognitivo e implicación de las variables clínicas en el rendimiento cognitivo y funcionalidad de pacientes con LES</b> | <b>165</b> |
| 2.1 Prevalencia de afectación según dominios cognitivos  | 169        |
| 2.2 Calidad de vida e impacto funcional del LES  | 173        |
| <b>Parte III. Perfil de afectación hematológica, inflamatoria y metabólica en pacientes con LES y NLES</b>   | <b>177</b> |
| 3.1 Perfil diferencial de parámetros metabólicos   | 178        |
| 3.1.1 Influencia de las variables clínicas y sociodemográficas en el perfil metabólico   | 179        |
| 3.1.2 Relación entre el perfil metabólico e inflamación  | 180        |
| 3.2 Perfil diferencial inflamatorio en el LES: el papel de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en pacientes con patología depresiva           | 182        |
| <b>3.2.1 Interleucina 6 (IL-6)</b>   | <b>182</b> |
| <b>3.2.2 Interferón gamma (IFN-<math>\gamma</math>)</b>  | <b>183</b> |
| <b>3.2.3 Interleucina 10 (IL-10)</b>   | <b>184</b> |
| <b>3.3 Marcadores de inflamación de fase aguda:</b>  | <b>185</b> |
| <b>3.3.1 Proteína C reactiva (PCR)</b>   | <b>185</b> |

|   |            |
|---|------------|
| 3.3.2 Marcadores de inflamación asociados a los ratios hematológicos _____  | 187        |
| <b>3.4 Marcadores de lesión glial y astrocítica en el SNC: el papel de la proteína S100B y la enolasa neuronal específica (NSE) _____</b> | <b>189</b> |
| 3.4.1 Proteína S100B _____  | 189        |
| 3.4.2 Enolasa neuronal específica (NSE) _____   | 190        |
| <b>CONCLUSIONES _____</b>   | <b>193</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA _____</b>   | <b>197</b> |
| <b>ANEXOS _____</b>   | <b>223</b> |
| <b>Anexo 1. Informe favorable CEIC _____</b>  | <b>225</b> |
| <b>Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos: variables clínicas y neuropsicológicas _____</b>   | <b>226</b> |

## Índice de figuras

- Figura 1.** Factores y mecanismos involucrados en la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico. Adaptado de Smith, Lythgoe, Midgley, Beresford, & Hedrich, 2019 \_\_\_\_\_ 31
- Figura 2.** Principales manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. Adaptado de Kaul et al., 2016 \_\_\_\_\_ 37
- Figura 3.** Vías patogénicas asociadas a las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central y periférico en el lupus neuropsiquiátrico. Adaptado de Hanly et al., 2014 \_\_\_\_\_ 62
- Figura 4.** Principales preocupaciones relacionadas con el impacto psicosocial y de calidad de vida de la enfermedad en pacientes con lupus. Adaptado de Olesinska & Saletra, 2018 \_\_\_\_\_ 70
- Figura 5.** Puntuación T obtenida en la prueba Trail Making Test – parte B para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) \_\_\_\_ 112
- Figura 6.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo libre inmediato del test de aprendizaje verbal España-Complutense para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) \_\_\_\_\_ 113
- Figura 7.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo libre a corto plazo del test de aprendizaje verbal España-Complutense para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) \_\_\_\_\_ 114
- Figura 8.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo libre a largo plazo del test de aprendizaje verbal España-Complutense para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) \_\_\_\_\_ 115
- Figura 9.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo inmediato del test de figura compleja de rey para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) \_\_\_\_\_ 116
- Figura 10.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo diferido a largo plazo del test de figura compleja de rey para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM)\_\_\_\_\_ 117
- Figura 11.** Puntuación T obtenida en test de Stroop (palabra-color) y la prueba de fluidez verbal del test COWAT para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM)\_\_\_\_\_ 118

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 12.</b> Puntuación T obtenida en la subprueba letras y números de la escala Wechsler de inteligencia para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM)                                    | 119 |
| <b>Figura 13.</b> Puntuación T obtenida en la prueba finger tapping test para la mano dominante y no dominante para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM)                                    | 120 |
| <b>Figura 14.</b> Puntuación T obtenida en la subprueba clave de números de la escala Wechsler de inteligencia y la parte A del trail making test para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) | 121 |
| <b>Figura 15.</b> Relación entre la puntuación T del recuerdo inmediato de la figura compleja de rey y la puntuación de la subescala para la evaluación de la anhedonia de la escala para evaluar la depresión Montgomery-Asberg  | 126 |
| <b>Figura 16.</b> Relación entre la puntuación T del test de Stroop (palabra-color) y la puntuación de fatiga global del cuestionario de severidad de la fatiga (FSS)   | 127 |
| <b>Figura 17.</b> Relación entre la puntuación T del test de Stroop (palabra-color) y la puntuación total de la escala para la evaluación de la depresión Montgomery-Asberg   | 128 |
| <b>Figura 18.</b> Relación entre la puntuación T del subtest de letras y números de la escala Wechsler de inteligencia y la puntuación total y de anhedonia de la escala para la evaluación de la depresión Montgomery-Asberg   | 129 |
| <b>Figura 19.</b> Relación entre la puntuación T del subtest de claves de números de la escala Wechsler de inteligencia y la parte A del trail making test con la puntuación total de fatiga de la escala de severidad de la fatiga (FSS)   | 130 |
| <b>Figura 20.</b> Relación entre la puntuación T del subtest de clave de números de la escala Wechsler de inteligencia y la puntuación total y de anhedonia de la escala para la evaluación de la depresión Montgomery-Asberg   | 131 |
| <b>Figura 21.</b> Niveles de colesterol total para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)  | 137 |
| <b>Figura 22.</b> Niveles de triglicéridos para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)   | 138 |
| <b>Figura 23.</b> Niveles de colesterol HDL para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)  | 139 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 24.</b> Niveles de colesterol LDL para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)                    | 141 |
| <b>Figura 25.</b> Niveles de interlucina-6 (IL-6) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)              | 144 |
| <b>Figura 26.</b> Niveles de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) | 145 |
| <b>Figura 27.</b> Niveles de interlucina-10 (IL-10) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)            | 146 |
| <b>Figura 28.</b> Niveles de proteína C reactiva (PCR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)         | 147 |
| <b>Figura 29.</b> Ratio plaquetas/linfocitos (PLR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)             | 148 |
| <b>Figura 30.</b> Ratio monocitos/linfocitos (MLR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)             | 149 |
| <b>Figura 31.</b> Ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)           | 150 |
| <b>Figura 32.</b> Niveles de enolasa neuronal específica (NSE) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) | 151 |
| <b>Figura 33.</b> Niveles de la proteína S100B para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)                 | 152 |

## Índice de tablas

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabla 1.</b> Nuevos Criterios clínicos EULAR/ACR de 2019 para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. <i>Adaptado de Aringer et al., 2019.</i>  | 41  |
| <b>Tabla 2.</b> Principales manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al lupus eritematoso sistémico. <i>Adaptado de Jeltsch-David &amp; Muller, 2014.</i>                                      | 48  |
| <b>Tabla 3.</b> Principales factores clínicos y sociodemográficos que afectan al rendimiento neurocognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico <i>Adaptado de Mikdashi et al., 2017.</i> | 55  |
| <b>Tabla 4.</b> Batería neuropsicológica de 1 hora propuesta por el comité ad hoc del ACR para la evaluación del rendimiento cognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico.               | 56  |
| <b>Tabla 5.</b> Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.  | 100 |
| <b>Tabla 6.</b> Prevalencia de patología mental según criterios CIE-10.  | 102 |
| <b>Tabla 7.</b> Análisis de regresión logística múltiple de los factores predictivos de los trastornos del estado de ánimo en pacientes con lupus eritematoso sistémico.                           | 106 |
| <b>Tabla 8.</b> Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.  | 107 |
| <b>Tabla 9.</b> Perfil de rendimiento cognitivo de controles y pacientes con lupus eritematoso sistémico y lupus neuropsiquiátrico.  | 111 |
| <b>Tabla 10.</b> Características sociodemográficas y clínicas de los controles y pacientes incluidos.  | 124 |
| <b>Tabla 11.</b> Matriz de correlaciones entre variables clínicas y calidad de vida  | 136 |
| <b>Tabla 12.</b> Características clínicas y analíticas del total de la muestra   | 142 |
| <b>Tabla 13.</b> Matriz de correlación entra parámetros analíticos y la escala de depresión Montgomery- Åsberg   | 154 |

## Abreviaturas

**ACR:** Colegio americano de reumatología

**ANA:** Anticuerpos antinucleares

**CGI:** Escala de impresión clínica global

**CIE-10:** Clasificación internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, 10.<sup>a</sup> edición.

**COS:** Cuestionario de Oviedo de calidad del sueño

**EXPTRA-S:** Cuestionario de screening de experiencias traumáticas

**FTT:** Finger Tapping Test

**HARS:** Escala de ansiedad de Hamilton

**HLA:** Antígeno leucocitario humano

**HQoL:** Calidad de vida relacionada con la salud

**IFN- $\alpha$ :** Interferón alfa

**IFN- $\gamma$ :** Interferón gamma

**IL-6:** Interleucina 6

**IL-10:** Interleucina 10

**IMC:** Índice de masa de corporal

**LES:** Lupus eritematoso sistémico

**LES-NP:** Lupus neuropsiquiátrico

**LES-TDM:** Lupus eritematoso sistémico con patología depresiva comórbida

**MADRS:** Escala de depresión de Montgomery-Åsberg

**MLR:** Ratio monocitos/linfocitos

**NLR:** Ratio neutrófilos/linfocitos

**NSE:** Enolasa neuronal específica

**PCR:** Proteína C reactiva

**PLR:** Ratio plaquetas/linfocitos

**ROCF:** Test de copia de la Figura Compleja de Rey-Osterreich

**Rho:** Correlación de Spearman

**SF-36:** Cuestionario de salud SF-36

**S100B:** Proteína S100B

**SCID:** Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del eje I del DSM-5

**SNC:** Sistema nervioso central

**SNP:** Sistema nervioso periférico

**TAVEC:** Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

**TDM:** Trastorno depresivo mayor

**TMT-A:** Trail Making Test, parte A

**TMT-B:** Trail Making Test, parte B

**QoL:** Calidad de vida



# Introducción



## 1. Aspectos generales del lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES), comúnmente conocido como lupus, es una enfermedad inflamatoria autoinmune, crónica y compleja, caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra diversos autoantígenos (Kaul et al., 2016). Es un trastorno heterogéneo que puede afectar a múltiples sistemas a nivel orgánico, lo que da lugar a un gran número de manifestaciones clínicas y, por ende, a un proceso de diagnóstico complejo. Entre las principales manifestaciones de la enfermedad, la piel, la función hepática e incluso el sistema nervioso central, son algunos de los principales sistemas afectados, lo que repercute directamente en la calidad de vida de los pacientes (Kaul et al., 2016; Schwartz, Stock, Putterman, 2019).

Ante esta situación, el lupus supone una enfermedad con una clínica compleja y con una importante repercusión sobre la funcionalidad del día a día de las personas, con afectación tanto a nivel físico como de salud mental. De hecho, se estima que el LES afecta a más de 5 millones de personas a nivel mundial, siendo una enfermedad que afecta en mayor medida a mujeres jóvenes (15-44 años) (Kaul et al., 2016). La mortalidad asociada a la propia enfermedad ha sufrido un descenso considerable desde la segunda mitad del siglo XX, con un incremento de la esperanza de vida debido a los avances tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento (Carter, Barr, Clarke, 2016; Kaul et al., 2016). A pesar de ello, el LES se encuentra entre las principales patologías autoinmunitarias como causa de morbimortalidad en mujeres jóvenes de mediana edad (Walsh & Rau, 2000).

Se estima que el LES es una enfermedad con un impacto significativo tanto a nivel de salud como en el ámbito sociolaboral, con un coste anual estimado de 25.000 a 50.000 dólares estadounidenses por paciente, dependiendo del estado activo de la enfermedad y el consecuente daño orgánico acumulado asociado al LES (Meacock, Dale, Harrison, 2013). Comparativamente, dentro de la comunidad europea, el coste directo estimado del tratamiento médico de la patología asciende hasta 5000€ por paciente/año (Doria et al., 2014), cuyo coste total se ve incrementado en aquellos pacientes con mayor actividad de la enfermedad

## Introducción

(Cervera et al., 2013). Considerando que el costo asociado a la patología se ve agravado por la presencia de exacerbaciones de la enfermedad, así como por la presencia de enfermedades concomitantes, resulta necesario un diagnóstico precoz, así como un abordaje terapéutico multidisciplinar.

A pesar de los notables avances realizados en el conocimiento y tratamiento del LES, su etiología es aún desconocida, cursando con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y un curso heterogéneo de la enfermedad (Bertsias, Pamfil, Fanouriakis, Boumpas, 2013; Hanly, 2014). En este sentido, desde la introducción de los criterios clasificatorios establecidos en la década de los años ochenta por el consenso de la American Rheumatism Association (actualmente American College of Rheumatology o ACR) y sus posteriores modificaciones, se ha avanzado en la investigación epidemiológica de la patología. Esto ha permitido mejorar nuestra comprensión de la incidencia y prevalencia del LES, así como la identificación de sus principales manifestaciones clínicas, la búsqueda de potenciales biomarcadores y, en última instancia, la mejora de la calidad de vida de los pacientes con LES.

Dado la falta de biomarcadores específicos para la detección temprana y tratamiento del LES, se han realizado diversos esfuerzos para mejorar su clasificación y diagnóstico. En este contexto, los criterios clínicos utilizados para el diagnóstico han evolucionado a lo largo de las últimas décadas con el objetivo principal de lograr una mayor sensibilidad y especificidad clínica.

### **1.1. Epidemiología**

Desde el punto de vista epidemiológico, el LES es una enfermedad autoinmune asociada a un aumento en la mortalidad prematura (Yurkovich, Vostretsova, Chen, & Aviña-Zubieta, 2014; Moghaddam, Marozoff, Li, Sayre, & Zubieta, 2021; Singh & Yen, 2018). La incidencia global del LES varía considerablemente entre países, dependiendo de diversos criterios clínicos y socioculturales, entre

ellos la edad de debut en la enfermedad, la presencia de discrepancia en el uso de criterios clínicos clasificatorios, la atribución de patologías concomitantes como los cuadros neuropsiquiátricos, así como la presencia de dificultades inherentes ante la ausencia de biomarcadores específicos e incluso la inequidad en el acceso a recursos sanitarios (Barber, Falasinnu, Ramsey-Goldman, Clarke, 2023; Carter et al., 2016; Moghaddam, Marozoff, Li, Sayre, Zubieta, 2021; Singh & Yen, 2018).

En términos generales, el LES es una patología autoinmune que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes. Se estima que una proporción mujer/hombre 3:1 en niños y adolescentes, con un incremento de 9:1 entre la pubertad y el periodo de la menopausia, frecuentemente atribuido a factores hormonales (Kaul et al., 2016). Además, se observa una mayor frecuencia y gravedad en determinados grupos étnicos y raciales, especialmente en personas de origen africano que migran a América del Norte y a Europa, como en el caso de los afroamericanos, donde se observan tasas de incidencia y prevalencia mayores en comparación a la población caucásica (Kabani & Ginzler, 2019; Rees et al., 2017). De manera similar, se ha descrito un incremento en la incidencia en otras regiones a nivel mundial, como es el caso de los nativos americanos, afrocaribeños, aborígenes australianos, así como en determinadas poblaciones asiáticas (Barber et al., 2023). Las diferencias en la presentación de minorías étnicas y poblacionales han sido objeto de debate en los últimos años, debido a un incremento global de la prevalencia del LES (González, Ugarte-Gil, Pons-Estel, & Alarcón, 2023).

A nivel global, se estima una incidencia de 5,14 casos (1,4 a 15,3) por cada 100.000 personas/año, afectando a 0,40 millones de personas con un diagnóstico reciente (Rees et al., 2017; Tian et al., 2023). Al desglosar por sexos, las mujeres presentan una mayor incidencia, con valores estimados de 8,82 casos (2,4 a 25,99) por cada 100.000 personas/año en comparación la incidencia estimada de 1,53 casos (0,41 a 4,46) por cada 100.000 personas/año en el caso de los hombres (Duarte-García et al., 2022; Tian et al., 2023; Rees et al., 2017).

## Introducción

Respecto a las tasas de prevalencia, se observó una mayor variabilidad respecto a las de incidencia, con tasas más altas en Estados Unidos (EE.UU.) en comparación con otros países. En este sentido, estudios recientes realizados en EE.UU. han observado un incremento en la prevalencia del LES desde 30,6 casos por cada 100.000 personas en 1985 hasta 97,4 casos por cada 100.000 personas en 2015 (Barber et al., 2023; Duarte-Garcia et al., 2022).

En nuestro Estado, estudios recientes también han señalado un incremento en la detección de casos de LES, observándose un incremento considerable con una prevalencia inicial de 91 casos por cada 100.00 personas en el año 2000 (estudio EPISER2000) (Carmona et al., 2001) hasta 210 casos por cada 100.000 personas en el estudio EPISER2016 de 2016 (Cortés-Verdu et al., 2020).

Como explicación a este incremento observado, entre las diversas explicaciones vertidas se encuentra un incremento de la diversidad racial y étnica de la población, lo que contribuye a un incremento del riesgo genético (Duarte-García et al., 2022). Esta hipótesis cuenta con el respaldo de otros expertos en el área (González, Ugarte-Gil, Pons-Estel, Alarcón, 2023). Además, se ha planteado varias explicaciones adicionales para las diferencias en la prevalencia del LES.

Entre otras posibles explicaciones, se puede observar que gran parte de los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha ha utilizado un conjunto heterogéneo de criterios diagnósticos propuestos por diferentes sociedades científicas. Algunos de estos estudios han empleado los criterios de la ACR en 1982 (Tan et al., 1982), e incluso versiones no validadas publicadas en 1977 para clasificar a los pacientes. Además, se ha sugerido que la interacción de factores ambientales y epigenéticos específicos también puede influir en la prevalencia del LES. Incluso la evaluación clínica para el diagnóstico se ha visto afectada por la falta de recursos materiales, como pruebas inmunológicas y médicas complementarias, en países socioeconómicamente deprimidos (Borchers, Naguwa, Shoenfeld, Gershwin, 2010; Carter, Barr, Clarke, 2016).

## **1.2. Mecanismos involucrados en la etiopatogenia y patofisiología del lupus eritematoso sistémico**

El LES es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida en la que intervienen diversos mecanismos etiopatogénicos. Entre las principales causas descritas se encuentra la alteración de la respuesta autoinmune, en la cual los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos responden de manera ineficiente, generando una respuesta inmune inapropiada contra las células que contienen ácido nucleico (conocidas comúnmente como anticuerpos antinucleares o ANAs) (Bengtsson & Rönnblom, 2017). Como consecuencia, la manifestación de dichas respuestas juega un papel crítico, ya que contribuyen a la lesión tisular y de órganos mediante una serie de procesos bioquímicos alterados, como la liberación de citocinas proinflamatorias, o la producción patogénica de autoanticuerpos debida a la activación aberrante de linfocitos T y B autorreactivos (Bengtsson & Rönnblom, 2017; Choi, Kim, Craft, 2012).

El papel patogénico crucial de los linfocitos B y T en el LES ha sido extensamente descrito en la literatura (Tsokos et al., 2016; Crow, 2023). Dentro de las funciones descritas del sistema inmunitario, las células B autorreactivas generan una variedad de anticuerpos antinucleares (ANA), incluyendo los anti-DNA de doble cadena, los anti-RNA y las proteínas ANTI-NRA y anti-RNA asociadas, lo que subraya la complejidad de los procesos inmunológicos implicados (Choi et al., 2012; Pisetsky, 2020). Entre los aspectos cruciales de la etiopatogenia del LES esta la formación de complejos inmunes que involucran los ANA y otro material nuclear (Tay, Celhar, Fairhurst, 2020). En este sentido, el depósito excesivo de estos complejos inmunes en los tejidos desencadena una cascada de eventos proinflamatorios (Choi et al., 2012; Crow, 2023; Tsokos et al., 2016).

Sin embargo, la producción de anticuerpos contra estos ácidos nucleicos no es exclusiva del LES, ya que es frecuente encontrarlos en la población general sin que esto llegue a desarrollar la enfermedad (Pisetsky, 2020). Por lo tanto, esto sugiere la existencia de otros mecanismos moleculares implicados en el desarrollo

## Introducción

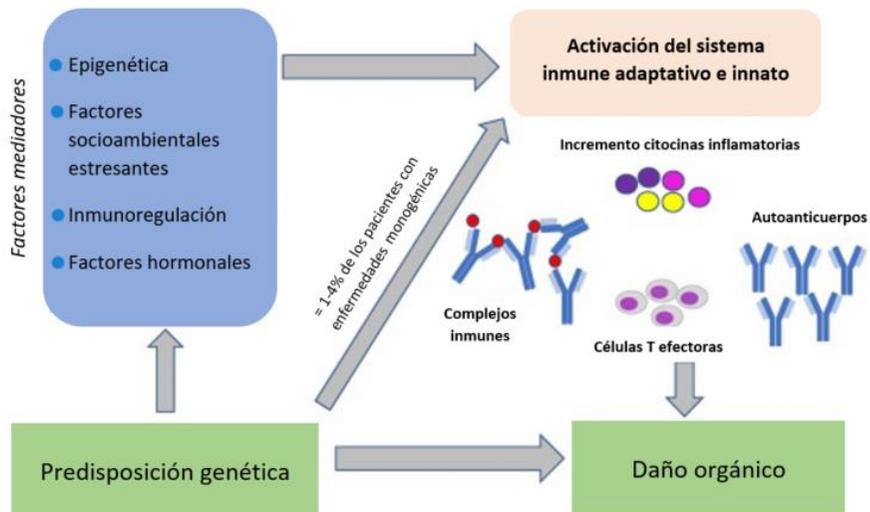
y mantenimiento de una respuesta inmune que conduzca a la progresión de la enfermedad.

Como ha sido mencionado anteriormente, la etiopatogenia del LES no está claramente establecida, aunque se han descrito numerosas alteraciones que pueden ocurrir en diferentes puntos a lo largo de la cascada inmunitaria, lo que resulta en una heterogeneidad de síntomas y cuadros clínicos. Previo al debut de la enfermedad se han descrito cambios sutiles en la producción de anticuerpos, provocando una desregulación inmunitaria (Arbuckle et al., 2003). En este sentido, el LES viene precedido por una serie de cambios en la autoinmunidad del organismo que cursan simultáneamente con inflamación de forma asintomática, lo que puede denominarse LES preclínico, cuya evolución desencadena en un LES completo o clínico (González, Ugarte-Gil, Pons-Estel, Alarcón, 2023).

A pesar de que en las fases iniciales de la enfermedad dichos cambios se presentan de forma sutil y asintomática, acompañados de síntomas prodrómicos, los modelos actuales que investigan la patogénesis del lupus describen un *continuum* en el que convergen diversos factores en el desarrollo del LES (Tsokos, 2011). Entre ellos, se ha descrito el propio riesgo genético, la presencia de factores ambientales, hormonales, trastornos en la apoptosis (deficiencias del sistema del complemento y en la presentación de antígenos al sistema inmunitario), anomalías de la transducción de señales (receptores toll-like) y factores relacionados con la presencia de desregulación de la homeostasis inflamatoria (aumento de citocinas proinflamatorias), entre otros (Bengtsson & Rönnblom, 2017; Bentham et al., 2015; Tsokos, 2011).

En términos generales, el LES es el resultado de interacción compleja y dinámica entre factores genéticos, hormonales y ambientales que conllevan una presentación clínica heterogénea (figura 1). En este sentido, los avances realizados en el campo de la genética, la inmunología, y en el ámbito de las neurociencias, han arrojado luz sobre la contribución de cada uno de estos factores en la susceptibilidad y la etiopatogenia de la enfermedad.

**Figura 1.** Factores y mecanismos involucrados en la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico. Adaptado de Smith, Lythgoe, Midgley, Beresford, & Hedrich, 2019.



### 1.2.1. Factores Genéticos:

Los factores genéticos desempeñan un papel fundamental en la predisposición al LES. La herencia genética *per se* no es suficiente para que el desarrollo de la patología, sin embargo, los factores genéticos parecen desempeñar un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad (Crow, 2023; Kaul et al., 2016; Teruel & Alarcón-Riquelme, 2016; Tsokos et al., 2016). Se ha demostrado que existe una mayor concordancia en gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos, lo que sugiere un componente genético significativo en la propia susceptibilidad al LES (Crow, 2023; Teruel & Alarcón-Riquelme, 2016). Una de las áreas genéticas más investigadas en relación con el LES es la región del antígeno leucocitario humano (HLA), implicada en la regulación de la respuesta inmunológica. Variantes genéticas en genes como HLA-DR, IRF5 y STAT4 se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar LES (Tsokos et al., 2016; Crow, 2023). Además, estudios de asociación del genoma (GWAS) han identificado la

presencia de múltiples loci genéticos, contribuyendo de forma aditiva a la susceptibilidad de la patología, lo que destaca la intrincada complejidad de la herencia genética en la enfermedad (Tsokos et al., 2016). La interacción entre estos factores genéticos y las respuestas inmunológicas aberrantes desencadenadas por diversos factores y alteraciones ambientales parece jugar un papel crucial en el desarrollo y la manifestación del LES (Kaul et al., 2016).

### **1.2.2. Factores Hormonales:**

Los factores hormonales, particularmente los estrógenos, han sido objeto de un intenso debate en relación con la etiopatogenia del LES, considerando que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. Los estrógenos, son hormonas sexuales femeninas que pueden modular la respuesta inmunológica de diversas maneras. Como ejemplo, diversos estudios han evidenciado el papel de los estrógenos en un incremento de la activación de linfocitos B autorreactivos en pacientes con LES, lo que podría contribuir a la producción de autoanticuerpos característica de la patología (Kaul et al., 2016).

Además, los estudios llevados a cabo en modelos animales, así como en humanos, han revelado la existencia de una interacción compleja entre los estrógenos y las células del sistema inmunológico, incluyendo la autorregulación de citocinas inflamatorias y la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (Kim, Kim, Suh, & Jung, 2022). Si bien el papel de los estrógenos en la etiopatogenia del LES se encuentra en el foco principal de investigación en la relación hormonal con el LES, también se ha observado un papel potencial de otras hormonas, como los andrógenos, en la modulación de la respuesta inmunológica y la susceptibilidad al LES (Kim, Kim, Suh, & Jung, 2022; Singh & Bischoff, 2021). En este sentido, la testosterona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) han sido señalados por su papel protector en el LES, asociada con una reducción de la carga de morbilidad (Jones & Jørgensen, 2020).

### **1.2.3. Factores Socioambientales:**

Los factores socioambientales también juegan un papel crucial en el desarrollo del lupus, interactuando con la predisposición genética y hormonal. La exposición a la luz ultravioleta (UV) y determinadas medicaciones se ha implicado con el desarrollo del LES debido a su impacto en el ADN (Kivity et al., 2015). De hecho, la exposición a la luz UV se ha visto relacionada con la exacerbación de los síntomas de lupus cutáneo, y se ha demostrado que la radiación UV induce la liberación de autoantígenos y la producción de citocinas inflamatorias (Kaul et al., 2016). Además, ciertos medicamentos, como la hidralazina y la procainamida, han sido implicados en la inducción de lupus inducido por fármacos, en el que los medicamentos actúan como desencadenantes de respuestas inmunitarias inapropiadas en individuos genéticamente susceptibles (Kaul et al., 2016).

Asimismo, infecciones virales, como el virus Epstein-Barr, han sido asociadas con el desarrollo de lupus a través de mecanismos de mimetismo molecular, donde las secuencias de aminoácidos virales se asemejan a las proteínas del huésped, desencadenando respuestas autoinmunes (Fanouriakis et al., 2021). La interacción entre los factores ambientales, los factores genéticos y hormonales puede influir en la compleja cascada de eventos que llevan al desarrollo y la manifestación clínica del LES.

El consumo de tabaco también ha sido asociado como un factor de riesgo de LES. En este sentido, el consumo de tabaco parece provocar un estímulo inflamatorio en las células epiteliales o mononucleares pulmonares, generando modificaciones proteicas o inflamación de causa no específica (Kaul et al., 2016, Fanouriakis et al., 2021).

Del mismo modo, la exposición a productos químicos, como el uso de pesticidas en entornos rurales, así como el uso de productos de limpieza e insecticidas en medios residenciales, han sido asociados a un incremento del riesgo de desarrollo del LES, así como de una exacerbación de los síntomas del LES, cursando en brotes (Parks et al., 2011; Squance et al., 2015).

### **1.3. Presentación clínica del LES**

La presentación clínica del LES es frecuentemente variable, presentando un cuadro clínico de síntomas heterogéneos que evolucionan a lo largo del tiempo, lo que a menudo hace que el diagnóstico resulte un desafío clínico. El LES se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y una respuesta inmunológica hiperactiva, lo que conduce a una amplia gama de síntomas, algunos de los cuales pueden manifestarse previo al debut de la enfermedad (Kaul et al. 2016).

La frecuencia en la presentación clínica variará dependiendo del estado evolutivo de la enfermedad en la que esta se detecte. Como ya hemos mencionado, en las fases iniciales de la enfermedad, los síntomas pueden presentarse de forma sutil e inespecífica, lo que dificulta su detección temprana (Bengtsson & Rönnblom, 2017; Crow, 2023). De hecho, dichas presentaciones no son únicas del LES, sino que es frecuente el solapamiento con los síntomas de otras patologías médicas (Bertsias et al., 2013).

Desde las fases iniciales, los pacientes pueden experimentar síntomas de fatiga persistente, fiebre sin origen o foco claro, pérdida de peso, así como presencia de mialgias y artralgias (Kivity et al., 2015). Además, la presencia de manifestaciones cutáneas en las fases tempranas son altamente comunes e incluyen el famoso eritema malar (“erupción en forma de alas de mariposa”) en el rostro, así como presencia de fotosensibilidad, donde la piel se vuelve más sensible a la exposición a la luz solar (luz UV) (Bengtsson & Rönnblom, 2017; Kivity et al., 2015). Del mismo modo, los pacientes pueden presentar alteraciones analíticas, con alteraciones hematológicas que incluyen la leucopenia y trombocitopenia (Bertsias et al., 2013).

A pesar de que dichas alteraciones son compartidas y se encuentran ya presentes en el debut de la enfermedad, existen diferencias significativas en su prevalencia. Por ejemplo, ya en el inicio de la enfermedad, algunos pacientes pueden no presentar características esenciales de la misma, como la presencia marcadores ANA positivos mediante analítica (presentes en el 88% de los casos tras el debut

vs 90% durante el seguimiento), eritema malar (38% debut vs 62% a lo largo del seguimiento), o alteraciones hematológicas (54% debut vs 70% seguimiento de los casos) y/o inmunológicas (60% en el debut vs 90% a lo largo del seguimiento) (Cerovec et al. 2012). Estas diferencias en la presentación suponen una dificultad añadida tanto en el diagnóstico clínico como en el abordaje terapéutico, ya que podrían resultar en una presentación incompleta de la sintomatología clínica característica y por ello, suponer un retraso en el diagnóstico.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la sintomatología del LES abarca un amplio espectro de síntomas, desde sus formas leves hasta las más graves, y puede afectar a múltiples órganos. Estos síntomas tienden a manifestarse en forma de brotes, con períodos de actividad sistémica de la enfermedad y momentos de remisión sintomatológica. Los síntomas generales de la enfermedad son en gran medida el resultado de su naturaleza inflamatoria, además de las complicaciones relacionadas con la afectación específica de diferentes órganos (Kaul et al., 2016; Kivity et al., 2015; Smith & Gordon, 2010).

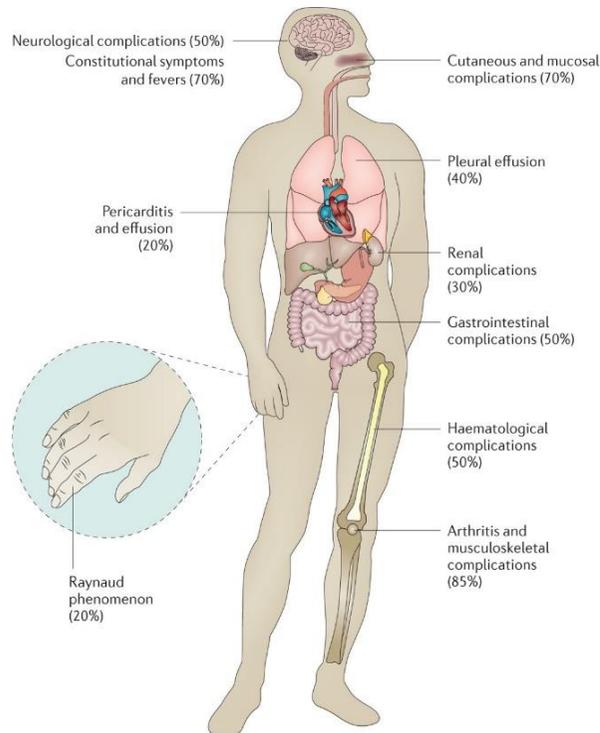
Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se incluyen la presencia de alteraciones cutáneas y osteomusculares. Asimismo, la presencia de síntomas como la astenia, la pérdida de apetito, el malestar general y la fiebre son altamente frecuentes. Frente a este grupo de síntomas clínicos inespecíficos que comparten similitudes con diversas patologías orgánicas, el enfoque y el diagnóstico representan un desafío clínico. A continuación, se incluyen algunas de las manifestaciones clínicas preponderantes (Smith & Gordon, 2010; Kivity et al., 2015):

- **Síntomas generales:** Fiebre, malestar, artralgias (dolor articular), mialgias (dolor muscular), cefalea y pérdida de apetito (hiporexia).
- **Lesiones cutáneo-mucosas:** Las lesiones en erupción en forma de alas de mariposa en la cara que cubre las mejillas y dorso de la nariz (eritema en vespertilio), así como erupciones en otras partes del cuerpo, inclusive vasculitis cutánea, úlceras, y fenómeno de Raynaud. La alopecia también

es frecuente, y en un porcentaje bajo de los casos pueden aparecer lesiones discoideas, provocando atrofia de la piel. Su inicio suele ser brusco y puede coincidir con la aparición de brotes de la enfermedad o un empeoramiento debido a la exposición al sol.

- **Manifestaciones musculoesqueléticas:** Los síntomas derivados de la afectación del sistema locomotor son muy frecuentes. Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran las artralgias, mialgias y las poliartritis intermitentes no deformantes que afectan típicamente a las manos, muñecas y rodillas, provocando dolor, rigidez e hinchazón de las articulaciones.
- **Manifestaciones renales:** La afectación renal se encuentra entre las manifestaciones más graves, con un carácter importante en el pronóstico de la enfermedad. Entre las presentaciones clínicas se encuentra la inflamación de los riñones (nefritis) en sus diferentes grados de afectación. Se estima que aproximadamente entre un 40% hasta un 70% de los pacientes con LES puedan desarrollar nefritis lúpica (Mohan & Putterman, 2015).
- **Manifestaciones cardíacas:** Entre las manifestaciones cardíacas más frecuentes se encuentra la inflamación del revestimiento del corazón (pericarditis), la arterioesclerosis, la inflamación del músculo cardíaco (miocarditis) y la presencia de problemas en las válvulas cardíacas. Junto con las manifestaciones renales, la presencia de comorbilidad cardíaca ha sido señalada como un importante factor de morbimortalidad en personas con LES en comparación con la población general.
- **Manifestaciones pulmonares:** La inflamación del revestimiento de los pulmones (pleuritis) es la manifestación pleuropulmonar más frecuente, junto con la inflamación del tejido pulmonar (neumonitis).
- **Manifestaciones hematológicas:** Las manifestaciones más frecuentes incluyen la anemia hemolítica, recuento bajo de plaquetas (trombopenia) y recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia).
- **Manifestaciones oculares:** Su presentación es poco frecuente, aunque de especial relevancia dado su impacto en la enfermedad. Asimismo, suelen encontrarse asociadas al índice de la actividad lúpica.

- **Síntomas neurológicos y psiquiátricos:** Este grupo incluye un conjunto amplio de cuadros clínicos como las migrañas, los cuadros ansioso-depresivos, las psicosis, el deterioro cognitivo, entre otros. Estas afectaciones pueden darse a nivel del sistema nervioso central y periférico, con una repercusión significativa de la calidad de vida de los pacientes con LES.



**Figura 2.** Principales manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. *Adaptado de Kaul et al., 2016.*

#### 1.4. Criterios diagnósticos y clasificatorios del LES

Como se ha mencionado previamente, el diagnóstico clínico del LES puede ser complejo debido a la inespecificidad de la sintomatología clínica presente en las fases iniciales de la enfermedad. En este sentido, el LES es una enfermedad

## Introducción

autoinmune heterogénea con una gran variabilidad tanto en las manifestaciones clínicas como en la gravedad de la enfermedad, variando de leve, moderada a severa.

La presentación clínica heterogénea y la frecuente superposición de síntomas con otras patologías médicas plantean un reto diagnóstico (Bengtsson & Rönnblom, 2017; Crow, 2023). Esta complejidad diagnóstica resulta especialmente pronunciada al intentar detectar el LES en las fases iniciales de la enfermedad, ya que a menudo no se presenta un cuadro completo de síntomas característicos (Kaul et al., 2016). Este escenario clínico, conocido como LES incompleto, cumple con un número limitado de características frecuentemente compartidas con otras enfermedades y, por ende, no cumplir con los criterios diagnósticos desde un punto de vista estrictamente clasificatorio. Del mismo modo, el LES puede darse en ausencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos o las formas con órganos dominantes, así como con la presentación o debut con presentaciones clínicas poco frecuentes de la enfermedad, pero en sus formas graves, requiriendo por ello de una intervención temprana (Kaul et al., 2016; Fanouriakis et al., 2021).

Por este motivo, el diagnóstico del LES es estrictamente clínico, debe encontrarse apoyado tanto por la presencia de pruebas analíticas de laboratorio indicativas de reactividad inmunitaria y/o inflamación, así como de la presencia de marcadores objetivos y subjetivos de manifestaciones clínicas (Kaul et al., 2016). Dentro de los marcadores subjetivos podemos encontrar la presencia de dolores inespecíficos torácicos, artralgias y dolor de cabeza, mientras que entre los síntomas objetivos encontramos la presencia de patologías orgánicas comórbidas, medidas mediante diversas técnicas de imagen, como el uso de electrocardiogramas o ecocardiogramas para la detección de patología pleural o pericárdica, o la presencia de alteraciones dermatológicas (Kaul et al., 2016).

A pesar de los avances realizados en las últimas décadas en el estudio de las patologías autoinmunes e inflamatorias, y ante la ausencia de biomarcadores diagnósticos específicos, los intentos se han centrado en mejorar la sensibilidad y especificidad de los criterios clasificatorios para el diagnóstico del LES. Como apoyo para el diagnóstico, dentro de las diversas herramientas utilizadas para el

diagnóstico inicial del LES, la utilización de criterios clasificatorios sirve como herramienta de apoyo clínico dentro de un conjunto homogéneo de pacientes (Aringer, Dörner, Leuchten, Johnson, 2016). Sin embargo, cabe mencionar que el cumplimiento de los criterios de clasificación no es estrictamente necesario para el diagnóstico de LES, siendo imprescindible un abordaje terapéutico individualizado, teniendo en cuenta las características de la presentación clínica, de carácter fundamental en su pronóstico (Aringer et al., 2016; Petri et al., 2012).

A lo largo de las últimas cuatro décadas, se han introducido diversos cambios y mejoras en los criterios clasificatorios para aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica del LES. Entre ellas cabe señalar la modificación de los criterios propuestos por la ACR en 1982 (Tan et al 1982), con su posterior modificación en el año 1997 (Hotchberg, 1977). Años después, en 2012, el grupo colaborativo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) propone nuevos criterios de clasificación de dicha patología que motivan una mejora de la sensibilidad de los criterios inicialmente planteados por la ACR, a expensas de disminuir su especificidad (Petri et al., 2012).

Con el fin de superar los problemas metodológicos existentes, en 2019 se desarrolla un consenso con vistas a implementar un nuevo sistema de clasificación para la detección del LES, apoyado conjuntamente por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Entre los objetivos principales de dicho consenso se incluye la modificación de los criterios clasificatorios con el fin de incrementar la sensibilidad, permitiendo el diagnóstico e intervención precoces (Fanouriakis, Tziolos, Bertsias, Boumpas, 2021).

### **1.4.1 Nuevos criterios diagnósticos del LES**

Hasta la década de 1980, los criterios de diagnóstico del LES se basaban en el conjunto de criterios del American College of Reumahtology (ACR), que requerían

## Introducción

la presencia de al menos cuatro de once criterios establecidos para clasificar a un individuo como portador de LES, aunque no necesariamente al mismo tiempo.

En 2019 the European League Against Rheumatism (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR), publican los nuevos criterios de clasificación del LES (Aringer et al., 2019). El objetivo último de estos nuevos criterios consiste en mejorar la precisión del diagnóstico y la clasificación de los diferentes cuadros clínicos sintomáticos del LES. Estos nuevos criterios se basan en dos categorías principales: criterios de atribución clínica, las cuales consideran la presentación de manifestaciones clínicas, y los criterios de atribución inmunológica, compuestos por el conjunto de pruebas de laboratorio que incluyen la presencia de autoanticuerpos asociados con el LES (Aringer et al., 2016; Aringer, Leuchten, Johnson, 2020).

**Tabla 1.** Nuevos Criterios clínicos EULAR/ACR de 2019 para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. *Adaptado de Aringer et al., 2019.*

| <b>Criterio de entrada</b><br>Anticuerpos antinucleares en título $\geq$ 1:80 (en cualquier momento)   |                  |   |        |
|--|------------------|---|--------|
| <b>Criterios adicionales</b>   |                  |   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La existencia de un criterio en al menos una ocasión es suficiente</li> <li>▪ La clasificación del LES requiere al menos un criterio clínico y <math>\geq</math> 10 puntos</li> <li>▪ El cumplimiento de criterios no tiene por qué ser simultáneo</li> <li>▪ Dentro de cada dominio, solo se cuenta el criterio de mayor ponderación para la puntuación total</li> </ul> |                  |   |        |
| Dominios clínicos y criterios  | Peso             | Dominios inmunológicos  | Peso   |
| <b>Constitucionales</b>  |                  | <b>Anticuerpos antifosfolípidos</b>   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fiebre</li> </ul>   | 2                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticardiolipina, anti<math>\beta</math>GP1 o anticoagulante lúpico</li> </ul> | 2      |
| <b>Hematológicos</b>   |                  | <b>Proteínas del complemento</b>  |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucopenia</li> <li>▪ Trombocitopenia</li> <li>▪ Hemólisis autoinmunes</li> </ul>   | 3<br>4<br>4      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ C3 o C4 bajo</li> <li>▪ C3 y C4 bajo</li> </ul>                                | 3<br>4 |
| <b>Neuropsiquiátricos</b>  |                  | <b>Anticuerpos específicos</b>  |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Delirio</li> <li>▪ Psicosis</li> <li>▪ Convulsiones</li> </ul>  | 2<br>3<br>5      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticuerpos anti-DNA o anti-SM</li> </ul>                                      | 6      |
| <b>Cutáneo-mucosas</b>   |                  |   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alopecia no cicatricial</li> <li>▪ Ulceras orales</li> <li>▪ Lupus subagudo cutáneo o lupus discoide</li> <li>▪ Lupus cutáneo agudo</li> </ul>  | 2<br>2<br>4<br>6 |   |        |
| <b>Serosas</b>   |                  |   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Efusión pleural o pericárdica</li> <li>▪ Pericarditis aguda</li> </ul>  | 5<br>6           |   |        |
| <b>Musculoesqueléticas</b>   |                  |   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afección articular</li> </ul>   | 6                |   |        |
| <b>Renal</b>   |                  |   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proteinuria <math>&gt;0,5g/24</math>horas</li> <li>▪ Biopsia renal con afectación clase II o V</li> <li>▪ Biopsia renal con afectación clase III o IV</li> </ul>  | 4<br>8<br>10     |   |        |
| <b>Puntuación total:</b>   |                  |   |        |
| Se clasifica como LES con una puntuación $>$ 10 puntos, si se cumple el criterio de entrada  |                  |   |        |

## 1.5 Mortalidad, Supervivencia y Pronóstico en LES

Los índices de mortalidad en el LES, al igual que en otras enfermedades inmunomediadas, son mayores en comparación con la población general (Lee, Choi & Song, 2016; Yurkovich et al., 2014). Se estima que existe un incremento del riesgo de mortalidad de 1,3 hasta 5,3 veces mayor en la cohorte de pacientes con LES en comparación con su grupo normativo (Lee, Choi & Song, 2016). A pesar de ello, cabe destacar que los avances terapéuticos acontecidos a lo largo de finales del pasado siglo XX, han propiciado una disminución considerable en el riesgo de mortalidad asociada a la enfermedad.

El LES puede afectar a todos los sistemas orgánicos y, por tanto, confiere importantes riesgos de morbilidad y mortalidad en los pacientes afectados. Dentro de las principales complicaciones del lupus asociadas a un incremento del riesgo de mortalidad, la presencia de problemas cardiovasculares, la presencia de infecciones, la afectación renal y la propia actividad sistémica, se encuentran entre las principales complicaciones de la patología (Lee, Choi & Song, 2016; Fors Nieves & Izmirly, 2016).

Entre las principales causas de muerte asociadas tras el debut de la enfermedad se encuentran las infecciones graves debidas a la inmunosupresión o a la presencia de otras comorbilidades como el lupus nefrítico o la presencia de la afectación del sistema nervioso central (SNC), también conocido como lupus neuropsiquiátrico (LES-NP). Por el contrario, entre las principales causas de mortalidad en pacientes con un mayor bagaje clínico, se incluyen el daño acumulado del LES en estadios más crónicos (como la presencia de enfermedad renal terminal), las complicaciones del propio tratamiento y, sobre todo, la existencia de enfermedades cardiovasculares asociadas (Fors Nieves & Izmirly, 2016).

Entre las posibles explicaciones encontramos que, a pesar de la frecuente falta de especificidad de la sintomatología clínica en las fases iniciales de la enfermedad, tanto los avances en el conocimiento y detección cada vez más

precoz de la enfermedad y la inclusión de casos más leves, como la introducción de avances terapéuticos, han supuesto un avance significativo en el pronóstico de la patología (Fors Nieves & Izmirly, 2016). Considerando que a finales de la década de 1940 en torno al 40% de los pacientes con LES fallecían en los primeros 3 años tras el inicio de los primeros síntomas (Jessar et al., 1953), en la actualidad las tasas de supervivencia asociadas a la enfermedad se han visto incrementadas significativamente, estimándose una supervivencia a 5 y 10 años superior al 90% (Mak et al., 2012).

Sin embargo, a pesar de los avances realizados, el LES sigue presente entre las principales causas de muerte en mujeres jóvenes. Como señalan algunos autores, la presencia de inequidades en la atención según el sexo y género, la raza, la edad y las diferencias geográficas observadas, suponen un importante problema de salud pública (Singh & Yen, 2018).

Respecto al pronóstico del LES, este puede variar significativamente según la propia gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la presencia de enfermedades comórbidas u otras complicaciones orgánicas. En muchos casos, el LES se caracteriza por períodos de exacerbación o brotes y periodos de remisión clínica, lo que significa que los síntomas pueden fluctuar y empeorar en ciertos momentos, con el consecuente daño orgánico acumulado asociado a la presencia de fases intermitentes de actividad lúpica y falta de remisión clínica completa (Kaul et al., 2016).

Ante esta situación, la identificación y abordaje de los síntomas iniciales de la enfermedad para un tratamiento e intervención temprana resulta esencial, con el fin último de minimizar el impacto de la enfermedad en la salud física y bienestar, así como en la calidad de vida de los pacientes con LES. Entre los principales factores ya descritos a inicio de los años 90 (Swaak, Nieuwnhuis & Smeenk, 1991), la existencia de variables sociodemográficas y clínicas, siendo estas últimas en parte modificables, van a influir en el pronóstico y evolución de la enfermedad.

## Factores que Influyen en el Pronóstico

A continuación, presentamos un breve resumen de aquellas variables clínicas y sociodemográficas que han sido relacionadas con en el pronóstico de la enfermedad (Crow, 2018; Pons-Estel, Ugarte-Gil, & Alarcón, 2017):

1. **Variables sociodemográficas:** Entre las variables dependientes y, por ende, no modificables, el sexo y la raza juegan un papel relevante en la etiopatogenia y curso evolutivo del LES. Pese a existir resultados poco concluyentes en la literatura, y considerando la alta incidencia del LES en el sexo femenino, los hombres presentan un peor pronóstico. Entre las diferentes explicaciones vertidas, la presencia de un mayor número de comorbilidades orgánicas en el sexo masculino, como la afectación renal, parece jugar un papel fundamental en un peor pronóstico a largo plazo y mayores tasas de mortalidad. Del mismo modo, la raza parece jugar un papel relevante en el pronóstico, con una menor tasa de supervivencia en poblaciones afroamericanas en comparación con muestras caucásicas.
2. **Edad de inicio de los síntomas y gravedad de la enfermedad inicial:** El pronóstico puede depender de la gravedad de los síntomas en el debut de la enfermedad. Aquellos casos con síntomas más leves o con una enfermedad limitada, presentan un pronóstico generalmente mejor que los que cursan con síntomas graves o afectación de múltiples órganos y, por ende, mayor daño orgánico acumulado.
3. **Afectación orgánica y presencia de comorbilidades médicas:** La afectación de órganos importantes como los riñones, el corazón o el SNC puede influir en el pronóstico. La nefritis lúpica (afectación renal) y la presencia de otras manifestaciones orgánicas graves pueden requerir un manejo más intensivo y pueden afectar el pronóstico a largo plazo.
4. **Tratamiento farmacológico:** La capacidad de controlar la presencia de sintomatología inflamatoria y las acciones para la prevención de la

ausencia de remisión clínica influye en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con LES. Las personas que responden bien a los medicamentos y mantienen la enfermedad bajo control suelen tener un mejor pronóstico.

## **2 Lupus Neuropsiquiátrico: manifestaciones neurológicas y psiquiátricas en pacientes con LES**

### **2.1. Prevalencia y presentación clínica de alteraciones neurológicas y psiquiátricas en pacientes con LES**

El LES puede presentar el compromiso del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), a través de la presentación de un conjunto variado de manifestaciones clínicas neurológicas y psiquiátricas (Hanly, 2014). La intrincada interacción entre el sistema inmunitario y el SNC puede dar lugar a una serie de síntomas neurológicos y psiquiátricos, añadidos a la naturaleza heterogénea de la propia patología, lo cual supone un rompecabezas y una dificultad añadida en el abordaje y diagnóstico, además del consecuente impacto en la calidad de vida de los pacientes con LES (Brey et al., 2002; Hanly, 2014). La afectación del SNC supone una de las presentaciones más graves del LES, representando una de las primeras causas de morbilidad, junto con la nefritis lúpica (Yurkovich et al., 2014).

Frecuentemente, la presentación de dicha clínica es conocida como *neurolupus* o *lupus neuropsiquiátrico* (LES-NP), mediante la manifestación de un grupo de cuadros sintomáticos heterogéneos. Frecuentemente, la aparición de dichos cuadros puede preceder o coincidir temporalmente con el diagnóstico del LES, pero suelen aparecer en entorno al 60% de los casos en el primer año tras el diagnóstico y, en casi la mitad de los casos, con presencia de actividad lúpica generalizada (Bertsias et al., 2010).

Respecto a la epidemiología del LES-NP se encuentran importantes discordancias en la literatura, en gran parte debidas a la atribución del LES-NP y la presencia de discrepancias en la definición e inclusión de la sintomatología neurológica y psiquiátrica más prevalente (Carrión-Barberà, Salman-Monte,

Vílchez-Oya, Monfort, 2021). Por este motivo, se estima que la prevalencia de dichos cuadros oscila entre el 37% al 95% (Schwartz et al., 2019).

Para la clasificación de dichos cuadros clínicos, en 1999 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó un consenso en el que se recogían un grupo de 19 síndromes neuropsiquiátricos que podrían aparecer en el LES (ACR, 1999). De ellos, 12 síndromes están relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y 7, con el sistema nervioso periférico (SNP). Estos, a su vez han sido reclasificados como síndromes psiquiátricos de etiología difusa o neurológicos de carácter focal.

Los cuadros de origen focal o neurológicos son identificados como aquellos que presentan una afectación localizada en el SNC, de forma que se ha atribuido a episodios relacionados con trombosis venosas o isquemias arteriales. En términos generales, estos episodios de carácter tromboembólico representan hasta un 40% del total de episodios de LES-NP (Schwartz et al., 2019). Estos episodios han sido relacionados con la presencia de estados hipercoagulables y asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (Bowowoy et al., 2012; Kozora et al., 2012).

Con respecto a la frecuencia de estos, los síndromes más comunes son los cuadros de cefalea (12 - 28%), la disfunción cognitiva (6,6% - 80%), los cuadros depresivos (7,4% - 65%), la ansiedad (6,4% - 40%), las crisis convulsivas (7 - 20%), enfermedad cerebrovascular (8% - 15%), las psicosis (0,6% - 11%), los cuadros confusionales agudos (0,9% - 7%), las mielopatías (1% - 3,9%) y polineuropatías (0,9% - 6,9%) (Schwartz et al., 2019). La interacción entre estas manifestaciones a menudo desafía una demarcación clara, contribuyendo a la intrincada presentación clínica del LES-NP.

En lo que respecta a prevalencia, entre el 14% y el 80% de los pacientes desarrollan LES-NP en algún momento de la enfermedad, bien durante los primeros dos años tras el diagnóstico de LES, o con la presentación de dicha sintomatología ya desde el debut de la enfermedad (Ainiala et al., 2001). Dentro de las presentaciones clínicas más frecuentes se han descrito la presencia de cefaleas, los déficits cognitivos y la neuropatía periférica (Ainiala et al., 2001). Los

síntomas psiquiátricos, por su parte, se observan en hasta en el 90% de los pacientes con LES, lo que pone de manifiesto la importante carga que suponen los trastornos del estado de ánimo, como la ansiedad y las alteraciones cognitivas en el LES (Hanly et al., 2005). Aunque en términos generales la mayoría de los episodios se resuelven, estos se asocian a una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud (HQoL) y a un exceso de mortalidad (Brey et al., 2002, Hanly, 2014).

**Tabla 2.** Principales manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al lupus eritematoso sistémico. *Adaptado de Jeltsch-David & Muller, 2014.*

| <b>Manifestaciones neuropsiquiátricas</b>                   | <b>Criterios ACR (1999)</b>  | <b>Revisión propuesta por Ainiala et al (2001) de los criterios ACR</b>  |
|---|--|--|
| <b>Cuadros clínicos asociados con la afectación del SNC</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Crisis epilépticas</li> <li>▪ Mielopatía</li> <li>▪ Meningitis aséptica</li> <li>▪ Trastorno del movimiento</li> <li>▪ Síndrome desmielinizante</li> <li>▪ <b>Disfunción cognitiva</b></li> <li>▪ <b>Psicosis</b></li> <li>▪ <b>Síndrome confusional agudo</b></li> <li>▪ <b>Cefalea</b></li> <li>▪ <b>Trastorno del estado de ánimo</b></li> <li>▪ <b>Trastorno de ansiedad</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedad cerebrovascular</li> <li>▪ Crisis epilépticas</li> <li>▪ Mielopatía</li> <li>▪ Meningitis aséptica</li> <li>▪ Trastorno del movimiento</li> <li>▪ Síndrome desmielinizante</li> <li>▪ <b>Disfunción cognitiva (de moderada a grave)</b></li> <li>▪ <b>Psicosis</b></li> <li>▪ <b>Síndrome confusional agudo</b></li> <li>▪ <b>Trastorno depresivo mayor</b></li> </ul> |
| <b>Cuadros clínicos asociados con la afectación del SNP</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropatía craneal</li> <li>▪ Mononeuropatía</li> <li>▪ Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda</li> <li>▪ Miastenia grave</li> <li>▪ Plexopatía</li> <li>▪ Neuropatía autonómica</li> <li>▪ Polineuropatía</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropatía craneal</li> <li>▪ Mononeuropatía simple o múltiple</li> <li>▪ Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda</li> <li>▪ Miastenia grave</li> <li>▪ Plexopatía</li> <li>▪ Trastorno autonómico</li> <li>▪ Polineuropatía (con confirmación mediante EMG)</li> </ul>  |

**ACR:** Colegio Americano de Reumatología; **EMG:** Electromiograma; **SNC:** Sistema nervioso central; **SNP:** Sistema nervioso periférico

### **2.1.1 Principales manifestaciones psiquiátricas en pacientes con LES**

Como hemos mencionado anteriormente, la presentación de patología psiquiátrica en pacientes con LES a lo largo de la enfermedad es frecuente, con prevalencias que varían hasta el 90% de los casos dependiendo de la atribución y de los criterios metodológicos de inclusión utilizados en los estudios (Jeltsch-David & Muller, 2014). A continuación, presentamos las principales manifestaciones psiquiátricas descritas por el ACR (ACR, 1999).

#### **Disfunción cognitiva:**

La disfunción cognitiva en el LES, también conocida como niebla cerebral lúpica, es una complicación frecuente con un impacto significativo en la calidad de vida de estas personas. Frecuentemente, los pacientes con LES presentan déficits leves a moderados, con un buen curso evolutivo y una prevalencia estimada entre el 14 al 95% según diferentes estudios (Carrión-Barbera et al., 2021). Dichas alteraciones se presentan de manera más acusada en pacientes con LES-NP. A pesar de dichos déficits, la presencia de deterioro cognitivo severo solo se presenta en un 3% a un 5% de los pacientes con LES (Huerta et al., 2015).

Esta discrepancia se debe a una variedad de razones, como la heterogeneidad clínica de presentaciones del lupus y la complejidad de diagnosticar con precisión la disfunción cognitiva. Un espectro de alteraciones cognitivas, entre las que se incluyen problemas de memoria, déficits de atención y concentración, menor velocidad de procesamiento, déficits de la función ejecutiva, dificultades de lenguaje, son las principales características de la disfunción cognitiva en el lupus.

### **Psicosis lúpica:**

La psicosis lúpica, se encuentra caracterizada por la presencia de alucinaciones, delirios y pensamiento desorganizado, siendo una manifestación poco frecuente (10%), pero grave, del LES-NP (Schwartz et al., 2019). La presentación clínica de dichos cuadros suele iniciarse al principio de la evolución de la enfermedad sistémica, con una resolución estimada de 2 a 4 semanas (Bertsias et al., 2010). El papel de los anticuerpos anti-ribosomal-P han sido asociado con la presencia de patología psiquiátrica de carácter difuso (Rhiannon, 2008), sin embargo, estudios previos han señalado la limitada capacidad discriminatoria de clasificación de dichos marcadores en el diagnóstico de patología neuropsiquiátrica, con una sensibilidad estimada del 25% y una especificidad del 75% (Efthimiou & Blanco, 2009; Karassa et al., 2006). El tratamiento concomitante de corticoides ha sido asociado con cuadros psiquiátricos, principalmente de características afectivas, se estima en in 10% de los pacientes en tratamiento con dosis de prednisona mayores a 1mg/kg (Bertsias et al., 2010).

### **Síndrome confusional agudo:**

Esta alteración se define como un trastorno clínico frecuente del LES-NP. Se caracteriza por una alteración de inicio agudo y nivel fluctuante de la atención sostenida, focalizada o dirigida, que se manifiesta como un nivel fluctuante de conciencia y desorientación a lo largo del día y con afectación del estado anímico y presencia de afectación cognitiva. La presencia de dichos cuadros clínicos se ha descrito hasta en un 7% de los pacientes con LES, aunque varían dependiendo del criterio utilizado (Kivity et al., 2015). El termino síndrome confusional agudo ha sido utilizado indistintamente como delirium en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (APA, 2013).

**Ansiedad y trastornos del estado de ánimo:**

Los trastornos del estado de ánimo, incluidas la depresión y la ansiedad, se encuentran entre los cuadros más prevalentes del LES-NP. La aparición de dichos cuadros clínicos puede verse influida tanto por factores relacionados con la enfermedad en conjunto con la interacción de factores psicosociales estresantes (Hanly et al., 2015; Moustafá et al., 2019)

La presencia de cuadros ansiosos ha sido ampliamente descrita en diferentes cohortes de pacientes con LES a nivel mundial, con una prevalencia que oscila entre el 20% y el 70%, lo que refleja la importante carga emocional que puede provocar el lupus neuropsiquiátrico (Hanly et al., 2015). Estudios más recientes reflejan una prevalencia total estimada del 25,8% en pacientes con LES, sin embargo, cabe mencionar que dicha estimación es heterogénea, debido a los diferentes métodos de evaluación clínica utilizados en cada estudio, principalmente basadas en escalas heteroaplicadas para la evaluación de sintomatología ansiosa-depresiva (Moustafá et al., 2019, Zhang et al., 2017).

Debido a esta alta prevalencia, algunos autores han propuesto la exclusión de determinadas manifestaciones neuropsiquiátricas, como la ansiedad y los dolores de cabeza, con el fin de reducir la heterogeneidad en la prevalencia de dichos síndromes en el LES-NP (Carrión-Baberá et al., 2021; Shwartz et al., 2019).

En cuanto a la prevalencia los trastornos del estado del ánimo, según los criterios diagnósticos del DSM, se ha observado que la prevalencia del trastorno bipolar aglutinaba menos del 0,005% de dichos cuadros (Hanly et al., 2015). Por otro lado, la presencia de cuadros depresivos se estima en hasta un 70% de los pacientes con LES, con tasas estimadas para el trastorno depresivo mayor (TDM) que varían entre el 20% y 40% según la gravedad sintomática de los episodios, cifras que superan las observadas en la población general (Ainiyala et al., 2001; Brey et al., 2002; Petri et al., 2010; Postal et al., 2016).

Concretamente, dentro de las manifestaciones del LES-NP la depresión ha sido en un sentido amplio del término (síndrome depresivo, ha sido uno de los

## Introducción

trastornos más frecuentemente replicados. Algunos estudios han sugerido que un incremento en la actividad autoinmune característica del LES podría estar relacionado con una mayor vulnerabilidad para los trastornos depresivos (Nery et al., 2007; Postal et al., 2016). Sin embargo, esta relación no parece ser concluyente (Karol, Criscione-Schreiber, Lin, & Clowse, 2013; van Exel et al., 2013; Kellahan et al., 2023). No obstante, es importante señalar las dificultades metodológicas presentadas por un porcentaje no desdeñable de los estudios, ya que en gran medida los estudios de prevalencia de patología depresiva han sido efectuados mediante herramientas clínicas o test de cribado (Moustafa et al., 2017).

## **2.2 Prevalencia de las alteraciones cognitivas y perfil de afectación neuropsicológica**

Como hemos descrito previamente, la presentación clínica de deterioro cognitivo en pacientes con LES es inespecífico, pudiendo cursar de forma simultánea con diversas manifestaciones psiquiátricas, como psicosis o trastornos del estado de ánimo (Jeltsch-David & Muller, 2014). Entre los principales cuadros neuropsiquiátricos descritos por la ACR, la presencia de déficits cognitivos ha sido descrito como uno de los 19 síndromes más frecuentes (ACR, 1999).

La presencia de afectación cognitiva en pacientes con LES puede presentarse de forma sutil a moderada, en cualquier estadio del LES, incluidas las fases iniciales hasta los estados más avanzados de la enfermedad (Kello, Anderson & Diamond, 2019). Además, pueden cursar ante la ausencia de alteraciones cerebrales estructurales reseñables, a pesar del notorio impacto de dichas alteraciones en la calidad de vida de los pacientes (Fanouriakis et al., 2021).

Por este motivo, la presencia de déficits cognitivos ha sido objeto de interés en las últimas décadas, con el fin de determinar, desde un punto de vista cuantitativo, el grado de afectación cognitiva, y desde un punto de vista cualitativo, el impacto sobre la calidad de vida y funcionamiento de las personas con enfermedades inmunomediadas (Gwinnutt et al., 2023). En este contexto, se han descrito alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con LES en una amplia gama de procesos cognitivos, particularmente en los dominios de atención, memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento (ACR, 1999).

A pesar de ello, la verdadera prevalencia del deterioro cognitivo y la atribución a la propia patología aún dista de ser aclarada. Esto se debe, entre otros motivos, a la heterogeneidad de los hallazgos obtenidos en dominios que conforman el perfil de afectación de pacientes con LES, así como a la presencia de otros factores que puedan afectar e interferir en la estimación real de estas alteraciones (Shwartz et al., 2019). Los principales factores que se han descrito incluyen la falta de criterios operativos para definir la presencia de déficits y disfunción cognitiva,

## Introducción

la amplia gama de pruebas existentes para la evaluación neuropsicológica y otros factores clínicos y personales que pueden influir en la ejecución y rendimiento cognitivo (Kello, Anderson & Diamond, 2019; Fanouriakis et al., 2021).

La afectación cognitiva en pacientes con LES es multifactorial, incluyendo factores asociados a la disrupción de la homeostasis del SNC, como la presencia de inflamación (Hanly, Kozora, Beyea, Birnbaum, 2019; Jeltsch-David & Muller, 2014). Del mismo modo, la compleja interacción con otras variables clínicas relevantes en el pronóstico, como la presencia comórbida de patología psiquiátrica, el uso de tratamientos farmacológicos con carga anticolinérgica, como los corticoides, y el consumo de drogas juegan un papel fundamental en la presencia de disfunción cognitiva (tabla 3).

En este sentido, son bien conocidos los efectos agudos del uso de glucocorticoides en el funcionamiento cognitivo, especialmente en tareas relacionadas con procesos de recuperación de memoria (Coluccia et al., 2008; Roozendaal, de Quervain, & McGaugh, 1998). Sin embargo, a pesar de estos efectos sobre los procesos de memoria, no se ha encontrado una asociación concluyente entre el uso de glucocorticoides diarios y el déficit cognitivo en pacientes con LES (Gladman et al., 2000).

Además, la presencia de alteraciones del perfil lipídico (Lu et al., 2021), el daño orgánico acumulado (Raghunath et al., 2023), así como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos (McLaurin, Holliday, Williams, & Brey, 2005) han sido asociados con una mayor afectación cognitiva global. Cabe mencionar que la presencia de déficits cognitivos puede darse en ausencia de enfermedad sistémica activa (Kello, Anderson & Diamond, 2019). Del mismo modo, la presencia de factores sociodemográficos como la edad y la raza, así como estados de fatiga, peor calidad del sueño y dolor crónico, pueden influir en la evaluación del rendimiento cognitivo durante una tarea.

**Tabla 3.** Principales factores clínicos y sociodemográficos que afectan al rendimiento neurocognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico Adaptado de *Mikdashi et al., 2017*.

| Factores                                     | Causas  |
|--|---|
| <b>Historia de patología o daño cerebral</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daño estructural del SNC</li> <li>▪ Enfermedades neurológicas primarias</li> <li>▪ Antecedentes de problemas de aprendizaje</li> <li>▪ Antecedentes de traumatismo craneoencefálico</li> <li>▪ Crisis epilépticas</li> </ul> |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psicosis</li> <li>▪ Manía</li> <li>▪ Depresión</li> <li>▪ Ansiedad</li> </ul>  |
| <b>Tratamientos farmacológicos</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glucocorticoides</li> <li>▪ Analgésicos opioides (p.e. fentanilo, hidrocodona...)</li> <li>▪ benzodiacepinas</li> </ul>  |
| <b>Tóxicos</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Consumo de sustancias</li> </ul>   |
| <b>Aspectos médicos</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Actividad lúpica</li> <li>▪ Otras comorbilidades médicas</li> <li>▪ Estatus positivo de anticuerpos antifosfolípidos</li> </ul>  |
| <b>Alteraciones metabólicas</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uremia</li> <li>▪ Diabetes</li> <li>▪ Daño hepático o alteraciones electrolíticas</li> </ul>   |
| <b>Variables fisiológicas</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deprivación del sueño</li> <li>▪ Fatiga</li> <li>▪ Dolor agudo y/o crónico</li> <li>▪ Edad</li> </ul>  |
| <b>Factores socioambientales</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspectos socioculturales</li> </ul>  |

## Introducción

A su vez, diversos autores han señalado la dificultad añadida ante la gran heterogeneidad de instrumentos existentes para la evaluación de los déficits cognitivos, así como las dificultades para atribuir la presencia de dichas alteraciones al LES. Esta situación se ha visto reflejada en una prevalencia estimada del déficit cognitivo que oscila entre el 3% y el 88% de los pacientes con patologías autoinmunes (Seet, Allameen, Tay, Cho, & Mak, 2021).

Con el fin de obtener un criterio unificado para la evaluación del rendimiento neurocognitivo de pacientes con LES, el comité del ACR validó el uso de una batería ad hoc para la evaluación de los principales dominios afectados en pacientes con LES, entre ellos: la atención, el aprendizaje y memoria verbal, el aprendizaje y memoria visual, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la velocidad de procesamiento y destreza motora.

**Tabla 4.** Batería neuropsicológica de 1 hora propuesta por el comité ad hoc del ACR para la evaluación del rendimiento cognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

|   |
|---|
| North American Adult Reading Test (para la estimación el coeficiente intelectual) |
| Subtest de sustitución de dígitos-símbolos (WAIS-III)                             |
| Trail making test (Parte A y B)   |
| Test de Stroop – test de colores y palabras                                       |
| Test de aprendizaje verbal de California  |
| Prueba de figura compleja de Rey-Osterrieth (con recuerdo demorado)               |
| Subtest de letras y números (WAIS-III)  |
| Fluencia fonética – Test de fluidez verbal COWAT                                  |
| Fluencia verbal - animales  |

El objetivo último de dicha batería de consenso fue unificar los criterios para la evaluación del rendimiento cognitivo a través de una batería ad hoc consenso, con una reducción considerable del tiempo de pasación (de 4 horas a 1 hora), así como la definición de los criterios operativos de déficit y disfunción cognitiva (Kozora, Ellison, & West, 2004). A pesar de estos avances, existe aún hoy un amplio número de estudios que utilizan baterías no estandarizadas para la evaluación de la afectación general de pacientes con LES, inclusive el uso de herramientas de screening ampliamente utilizadas en ámbitos hospitalarios como el Mini-Mental (MMSE) o el MoCA (Raves et al., 2018).

### **2.2.1 Perfil de afectación cognitiva**

Al profundizar en los dominios cognitivos específicos afectados por en el LES, existen discrepancias desde la afectación de dominios hasta la extensión e impacto de dichos déficits. Entre los principales resultados replicados, la afectación de los procesos atencionales, la fluidez verbal, la memoria verbal y no verbal inmediata y diferida, y aquellos relacionados con la velocidad de procesamiento se encuentran entre los hallazgos principales (Benedict, Shucard, Zivadinov, Shucard, 2008; Gwinnutt et al., 2023; Zabala et al., 2017).

La presencia de alteraciones en los procesos atencionales se encuentra entre los principales descritos en pacientes con y sin presencia comórbida de patología neuropsiquiátrica. Investigaciones previas han demostrado que los pacientes con LES pueden presentar un mayor número de dificultades en tareas de atención sostenida, atención dividida y atención selectiva, y memoria de trabajo, lo que les impide centrarse en la información, procesarla y almacenarla temporalmente de forma eficiente (Petri et al et al., 2008). Se cree que estos déficits atencionales son el resultado de una combinación de factores, como los procesos neuroinflamatorios inherentes al LES, los cambios microvasculares que afectan a los circuitos neuronales y la carga cognitiva general impuesta por la enfermedad (Hanly et al., 2010).

Con relación a la memoria, la presencia de dificultades en la adquisición y mantenimiento de la información reciente ha sido descrita en pacientes con LES. La presencia de déficits en los procesos relativos a la adquisición y mantenimiento de nueva información es una queja cognitiva frecuente, observándose una mayor afectación de déficits objetivos mediante una evaluación neuropsicológica tanto en la adquisición y recuerdo de nueva información verbal y visual (Emori et al., 2005; Hanly et al., 2012; Paran et al., 2009). La afectación de la función ejecutiva, que abarca una gama de procesos cognitivos como la planificación, la toma de decisiones y la flexibilidad cognitiva también ha sido replicada en pacientes con LES en comparación con controles. Los datos disponibles señalan que los pacientes con LES experimentan mayores dificultades en la capacidad para manejar la información mental de forma flexible, así como en la capacidad de inhibición o la producción de lenguaje expresivo (Emori et al., 2005; Calderón et al., 2014; Loukkola et al., 2003).

Los hallazgos existentes de la comparación del rendimiento cognitivo de pacientes con lupus con y sin presencia de patología neuropsiquiátrica presentan resultados contradictorios. En este sentido, algunos autores han señalado la presencia de un solapamiento sustancial entre ambos grupos (Sabbadini et al., 1999), mientras que otros grupos señalaban un peor rendimiento del grupo de pacientes con LES-NP (Denburg, Carbotte, Denburg, 1987; Loukkola et al., 2003). Debido a la ausencia de un patrón diferencial cuantitativo y cualitativo de los dominios afectados en LES-NP, diversos autores han señalado la presencia de otras variables clínicas como variables predictoras del deterioro cognitivo en dicho perfil (Zabala et al., 2018).

### **2.2.2 Depresión y alteraciones cognitivas**

Respecto a la presencia de otros factores influyentes en el rendimiento cognitivo, la presencia de trastornos del estado de ánimo, la edad, el nivel educativo y la fatiga se han visto asociado con de forma negativa con el rendimiento cognitivo,

exacerbando su afectación clínica (Kozora, Ellison, & West, 2006; Wekking, Nossent, vanDam, & Swaak, 1991). Con relación a la gravedad del cuadro depresivo, algunos autores lo han señalado entre las principales variables clínicas que predicen de forma significativa el rendimiento cognitivo en pacientes con LES (Monastero et al., 2001; Vogel, Bhattacharya, Larsen, & Jacobsen, 2011).

De hecho, estudios previos llevados a cabo con pacientes con LES con y sin presencia de manifestaciones síntomas neuropsiquiátricas, la presencia de sintomatología depresiva predecía de forma significativa el rendimiento cognitivo en pacientes con LES (Monastero et al., 2001). En este sentido, la presencia de sintomatología depresiva se ha asociado con un mayor número e impacto de alteraciones cognitivas en comparación a pacientes sin patología psiquiátrica (Zabala et al., 2018). En pacientes con LES y con un diagnóstico comórbido de depresión, la presencia de dichas alteraciones cognitivas parece ser más acusadas, e incluyen adicionalmente déficits en tareas de fluidez verbal y de procesamiento visuoespacial (Kozora, Arciniegas, Zhang, & West, 2007), resolución de problemas y procesos ejecutivos de planificación, organización y secuenciación (Mikdashi et al., 2007).

Sin embargo, parece que la relación entre disfunción cognitiva y depresión en pacientes con LES no es directa, sino que se ve mediado por otros factores. En este sentido, otros autores han señalado como la presencia de estrés se asocia con alteraciones en tareas que evalúan los procesos atencionales, la memoria visual y la fluidez en pacientes con LES (Peralta-Ramírez et al., 2006).

Esta situación pone de manifiesto la compleja interrelación de las alteraciones cognitivas con el resto de las variables clínicas y factores psicosociales, incluyendo la presencia de factores relacionados con la propia enfermedad autoinmune, el tratamiento farmacológico y la presencia de otras patologías comórbidas.

## **2.3 Etiopatogenia del lupus neuropsiquiátrico: El papel de la neuroinflamación**

Como ya hemos señalado previamente, el LES es una enfermedad de carácter inflamatorio crónico, caracterizada por la afectación de diversos sistemas orgánicos, incluido el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) (Hanly et al., 2010). A pesar de que la etiología de la enfermedad aún no está totalmente esclarecida, se ha señalado el papel clave que desempeñan distintos desequilibrios inmunológicos y neuroquímicos que probablemente contribuyan, de forma aditiva, a la patogénesis de la enfermedad (Hanly et al., 2019).

Las interrupciones en la cascada inmunológica asociadas con el LES son multifacéticas, lo que lleva a una variedad diversa de síntomas y presentaciones clínicas. El papel fundamental que desempeñan las células B y T en la respuesta inmunológica pueden alterar la homeostasis inmunológica, desencadenar una reacción inmunológica inapropiada y, por ende, una liberación excesiva de citocinas y daño consecuente a nivel orgánico (Crow, 2023). Las investigaciones científicas han puesto de relieve la contribución fundamental de estos linfocitos en la contribución a la inmunopatogenia del LES.

Las células B, como actores clave de la inmunidad adaptativa, son fundamentales en la patogénesis del LES. Muestran un comportamiento aberrante en este trastorno autoinmune, con la producción de autoanticuerpos dirigidos contra autoantígenos. Estos autoanticuerpos forman complejos inmunes, que posteriormente se depositan en diversos tejidos, incitando la inflamación y el daño tisular (Rönnblom y Leonard, 2019). Este proceso implica la pérdida de tolerancia inmunitaria, una característica distintiva del LES, en la que el organismo reconoce erróneamente sus propios componentes como invasores extraños.

Las células T, por su parte, ejercen un control regulador sobre las respuestas inmunitarias y pueden amplificar o suprimir la inflamación. En el LES, se produce una alteración en los subconjuntos de células T, en particular un cambio hacia la activación de células Th17 proinflamatorias y un deterioro de las células T

reguladoras (Tregs). La existencia de dicho desequilibrio se ha relacionado con la alteración de la homeostasis cerebral, a través de un aumento de la activación inmunitaria y la producción exacerbada de citocinas (Crispin y Tsokos, 2009).

La desregulación inmunitaria en el LES va más allá del ámbito de la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata, un componente crucial de la cascada inmunitaria, también desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad. Estudios recientes han desvelado la intrincada interacción entre el sistema inmunitario innato y el sistema nervioso central (SNC) (Schwartz et al., 2019). Las desregulaciones en las respuestas inmunitarias innatas, como la sobreactivación de los receptores tipo Toll (TLR), se han implicado en la alteración homeostática cerebral (Glezer et al., 2017). Esta alteración puede aumentar la liberación de citocinas proinflamatorias en el SNC, exacerbando aún más la tormenta de citocinas observada en el LES (Hanly et al., 2019).

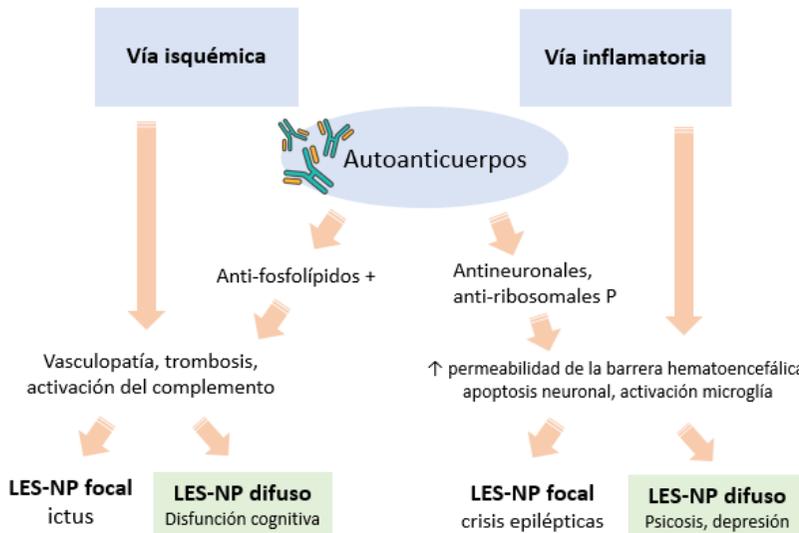
Más aun, las manifestaciones neuropsiquiátricas presentan un desafío en el diagnóstico y manejo del clínico. Estos síntomas a menudo carecen de biomarcadores específicos en pruebas de laboratorio o imágenes, lo que dificulta un diagnóstico preciso. Entre las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas prevalentes, los pacientes suelen experimentar dolores de cabeza, convulsiones, psicosis, depresión y déficits cognitivos (Jeltsch-David & Muller, 2014; Schwartz et al., 2019). Si bien los problemas neurológicos pueden derivar de la afectación localizada del SNC, los síntomas neuropsiquiátricos tienden a presentar un perfil más difusos e inespecífico (Hanly et al., 2019).

El efecto sumatorio de la disrupción de la inmunidad innata, que provoca alteraciones en la homeostasis cerebral, puede desempeñar un papel importante en el aumento de la liberación de citocinas (Hanly et al., 2019; Jeltsch-David & Muller, 2014). Además, se presenta una dificultad adicional cuando aparecen manifestaciones neuropsiquiátricas. En este sentido, la patogenia del LES-NP es compleja e implica la interacción de múltiples mecanismos alterados.

## Introducción

En lo que respecta al diagnóstico y abordaje clínico, la atribución de manifestaciones neuropsiquiátricas al LES es compleja y requiere un enfoque multidisciplinar exhaustivo para descartar la presencia de otras comorbilidades médicas orgánicas (por ejemplo, la presencia de infecciones, neoplasias, entre otros), teniendo en cuenta: (a) factores de riesgo ("favorecedores") como el tipo y el momento de la manifestación, la presencia de actividad generalizada de la enfermedad, neuroimagen y análisis de líquido cefalorraquídeo anormales, anticuerpos antifosfolípidos positivos; y (b) factores de confusión que favorezcan diagnósticos alternativos (Crow, 2018).

**Figura 3.** Vías patogénicas asociadas a las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central y periférico en el lupus neuropsiquiátrico. *Adaptado de Hanly et al., 2014.*



Dadas las dificultades inherentes a los modelos de atribución propuestos, en los que la opinión de los expertos sigue siendo el *gol standard* (Bortoluzzi et al., 2015; Hanly et al., 2019), la consideración de los mecanismos patogénicos que contribuyen a los síndromes específicos que engloba el LES-NP resultan de vital

importancia para identificar biomarcadores para la atribución de dichas alteraciones, y con ello, el desarrollo de nuevos modelos personalizados de intervención terapéutica.

Esto es especialmente importante en el caso de los síndromes difusos de LES-NP del SNC, dada a la ausencia de biomarcadores específicos y el desconocimiento de los mecanismos neurobiológicos implicados, ya que no suelen ser el resultado de los procesos inflamatorios clásicos característicos de afectación a órganos de fácil acceso a los componentes inmunitarios circulantes (Jeltsch-David & Muller, 2014; Schwartz et al., 2019).

Entre las diferentes hipótesis planteadas se encuentra la presencia de vías patogénicas asociadas a diversas manifestaciones del LES-NP, como la presencia de lesiones isquémicas por presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos, de complejos inmunes y la activación del complemento, lo que conlleva principalmente a eventos neuropsiquiátricos de tipo focal (p.e. los infartos), y difusos (p.e., síndrome agudo confusional o disfunción cognitiva) en el SNC. Mientras que las alteraciones neurológicas se han asociado a una afectación focal localizada en el SNC, frecuentemente asociada a una enfermedad cerebrovascular, los síntomas neuropsiquiátricos son difusos e inespecíficos (Schwartz et al., 2019).

Del mismo modo, los autoanticuerpos parecen desempeñar un papel clave en la mediación de los mecanismos isquémicos e inflamatorios de la patología (figura 3). Los infartos cerebrales multifocales de pequeño y gran tamaño, características neuropatológicas consistentes en el LES-NP, suelen estar causados por trombosis mediada por anticuerpos antifosfolípidos positivos (Hanly et al., 2014). Este estado procoagulante adquirido se ha considerado tradicionalmente de características no inflamatorias, sin embargo, pruebas recientes implican la activación del complemento en asociación con el LES-NP focal, la psicosis y la disfunción cognitiva, lo que sugiere un componente patogénico inflamatorio añadido (Jeltsch-David & Muller, 2014; Hanly et al., 2014; Schwartz et al., 2019).

## Introducción

Desde el campo de la psiquiatría, diversos estudios han vertido luz respecto al papel de la neuroinflamación en patologías como la depresión. Entre las hipótesis postuladas, el papel de la inflamación ha sido señalado como uno de los principales factores influyentes en un incremento de las tasas de prevalencia de depresión en mujeres (Albert, 2015). Este fenómeno adquiere relevancia debido a que la prevalencia de las enfermedades autoinmunes y de los trastornos depresivos es el doble en las mujeres en comparación con los hombres, lo que posiblemente refleje diferencias de género en la actividad inmunológica basal (Albert, 2015; Chapman et al., 2009; Kronzer, Bridges, & Davis, 2021).

Es importante destacar que las diferencias en las tasas de prevalencia no pueden atribuirse únicamente al papel de las hormonas sexuales, sino que también pueden relacionarse con una mayor sensibilidad a eventos vitales estresantes o el efecto de la presencia de eventos psicosociales estresantes en la infancia, factores que podrían estar asociados a un incremento de la inflamación (Albert, 2015; Elwenspoek, Kuehn, Muller, Turner, 2017; Lord et al., 2014).

El mecanismo subyacente por el cual el exceso de actividad proinflamatoria genera sintomatología depresiva pasa por el acceso de las citocinas al SNC. Este fenómeno desencadena una respuesta inflamatoria a nivel de microglía, con consecuencias de tipo degenerativo sobre astrocitos y oligodendrocitos (Jeltsch-David & Muller, 2014). La consecuente degeneración de la glía conlleva una disminución de su actividad funcional, la cual a su vez impacta de manera negativa en las neuronas, generando un proceso neurodegenerativo característico. Es importante destacar que, en este contexto, la pérdida neuronal está estrechamente vinculada a la pérdida glial, en contraposición a lo que se observa en enfermedades como la demencia tipo Alzheimer. Se ha sugerido que la degeneración glial dependiente de los mecanismos inflamatorios podría dar lugar a cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, una hipótesis que va en línea con las teorías propuestas para explicar los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con LES (Jeltsch-David & Muller, 2014, Schwartz et al., 2019).

De hecho, se ha propuesto la utilización de marcadores periféricos de lesión glial, tales como la proteína sérica S100beta, como indicadores plasmáticos del daño presente en el SNC. A niveles normales, la S100β tiene propiedades neurotróficas; sin embargo, su sobreproducción por células gliales activadas puede conllevar a la pérdida de células neuronales y al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Arora et al., 2019; Rothermundt et al., 2001). Del mismo modo, la presencia de alteraciones neurológicas, como los ictus y los traumatismos craneoencefálicos, se ha descrito un incremento de los niveles de enolasa neuronal específica (NSE), con la consecuente lesión tisular neuronal (Jauch et al., 2006; Woertgen et al., 1997). Sin embargo, cabe mencionar que en condiciones crónicas de afectación del SNC, niveles más bajos de ENE se han descrito en suero de pacientes con LES-NP (Hawro et al., 2015). Por lo tanto, el desarrollo de sintomatología depresiva en pacientes con LES podría representar un proceso acelerado de pérdida de la neuroplasticidad (déficit de neurogénesis, lesión glial, lesión neuronal secundaria, resistencia a los glucocorticoides) característico de la patogenia de los trastornos depresivos.

Adicionalmente, es importante considerar que la alteración de la barrera hematoencefálica puede ser influenciada por factores externos al LES. Entre los factores descritos que pueden contribuir a la disfunción se encuentran factores agregantes de gravedad, como el tabaquismo, la presencia de infecciones graves y la disrupción del perfil lipídico que resultan en patología hipertensiva (Dowlati et al., 2014; Fanouriakis et al., 2021; Kaul et al., 2016; Marazziti et al., 2014). Estos elementos, por sí mismos o en combinación, pueden desencadenar cambios en la integridad de la barrera hematoencefálica, contribuyendo así a la compleja etiología de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con LES.

Diversos estudios han hallado una relación entre el aumento de la actividad de la enfermedad del LES y un mayor riesgo de depresión. Entre las principales alteraciones patogénicas descritas en el LES-NP, se ha propuesto que los sistemas neuroinmune y neuroinflamatorios desempeñan un papel clave en la aparición de la enfermedad. En este sentido, se ha sugerido la implicación de la inflamación en la patogénesis de los trastornos depresivos, y en sus respuestas a

## Introducción

los tratamientos farmacológicos, a través de una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias (Jeltsch-David & Muller, 2014, Schwartz et al., 2019).

La desregulación de las citocinas como el interferón alfa y el factor de necrosis tumoral alfa puede provocar inflamación y daños en el SNC (Jeltsch-David y Muller, 2014). Estas citocinas pueden alterar la barrera hematoencefálica, activar las células inmunitarias y promover la producción de autoanticuerpos, contribuyendo al daño neuronal y a la disfunción cognitiva (Jeltsch-David & Muller, 2014). Además, la lesión mediada por inflamación con aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los autoanticuerpos y complejos inmunes intratecales y la producción de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y otros mediadores inflamatorios conducen a manifestaciones difusas neuropsiquiátricas, como la psicosis, confusión aguda y disfunción cognitiva (Schwartz et al., 2019).

Entre los diferentes hallazgos encontrados, se ha descrito una desregulación de dichos mecanismos, entre los que se incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) o la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), y la proteína C reactiva (PCR) en comparación con los controles sanos. Del mismo modo, el suero de pacientes con LES ha sido ampliamente caracterizado en la búsqueda de biomarcadores potenciales. En este sentido, el Interferón Tipo I – o interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) ha sido implicado como firma característica del LES, y asociado a la patogénesis del LES-NP (Schwartz et al., 2019).

Una mejor comprensión de los mecanismos biológicos que subyacen al LES-NP puede ayudar al desarrollo de estrategias de predicción clínica y prevención de la enfermedad. A pesar de varios intentos de describir aquellos marcadores clínicos con mayor sensibilidad y especificidad clínica para la detección precoz de la enfermedad, hasta el momento no se dispone de ningún biomarcador específico.

## 2.4 Calidad de vida e impacto funcional

La compleja interacción de manifestaciones neuropsiquiátricas puede ejercer un profundo impacto en la calidad de vida y el funcionamiento diario de las personas con LES. En este sentido, considerando el diverso número de manifestaciones neuropsiquiátricas del LES-NP, aunque frecuentemente se presenten de forma sutil, resultan en un desafío en su diagnóstico y abordaje terapéutico, ya que impactan en un gran número de aspectos de la vida diaria de los pacientes (Elera-Fitzcarrald et al., 2018; Sweet, Doninger, Zee, & Wagner, 2004).

La afectación del SNC ha sido relacionada como una de las principales causas del déficit cognitivo en pacientes con LES (Benedict et al., 2008). Entre los principales síntomas neuropsiquiátricos descritos, la presencia de déficits cognitivos, bien de forma autopercebida como quejas cognitivas subjetivas, u objetivadas por un especialista mediante una evaluación neuropsicológica exhaustiva, representan una de las principales quejas que afectan a la calidad de vida de pacientes y que tienen un elevado impacto emocional (Kozora, Ellison, & West, 2006). En este sentido, diversos autores han señalado la infraestimación del impacto real de dichas alteraciones en la calidad de vida en pacientes con patología neuropsiquiátrica, más aún, considerando las implicaciones de tales alteraciones cognitivas en el funcionamiento diario.

Entre las principales quejas cognitivas descritas en pacientes con LES, Los problemas de memoria, se encuentran entre las quejas más frecuentes (Denburg et al., 1987; Kozora, Ellison, & West, 2006). En este sentido, la presencia de alteraciones cognitivas en el aprendizaje y recuerdo de contenido verbal y visual puede afectar a la capacidad de una persona para recordar información importante y realizar tareas cotidianas. Actividades básicas que implican a la memoria incluyen desde tareas sencillas como recordar citas, tomar la medicación a tiempo o seguir instrucciones, situaciones que en ocasiones se convierten en complicados retos para las personas con problemas en la adquisición y recuerdo de información cotidiana.

## Introducción

Entre los factores descritos con un impacto significativo en la calidad de vida de pacientes con LES, la relación existente entre el rendimiento cognitivo y la fatiga que experimentan las personas con patología neuropsiquiátrica ha sido ampliamente descrita (Sweet, Doninger, Zee, & Wagner, 2004). La fatiga, un síntoma característico del lupus, puede ser debilitante y afectar a la capacidad de la persona para la realización de tareas básicas cotidianas.

La fatiga cognitiva, también conocida como “lupus brain fog” o “niebla lúpica” ha sido descrita como una de las quejas cognitivas más frecuentes en pacientes con LES (Mackay, 2015). Este cuadro hace referencia a un conjunto de síntomas relacionados con problemas atencionales y de memoria, que incluyen dificultades para procesar la información de forma eficiente, mantener la atención y realizar varias tareas de forma simultánea (Kalim et al., 2020); Mackay, 2015). El impacto de dichas alteraciones cognitivas asociadas al LES se ha asociado con efectos perjudiciales sobre la calidad de vida y funcionalidad diaria, afectar a la productividad laboral, el rendimiento académico y la búsqueda de intereses personales (Monahan et al., 2017). Asimismo, se ha relacionado con mayores niveles de frustración, disminución de la autoestima y sensación de impotencia (Sutanto et al., 2013).

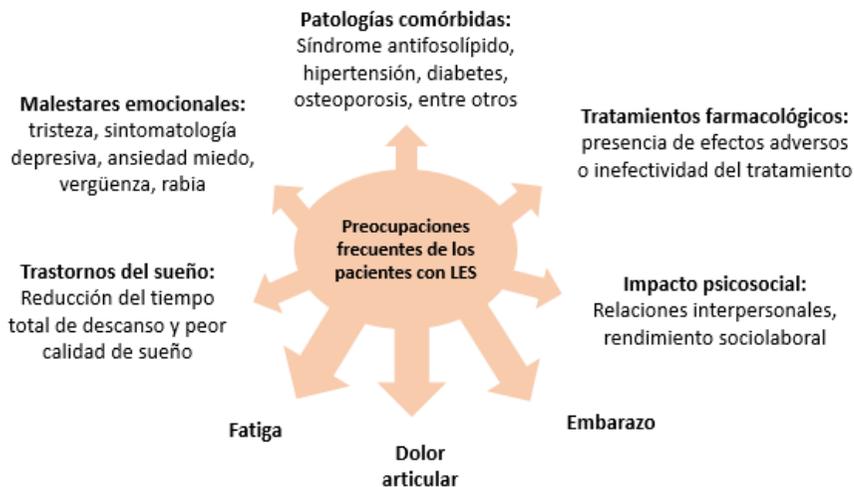
Por otro lado, los trastornos del estado de ánimo representan uno de los cuadros psiquiátricos con una mayor prevalencia descrita en pacientes con LES-NP, asociándose dichas manifestaciones a una reducción del bienestar emocional y las interacciones sociales (Kozora, Ellison, & West, 2006). La presencia de trastornos del estado de ánimo, como la depresión y la ansiedad, puede conducir a un ciclo de pensamientos y emociones negativas que afectan a las relaciones, el trabajo y la satisfacción general con la vida (Doria et al., 2004). Además, la imprevisibilidad de los brotes de lupus y las limitaciones que imponen pueden contribuir a generar sentimientos de aislamiento y ansiedad ante el futuro (Olesinska & Saletra, 2018; Sutanto et al., 2013). El manejo de estos aspectos psicológicos se convierte en una parte integral del afrontamiento de la enfermedad, lo que pone de relieve la necesidad de apoyo e intervenciones psicológicas integrales.

En términos generales, diversos estudios han señalado la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas con una peor calidad de vida relacionada con la salud. Entre aquellas variables clínicas evaluadas, la fatiga (Lynall, 2018), la presencia de una mayor afectación orgánica asociada al LES y presencia de enfermedad sistémica activa (Fortin et al., 1998), repercuten de forma negativa en la calidad de vida de personas con LES, lo que se asocia a una menor participación en la vida social, así como en actividades de características físicas.

Del mismo modo, entre las variables clínicas asociadas a patología neuropsiquiátrica en LES, se ha relacionado una peor calidad de vida con una mayor afectación de la calidad del sueño, así como niveles aumentados de dolor articular los cuales afectan y limitan su capacidad para desempeñar tareas domésticas y ejercicio físico (Sweet, Doninger, Zee, & Wagner, 2004).

Ante la presencia de dichas manifestaciones, desde consorcios internacionales como la liga europea contra el Reumatismo (EULAR), recomienda la evaluación de la calidad de vida como medida rutinaria en la práctica clínica habitual (Mosca et al., 2010). Esto resulta de especial interés, dada la complejidad orgánica de la patología, permitiendo la evaluación del impacto de dichas alteraciones en la calidad de vida de pacientes con LES.

**Figura 4.** Principales preocupaciones relacionadas con el impacto psicosocial y de calidad de vida de la enfermedad en pacientes con lupus. *Adaptado de Olesinska & Saletra, 2018.*



En este sentido, la evaluación prospectiva y longitudinal de la calidad de vida relacionada con la salud (HQoL) permite valorar e incluir como parte del tratamiento terapéutico personalizado la perspectiva de los pacientes respecto a la enfermedad, así como su efecto en la vida diaria incluyendo aspectos como el impacto del tratamiento (Zucchi et al., 2019). Para ello, se han validado el uso de diversos instrumentos para evaluar la HQoL de pacientes con enfermedad inmunomediadas, entre ellas el cuestionario de salud SF-36 (SF-36), el cuestionario EuroQol-5D (EQ-5D), el Lupus Quality of Life (LupusQoL) y el Lupus Patient-Reported Outcome (LupusPRO) (Castelino, Abbott, McElhone, Teh, 2013; Elera-Fitzcarrald et al., 2018).

A modo resumen, el impacto que supone el LES-NP va mucho más allá de los aspectos puramente biomédicos, afectando en el bienestar emocional y la calidad de vida de las personas con afectación autoinmune (Sutanto et al., 2013). Los déficits cognitivos, los trastornos del estado de ánimo y los síntomas físicos se

entrelazan para crear un paisaje multifacético de desafíos que requieren un enfoque multidisciplinar para su intervención y tratamiento.





# **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**





## 1. Hipótesis

1. La prevalencia de cuadros comórbidos psiquiátricos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), específicamente de Trastorno Depresivo Mayor (TDM), será menor de lo reportada en la literatura cuando la evaluación es realizada mediante una entrevista psiquiátrica por un especialista en salud mental.
2. Los pacientes con LES y TDM presentarán un perfil diferencial en el rendimiento cognitivo, con un rendimiento cognitivo global peor que los pacientes con LES sin TDM, más marcado en los dominios cognitivos que implican los procesos de atención, aprendizaje, memoria, procesamiento visoespacial, lenguaje y funciones ejecutivas. Este peor rendimiento cognitivo comprometerá la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes LES y TDM.
3. Los pacientes con LES presentarán una peor calidad de vida y peor rendimiento funcional en comparación con controles. A su vez, en los pacientes con LES-TDM estas diferencias serán aún más marcadas.
4. Los pacientes con LES-TDM presentarán un perfil diferencial de marcadores de lesión neuronal y periférica en plasma en comparación con LES y controles.
5. Los pacientes con LES-TDM presentarán similitudes en el perfil de neuroinflamación y en el perfil metabólico con los sujetos con TDM.
6. La presencia de fenómenos inflamatorios en el LES contribuirá a la aparición de lesiones nerviosas (preferentemente a nivel de SNC) características del TDM. Estas lesiones se objetivarán periféricamente en plasma a través de la elevación de la proteína sérica S100beta (S100 $\beta$ ) y de la enolasa neural específica (NSE).



## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo principal**

Explorar la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas, cognitivas y neuroinflamatorias en pacientes afectados con Lupus eritematoso sistémico (LES).

### **2.2 Objetivos secundarios**

1. Determinar la prevalencia del trastorno depresivo mayor (TDM) en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) mediante una exploración psiquiátrica estandarizada.
2. Valorar la repercusión del TDM en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con LES. El perfil de afectación cognitiva (cualitativa y cuantitativa) será determinado mediante la pasación de la batería neuropsicológica propuesta por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) a los pacientes con LES considerando posibles variables predictoras como la edad, género, nivel educativo, tiempo de evolución y estado actual de la enfermedad, tratamiento farmacológico y diagnóstico psiquiátrico.
3. Determinar la repercusión del TDM en la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes con LES.
4. Examinar la relación entre determinados biomarcadores periféricos y centrales de lesión neuronal y glial y la presencia de TDM en pacientes con LES.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1. Métodos: Diseño del estudio

### 1.1 Diseño general del estudio y aspectos éticos

Estudio descriptivo transversal y multicéntrico para explorar la prevalencia de sintomatología psiquiátrica compatible con el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (TDM), el rendimiento cognitivo y la combinación de ciertos biomarcadores centrales y periféricos implicados en procesos de neuroinflamación en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

El estudio se desarrolló en el marco de trabajo conjunto de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes, unidad de referencia a nivel autonómico y estatal para el tratamiento de patologías autoinmunes, junto con el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Cruces. Con el objetivo de atender a una demanda existente en el abordaje conjunto de las patologías inmunomediadas, desde el año 2010 se estableció dicha colaboración interdisciplinar que permite la atención integral de pacientes con enfermedades autoinmunes y patología psiquiátrica.

Asimismo, para la inclusión de pacientes con cuadros compatibles con diagnóstico de TDM, se contó con la colaboración del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Cruces y el Hospital Universitario Donostia, con el fin de obtener un número representativo de pacientes afectados por dicha enfermedad. Para la inclusión de sujetos control, contamos con la colaboración del Servicio de Coordinación de Trasplantes del Hospital Universitario Cruces.

El presente estudio se desarrolló de forma conjunta con la participación del Departamento de Farmacología de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU), mediante la colaboración del equipo de Neuropsicofarmacología (Investigador principal J. Javier Meana), para la determinación de biomarcadores de neuroinflamación en plasma de sujetos vivos.

A todos los sujetos incluidos en el presente estudio se les informó de la posibilidad de participar, haciéndose entrega de la Hoja de Información al Paciente o Control. Tanto los pacientes como los sujetos control que aceptaron su participación en el estudio firmaron el consentimiento informado correspondiente para cada grupo (Anexo 1).

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi el 29 de marzo de 2017 (Código: PI2017029).

## 1.2 Sujetos de estudio: Criterios de inclusión y exclusión

La muestra está formada por tres grupos de pacientes y un grupo control sin presencia de patología inflamatoria o psiquiátrica. Se evaluaron cuatro cohortes de pacientes:

- **Grupo LES:** Pacientes con LES que no han sido derivados al Servicio de Psiquiatría.
- **Grupo LES-TDM:** Pacientes con LES y TDM asociado, en seguimiento activo en el Servicio de Psiquiatría.
- **Grupo TDM:** Pacientes con TDM reclutados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Cruces y el Hospital Universitario Donostia.
- **Grupo Control:** Sujetos sanos derivados del Servicio de Coordinación de Trasplantes.

### Criterios de inclusión para el grupo de pacientes con LES y LES-TDM

Para el grupo LES y LES-TDM se consideraron candidatos al estudio aquellos pacientes en seguimiento activo simultáneo en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Cruces y que cumplían los criterios de inclusión:

- Sujetos mayores de 18 años.
- Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.
- Firma voluntaria del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para el grupo LES fueron:

- Antecedentes de daño neurológico (traumatismo craneoencefálico grave, trastorno neurodegenerativo, vascular o metabólico, neoplasia).
- Concurrencia de enfermedad somática grave o terminal.

- Incapacidad física, sensorial o intelectual que impida la realización del protocolo de estudio.
- Historial de dependencia a alcohol o sustancias.
- Gestación.

## **Criterios de inclusión para el grupo de pacientes con TDM**

Para el **grupo TDM** fueron pacientes candidatos los usuarios activos del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Cruces y del Hospital Universitario Donostia con los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos mayores de 18 años.
- Diagnóstico activo de trastorno depresivo mayor.
- Firma voluntaria del consentimiento informado.

Para el **grupo TDM** fueron considerados igualmente los siguientes criterios de exclusión del estudio:

- Concurrencia de lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad autoinmune sistémica.
- Antecedentes de daño neurológico (traumatismo craneoencefálico grave, trastorno neurodegenerativo, vascular o metabólico, neoplasia).
- Concurrencia de enfermedad somática grave o terminal.
- Incapacidad física, sensorial o intelectual que impida la realización del protocolo de estudio.
- Historial de dependencia a alcohol u otras sustancias.
- Gestación.

## **Criterios de inclusión para el grupo control**

Finalmente, para el **grupo Control** se consideraron sujetos candidatos de participación aquellos usuarios que acudieron al Servicio de Coordinación de

Trasplantes del Hospital Universitario Cruces, a los cuales se les ofreció la posibilidad de participar en el estudio de forma voluntaria. A continuación:

- Sujetos mayores de 18 años.
- Firma voluntaria del consentimiento informado.

Para el **grupo Control** fueron considerados igualmente los siguientes criterios de exclusión del estudio:

- Concurrencia de lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad inflamatoria inmunomediada.
- Historia actual o previa de Trastorno Depresivo Mayor u otra patología mental.
- Antecedentes de daño neurológico (traumatismo craneoencefálico grave, trastorno neurodegenerativo, vascular o metabólico, neoplasia).
- Concurrencia de enfermedad somática grave o terminal.
- Incapacidad física, sensorial o intelectual que impida la realización del protocolo de estudio.
- Historial de dependencia a alcohol o sustancias.
- Gestación.

## 1.3 Variables recogidas en el estudio

Atendiendo a las hipótesis de estudio planteadas se consideraron las siguientes variables e instrumentos de medida:

### 1.3.1 Variables clínicas:

En la primera evaluación en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Cruces se realizó una entrevista diagnóstica semiestructurada por un profesional especialista en psiquiatría, siguiendo el protocolo de rutina habitual, de aproximadamente 1 hora de duración, con el objetivo de obtener los datos clínicos más relevantes: datos sociodemográficos, antecedentes familiares y personales, evolución de la enfermedad, sintomatología presente y tratamientos recibidos, entre otros.

A partir de la información recogida en la entrevista, el especialista cumplimentó los ítems correspondientes a los cuestionarios estandarizados para evaluar la presencia de psicopatología, calidad de vida relacionada con la salud y capacidad funcional:

- Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del eje I del DSM-5 (SCID)
- Cumplimiento de criterios clínicos para el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor según los códigos CIE-10 (F32-F33) y DSM-5 (296)
- Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS)
- Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)
- Escala de Manía de Young
- Escala de Plutchick para evaluación del riesgo suicida
- Escala de Impresión Clínica Global (CGI)
- Cuestionario de Salud SF-36
- Cuestionario de Screening de Experiencias Traumáticas (ExpTra-S)

### **1.3.2 Variables cognitivas:**

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) propone una batería de evaluación neuropsicológica adecuada para la estimación del rendimiento en los principales dominios cognitivos afectados en pacientes con LES (Kozora, Ellison, West, 2004), entre ellos: atención, memoria de trabajo, función ejecutiva, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, velocidad de procesamiento y velocidad de procesamiento manual.

Dado que no todas las pruebas propuestas por el ACR están disponibles en castellano o baremadas en población española, se han seleccionado test estandarizados equivalentes para evaluar los mismos dominios cognitivos:

- Test de sustitución de dígitos por símbolos del WAIS-III-R
- Test de Letras y Números del WAIS-III-R
- Trail Making Test parte A (TMT-A) y parte B (TMT-B)
- Stroop: test de palabras y colores
- Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)
- Test de copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (ROCF)
- Test de asociación de palabras (COWAT)
- Finger tapping test (FTT)

#### **1.3.2.1 Definición operativa de disfunción cognitiva y de deterioro cognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico**

Siguiendo las principales recomendaciones para la evaluación del rendimiento cognitivo en pacientes con LES (Mikdashi, 2007), se consideró como déficit cognitivo la presencia de al menos 1,5 desviaciones estándar en dos o más de los dominios evaluados en comparación con su grupo normativo para los siguientes dominios cognitivos, entre ellos: la atención, el aprendizaje y la memoria verbal, el aprendizaje y la memoria visual, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo

y la velocidad de procesamiento. Del mismo modo, se definió deterioro cognitivo como un rendimiento por debajo de 2 desviaciones estándar en comparación con su grupo normativo en dos o más dominios cognitivos.

### **1.3.2.2 Conversión de las puntuaciones directas a puntuaciones normalizadas**

Para la correcta interpretación de los resultados, la puntuación total directa obtenida de cada una de las pruebas psicométricas utilizadas fue normalizada utilizando los baremos existentes para cada prueba. A su vez, dichas puntuaciones centiles o escalares, fueron transformadas a puntuaciones T (media 50, desviación estándar 10) con el fin de facilitar la interpretación de los resultados y la representación gráfica de manera más comprensible.

### **1.3.3 Muestras biológicas:**

La extracción de las muestras biológicas fue realizada por personal cualificado (enfermería de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y/o del Servicio de Psiquiatría correspondiente) siguiendo los protocolos habituales, y aprovechando, siempre que fuera posible, una de las extracciones rutinarias pautadas en el protocolo asistencial.

Una vez obtenido el consentimiento informado para participar en el estudio, se procedió a la extracción de las muestras biológicas para la realización de las determinaciones analíticas. Las extracciones de sangre se realizaron en horario de mañana, por parte de un profesional sanitario en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes o en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Cruces y Hospital Universitario Donostia. Aprovechando las consultas de seguimiento, se solicitaron analíticas rutinarias para la determinación de parámetros metabólicos, así como un hemograma para la determinación y recuento de células sanguíneas.

Para el análisis del resto de biomarcadores inflamatorios y de daño periférico de interés, se extrajo una muestra de 10ml de sangre a cada sujeto utilizando tubos con anticoagulante EDTA-K3E/KSE. La sangre extraída fue procesada y almacenada a -40°C en los laboratorios del Biobanco Vasco, en la sede del Hospital Universitario Cruces y el Hospital Universitario Donostia.

Adicionalmente, los análisis de las muestras para la obtención de los biomarcadores sanguíneos de interés en este estudio fueron llevados a cabo, manteniendo el ciego a los datos clínicos de los pacientes, por parte del equipo de Neuropsicofarmacología del Departamento de Farmacología de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

El análisis de las muestras de sangre tuvo como objetivo identificar niveles anormales de potenciales biomarcadores indicadores de neuroinflamación y/o daño periférico y central neural y glial, incluyendo los siguientes parámetros analíticos:

- Citocinas: Interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ).
- Biomarcadores de actividad inflamatoria periférica: PCR, ratio plaquetas/linfocitos (PLR), ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) y ratio monocitos/linfocitos (MLR)
- Biomarcadores periféricos de lesión central: proteína sérica S100beta (S100b), enolasa neural específica (NSE).

Las determinaciones bioquímicas de las muestras de plasma congeladas a -80°C se realizaron con el equipo ADVIA Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics). Las determinaciones hematológicas de muestras EDTA-K3 se realizaron en el equipo ADVIA 2120 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics). La metodología utilizada consistió en la cuantificación de leucocitos mediante técnicas citocómicas (peroxidasa) y citometría de flujo para evaluar la basolobularidad.

Para el análisis de los marcadores inflamatorios, se llevaron a cabo los análisis moleculares de las citocinas proinflamatorias IL6 (BM213HS-Kit ELISA IL-6 96 det. INVITROGEN) e IFN- $\gamma$  (MS228HS -Kit Elisa IFNG 96 det. INVITROGEN), la citocina antiinflamatoria IL-10 (BMS215HS-Kit ELISA IL10 96 det. INVITROGEN), el marcador de lesión glial S100B (SEA567Hu-Kit ELISA S100B 96 det. CLOUD-CLONE Corp), el marcador de lesión neuronal Enolasa Neuronal (NSE) (SEA537Hu-Kit Elisa NSE 96 det. INVITROGEN), el marcador inflamatorio PCR (proteína C reactiva) mediante ELISA y kits comerciales de ensayo inmuno-turbidimétrico potenciado por partículas.

## **1.4 Análisis estadístico de los datos**

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics (v 21), el software R (v 4.0.1) así como el programa Prisma Graphpad (v 10.2), el cual también sirvió para la elaboración de las gráficas. Se comprobó el ajuste a la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias de medias se calcularon con las pruebas de t de Student, U de Mann-Whitney o Ji cuadrado, según correspondía. Para estimar las posibles asociaciones entre las variables estudiadas, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman. Para el contraste de hipótesis se considerará un intervalo de confianza del 95%, fijando el riesgo  $\alpha$  de 0,05 como límite de significación estadística.

Se emplearon modelos de regresión multivariante para determinar qué factores podían predecir la presencia de trastornos afectivos en pacientes con LES. En el análisis univariante, las variables clínicas con  $p \leq 0,15$  se utilizaron en el modelo de regresión final. La colinealidad entre las variables candidatas se analizó con los coeficientes de correlación de Spearman y VIF (Variance Inflation Factor). La calibración del modelo final se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ( $p > 0,05$ ).

Por último, se calculó el área bajo la curva ROC para determinar la capacidad de discriminación del modelo y su precisión diagnóstica. Para la prueba de hipótesis, se consideró un intervalo de confianza del 95%, fijando el riesgo  $\alpha$  de 0,05 como límite de significación estadística.





# RESULTADOS





# Parte I. Prevalencia de las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico

## 1. Características generales de la muestra

Las principales características sociodemográficas y clínicas evaluadas se resumen en la Tabla 5. De acuerdo con lo descrito en la literatura, se observó un predominio del género femenino en la muestra de pacientes con LES, ascendiendo a un 91% del total de la muestra. En términos generales, la muestra estaba compuesta por mujeres caucásicas (93,5%), con una edad media en torno a los 45 años en el momento de la inclusión del estudio. Cabe mencionar que, a pesar de no ser estadísticamente significativo, el grupo de pacientes con LES-TDM era ligeramente mayor al grupo LES ( $p= 0,163$ ).

En términos generales, los pacientes con LES estaban clínicamente estables, en fase inactiva o de remisión de la enfermedad, según los resultados obtenidos en la escala para la evaluación de la actividad lúpica SLEDAI-2K. Cabe destacar que, a pesar de una mediana de duración de la enfermedad superior a 10 años, el grado de acumulación de daños según la puntuación media de la escala para la SLICC/ACR para la evaluación de daño acumulado desde el debut de la enfermedad.

Asimismo, la dosis prescrita de tratamientos farmacológicos para el tratamiento del LES, tanto en el grupo de pacientes con LES y el grupo de pacientes con LES y depresión comórbida, era a dosis bajas de prednisona y terapia antipalúdica. Entre aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con corticoides, para ambos grupos la pauta media fue de 2mg/día de corticoides ( $p= 0,553$ ).

**Tabla 5.** Características clínicas y sociodemográficas de la muestra

|  | Muestra total<br>(n=92) | Pacientes con<br>LES (n=77) | Pacientes con<br>LES-TDM (n=15) | N  | P<br>valor   |
|--|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----|--------------|
| <b>Género - mujer</b>  | 84 (91,3%)              | 71 (92,2%)                  | 13 (86,7%)                      | 92 | 0,612        |
| <b>Etnia</b>   |                         |                             |                                 |    |              |
| Caucásica  | 86 (93,5%)              | 74 (96,1%)                  | 12 (80%)                        | 92 | 0,053        |
| Hispanica  | 5 (5,4%)                | 2 (2,6%)                    | 3 (20%)                         |    |              |
| Árabe  | 1 (1,1%)                | 1 (1,3%)                    | -                               |    |              |
| <b>Edad en el momento de inclusión, Media (DE):</b>                    | 44,04 (11,87)           | 43,23 (11,89)               | 48,20 (11,23)                   | 92 | 0,136        |
| <b>Duración de la enfermedad (años), Mediana (25;75):</b>              | 11,00 (6,00;18,00)      | 11,00 (6,00;18,00)          | 9,00 (7,00;21,50)               | 92 | 0,966        |
| <b>SLEDAI-2K, Media (DE):</b>  | 1,59 (2,44)             | 1,64 (2,60)                 | 1,31 (1,49)                     | 92 | 0,995        |
| <b>SLICC/SDI, Media (DE):</b>  | 0,33 (0,84)             | 0,32 (0,84)                 | 0,38 (0,89)                     | 92 | 0,802        |
| <b>Dosis de corticoesteroides (mg/día), Media (DE):</b>                | 1,94 (1,94)             | 1,92 (1,97)                 | 2,03 (1,88)                     | 92 | 0,553        |
| <b>Dosis acumulada de corticoesteroides en 1 año (mg), Media (DE):</b> | 671,12 (615,34)         | 659,61 (626,47)             | 725,78 (575,24)                 | 92 | 0,513        |
| <b>Tratamiento con hidroxicloroquina (si), N (%):</b>                  | 90 (97,8%)              | 77 (100%)                   | 14 (93,3%)                      | 92 | 0,163        |
| <b>Otro tratamiento farmacológico inmunosupresor (sí), N (%):</b>      | 34 (36,96%)             | 26 (33,77%)                 | 8 (53,33%)                      | 92 | 0,253        |
| <b>Historia familiar psiquiátrica (si), N (%)</b>                      | 50 (54,95%)             | 36 (47,37%)                 | 14 (93,33%)                     | 92 | <b>0,003</b> |

|  |                  |                  |                       |    |                  |
|--|------------------|------------------|-----------------------|----|------------------|
| <b>Escala de Hamilton para la ansiedad (HARS), Mediana (25;75):</b>                          | 2,00 (1,00;6,00) | 1,00 (0,00;4,00) | 9,00 (6,00;18,50)     | 92 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Escala Montgomery-Åsberg para la evaluación de la depresión (MADRS), Mediana (25;75):</b> | 2,00 (0,00;7,00) | 1,00 (0,00;4,00) | 12,00<br>(8,50;22,50) | 92 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Escala de manía de Young (YMRS), Mediana (25;75):</b>                                     | 0,00 (0,00;0,00) | 0,00 (0,00;0,00) | 0,00 (0,00;3,00)      | 92 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Escala de riesgo suicida de Plutchik, Mediana (25;75):</b>                                | 2,00 (1,00;4,25) | 1,00 (1,00;3,00) | 5,00 (3,00;7,00)      | 92 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Impresión Clínica Global (CGI), N (%):</b>  |                  |                  |                       | 91 | <b>&lt;0,001</b> |
| Normal, no enfermo   | 65 (70,65%)      | 64 (83,12%)      | 1 (7,14%)             |    |                  |
| Dudosamente enfermo  | 8 (8,70%)        | 6 (7,79%)        | 2 (14,29%)            |    |                  |
| Levemente enfermo  | 12 (13,19%)      | 5 (6,49%)        | 7 (50,00%)            |    |                  |
| Moderadamente enfermo  | 5 (5,43%)        | 2 (2,60%)        | 3 (21,43%)            |    |                  |
| Marcadamente enfermo   | 1 (1,09%)        | 0 (0%)           | 1 (7,14%)             |    |                  |
| <b>Cuestionario de Screening de Experiencias Traumáticas (ExpTra-S), Mediana (25;75)</b>     |                  |                  |                       |    |                  |
| Frecuencia   | 0,00 (0,00;2,00) | 0,00 (0,00;2,00) | 1,00 (0,50;6,00)      | 87 | <b>0,031</b>     |
| Malestar   | 0,00 (0,00;3,00) | 0,00 (0,00;2,00) | 3,00 (1,00;6,00)      | 87 | <b>0,006</b>     |

**DE:** Desviación Estándar; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **LES-TDM:** Lupus eritematoso sistémico con patología depresiva mayor comórbida; **SLEDAI-2K:** Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico; **SDI:** Índice de daño orgánico del Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR.

## Resultados

En conjunto, la evaluación psiquiátrica reveló que un total de 23 pacientes (25% de la muestra) presentaban un grupo heterogéneo de síndromes clínicos que cumplían los criterios clínicos de un trastorno psiquiátrico (Tabla 6).

**Tabla 6. Prevalencia de patología mental según criterios CIE-10.**

| (n=32)  | N (%)      |
|---|------------|
| <b>Trastornos del ánimo</b>   |            |
| Trastorno depresivo mayor   | 13 (40,6%) |
| Trastorno depresivo recurrente  | 2 (6,3%)   |
| <b>Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés</b>                 | 5 (15,6%)  |
| Trastorno adaptativo  |            |
| <b>Otros diagnósticos</b>   | 1 (3,1%)   |
| Trastorno depresivo orgánico – <i>en remisión</i>                               | 1 (3,1%)   |
| Trastorno generalizado de ansiedad  | 1 (3,1%)   |
| Trastorno de la conducta alimentaria  |            |
| <b>Otras condiciones psicosociales no atribuibles a un trastorno mental</b>     |            |
| Código Z63. Problemas relacionados con el grupo de apoyo                        | 4 (12,5%)  |
| Código Z73. Problemas relacionados con el manejo de las dificultades de la vida | 5 (15,6%)  |

Además, un porcentaje significativo de pacientes que presentaban malestar emocional no cumplían los criterios diagnósticos psiquiátricos actuales durante la evaluación psiquiátrica. Según las principales directrices clínicas, la evaluación psiquiátrica reveló que 9 pacientes (9,8%) presentaban alteraciones psicosociales que no podían

clasificarse como trastorno mental. De ellos, los problemas relacionados con el grupo de apoyo primario y las dificultades para manejar las circunstancias de la vida diaria se encontraban entre las principales dificultades psicosociales notificadas.

Entre los pacientes que sí cumplían los criterios diagnósticos para un diagnóstico psiquiátrico mayor actual, 15 (16,3%) cumplían los criterios de la CIE-10 para un trastorno del estado de ánimo, que era de hecho el trastorno prevalente más común. Según los criterios de la CIE-10, sólo un paciente tenía un diagnóstico de trastorno orgánico del estado de ánimo en remisión que podía atribuirse al tratamiento autoinmune.

Por el contrario, al utilizar exclusivamente como criterios diagnósticos las puntuaciones obtenidas en las principales escalas clínicas para la evaluación de la depresión, y según los criterios de corte de la escala MADRS, hasta un 27% (n=25) de la muestra total cumplía criterios de depresión. Entre ellos, 20 pacientes con LES (21,7%) cumplían criterios sintomáticos de "depresión leve", 4 pacientes (4,3%) tenían "depresión moderada" y 1 paciente (1,1%) presentaba "depresión grave".

## **2. Predictores clínicos autoinmunes de presentar un trastorno del estado de ánimo**

En cuanto a las principales características clínicas, los pacientes con y sin un trastorno del estado de ánimo no difirieron significativamente en la edad media en el momento de la inclusión ( $p=0,995$ ) o en la duración media de la enfermedad de LES ( $p=0,227$ ). Además, como

se observa en la Tabla 5, los pacientes no difirieron en los principales parámetros clínicos autoinmunes.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los diferentes grupos incluidos en lo que respecta a la evaluación SLEDAI-2K ( $p= 0,995$ ) ni en la escala SLICC ( $p= 0,926$ ). De hecho, los dos subgrupos presentaban puntuaciones globales bajas en SLEDAI-2K y SLICC/ACR, lo que indicaba una baja actividad de la enfermedad y un daño irreversible menor, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el tratamiento inmunosupresor actual ( $p= 0,691$ ) ni en la dosis acumulada de glucocorticoides ( $p= 0,691$ ). Curiosamente, la dosis media de prednisona en ambos grupos fue baja, con una dosis media de 1,94 mg/día (0 - 2,5 mg/día).

No se encontraron correlaciones significativas entre la gravedad de la depresión medida por la escala MADRS y la escala de actividad de la enfermedad SLEDAI-2K ( $\rho= -0,111$ ,  $p= 0,292$ ) o la escala SLICC ( $\rho= -0,043$ ,  $p= 0,681$ ).

### **3. Predictores psiquiátricos de presentar un trastorno del estado de ánimo en pacientes con LES**

En cuanto a la evaluación psicopatológica, hubo diferencias significativas entre grupos ( $p= <0,001$ ). En general, los pacientes con LES con trastorno mayor comórbido presentaron un mayor porcentaje de antecedentes psiquiátricos familiares ( $p= 0,003$ ). Asimismo, se observaron mayores puntuaciones de ansiedad ( $p= <0,001$ ), mayores puntuaciones en la escala YMRS y en la escala de riesgo suicida de

Plutchik ( $p = <0,001$ ) en los pacientes con LES que presentaban un trastorno del estado de ánimo. Del mismo modo, se observó una mayor gravedad clínica en los pacientes con LES que presentaban trastornos del estado de ánimo, así como una tendencia a una mayor exposición y malestar psicológico debido a experiencias traumáticas en la infancia.

En la regresión univariante, la edad, el origen étnico, la puntuación total de la MADRS, la puntuación total de la HARS, las puntuaciones de la escala de riesgo de suicidio de Plutchick, las puntuaciones de la YMRS, las puntuaciones de la CGI y la declaración de antecedentes familiares psiquiátricos presentaron asociaciones significativas con la presentación de un trastorno del estado de ánimo.

Antes de ajustar el modelo multivariante, se eliminó la etnia porque sus valores no eran representativos. Del mismo modo, la escala HARS también se eliminó porque presentaba un coeficiente de correlación con la MADRS de 0,83 y se relacionaba con la ansiedad, no con la depresión. El resto de las variables presentaron coeficiente de correlación  $\leq 0,60$  y valores de inflación de la varianza adecuados ( $<5$ ). En consecuencia, estos factores se incluyeron como variables independientes en el modelo de regresión logística múltiple ajustado.

Como se puede observar en la Tabla 7, el modelo final reveló una asociación estadísticamente significativa entre presentar un trastorno del estado de ánimo, las puntuaciones totales MADRS y las puntuaciones totales YMRS ( $p = <0,001$ ). El estadístico de Hosmer-Lemeshow 6,398 ( $p = 0,603$ ), sugiere un modelo predictivo bien calibrado. Estos resultados sugieren que padecer un trastorno del estado de ánimo se asocia a mayores niveles de síntomas depresivos y gravedad de la enfermedad.

Del mismo modo, se estimó la eficacia predictiva del modelo mediante un análisis del área bajo la curva ROC (AUC), el cual mostró un AUC de 0,965. En conjunto, estos resultados indican que el modelo puede diagnosticar con precisión la presencia de un trastorno del estado de ánimo en pacientes con LES.

**Tabla 7.** Análisis de regresión logística múltiple de los factores predictivos de los trastornos del estado de ánimo en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

| Variables                     | OR    | 95% IC        | P valor |
|-------------------------------|-------|---------------|---------|
| <b>Puntuación total MADRS</b> | 1,373 | 1,180 a 1,679 | <0,001  |
| <b>Puntuación total YMRS</b>  | 3,009 | 1,202 a 10,56 | 0,022   |

**OR=** Odds Ratio; **IC=** Intervalo de Confianza; **MADRS=** Escala de Depresión Montgomery- Åsberg; **YMRS=** Escala de Young para la Evaluación de la Manía

## **Parte II. Prevalencia y perfil de afectación cognitiva y funcionalidad de pacientes afectados con LES y LES-TDM**

## 1. Descriptivo general de la muestra

Para la determinación del grado de afectación en el rendimiento cognitivo, la muestra estuvo compuesta por 36 pacientes con LES, 15 pacientes con LES-TDM y 30 sujetos control. Como se puede observar en la tabla 8, los grupos no diferían para ninguno de los parámetros sociodemográficos o clínicos, a excepción de la edad en el momento de inclusión ( $p= 0,001$ ). En este sentido, el grupo control presentaba una edad media inferior al resto de grupos ( $34,33 \pm 9,49$ ), siendo este resultado estadísticamente significativo al compararlo con el grupo de pacientes con LES-TDM, cuya edad media oscilaba entre los 22 y 61 años.

Respecto al nivel educativo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Tanto en el grupo LES, el grupo LES-TDM y el grupo control, más del 80% de la muestra habían cursado estudios de bachillerato o superiores. Solo 3 pacientes del grupo LES y 1 paciente del grupo LES-TDM tienen estudios primarios.

**Tabla 8.** Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.

|  | <b>Control<br/>(n=30)</b> | <b>LES<br/>(n=36)</b> | <b>LES-TDM<br/>(n=15)</b> | <b>P<br/>valor</b> |
|--|---------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>Género – mujer</b>                  | 33 (91,7%)                | 14<br>(93,3%)         | 26<br>(86,7%)             | 0,714              |
| <b>Edad en el momento de inclusión</b> | 33,62<br>(9,60)           | 41,36<br>(11,97)      | 48,53<br>(11,17)          | 0,001              |
| <b>Años de estudio completados</b>     | 15,52<br>(2,61)           | 14,25<br>(2,75)       | 13,53<br>(3,34)           | 0,066              |
| <b>Seguimiento (en años)</b>           | -                         | 10,91<br>(8,63)       | 13,60<br>(10,19)          | 0,508              |

|   |            |                    |                    |       |
|---|------------|--------------------|--------------------|-------|
| <b>SLEDAI-2K</b>  | -          | 2,34<br>(2,81)     | 1,27<br>(1,53)     | 0,351 |
| <b>SDI</b>  | -          | 0,29<br>(0,62)     | 0,40<br>(0,91)     | 1,000 |
| <b>Presenta síndrome antifosfolípido</b>                | -          | 1 (2,8%)           | -                  | 1,000 |
| <b>¿Está en tratamiento con corticoides? - Si</b>       | -          | 20<br>(55,60%)     | 10<br>(66,7%)      | 0,543 |
| <b>Dosis de corticosteroides (mg/día)</b>               | -          | 2,04<br>(2,06)     | 2,17<br>(1,86)     | 0,682 |
| <b>Dosis acumulada de corticosteroides (mg/año)</b>     | -          | 692,75<br>(631,13) | 774,17<br>(560,72) | 0,446 |
| <b>¿Está en tratamiento con hidroxicloroquina? - Si</b> | -          | 36 (100%)          | 13<br>(86,7%)      | 0,082 |
| <b>Dosis de hidroxicloroquina</b>                       | -          | 202,86<br>(29,56)  | 186,67<br>(99,04)  | 0,650 |
| <b>Consumo de nicotina</b>                              | 3 (15,8%)  | 4 (26,7%)          | 9<br>(25,7%)       | 0,667 |
| <b>Consumo de cafeína en el día de la evaluación</b>    | 10 (58,8%) | 9 (60%)            | 21 (60%)           | 0,996 |

**LES:** Lupus eritematoso sistémico; **LES-TDM:** Lupus eritematoso sistémico con patología depresiva mayor comórbida; **SLEDAI-2K:** Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico; **SDI:** Índice de daño orgánico del Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR.

Respecto a los parámetros clínicos autoinmunes, se puede observar que la media de seguimiento en consulta tanto para el grupo LES como para el grupo LES-TDM era superior a 10 años. Nuevamente, los pacientes de ambos grupos con patología autoinmune se encontraban inactivos en la enfermedad, con un daño orgánico acumulado muy bajo según los criterios de la escala SLICC/ACR. En línea con esto, la mitad de los pacientes del grupo LES y LES-TDM se encontraban en tratamiento a dosis bajas de glucocorticoides, con una dosis media de

2 mg/día para ambos grupos. Por último, señalar que casi la totalidad de los pacientes se encontraban en tratamiento activo a dosis bajas con hidroxiquina. Solamente una de las pacientes del grupo LES presentaba diagnóstico compatible de síndrome antifosfolípido.

## **2. Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con LES**

Tras realizar la pasación de una batería neuropsicológica exhaustiva, observamos que, en términos generales, los pacientes con LES-TDM presentaban un rendimiento cognitivo inferior al del resto de grupos evaluados. En este sentido, los pacientes con LES-TDM presentaban un rendimiento inferior al esperado en determinados dominios cognitivos como son la atención, la velocidad de procesamiento o el aprendizaje y memoria visual y verbal, en comparación con el grupo de pacientes con LES y el grupo control.

Sin embargo, cabe destacar que, a pesar de observarse un menor rendimiento en los test psicométricos evaluados, la prevalencia de déficit cognitivo, entendido al menos como 1,5 desviaciones estándar por debajo de su grupo normativo en al menos 2 de los 7 dominios cognitivos evaluados, fue del 7,8% (n=4) para el conjunto de pacientes con enfermedad autoinmune. Desglosado por grupos, 2 (5,6%) pacientes del grupo LES y 2 (13,3%) pacientes del grupo LES-TDM presentaban criterios de disfunción cognitiva.

Atendiendo a criterios aún más restrictivos, ninguno de los pacientes evaluados para los grupos LES Y LES-TDM presentó un rendimiento neuropsicológico inferior a 2 desviaciones estándar, criterio asociado

a deterioro cognitivo, para ninguno de los dominios cognitivos evaluados.

A continuación, en la tabla 9 presentamos los datos desglosados para cada uno de los dominios cognitivos evaluados, así como la descripción del rendimiento en los principales test neuropsicológicos incluidos. Posteriormente, presentaremos los resultados individuales por prueba cognitiva evaluada.

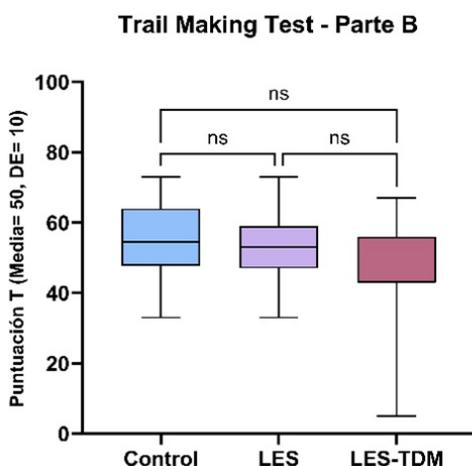
**Tabla 9.** Perfil de rendimiento cognitivo de controles y pacientes con lupus eritematoso sistémico y lupus neuropsiquiátrico.

|   | <b>Control (A)</b><br>n=30 | <b>LES (B)</b><br>n=36 | <b>LES-TDM (C)</b><br>n=15 | <i>P valor</i> | <b>Análisis Post-hoc</b> |
|---|----------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|--------------------------|
| <b>TMT – B</b>                          | 55,79 (11,09)              | 52,75 (9,39)           | 45,80 (15,51)              | 0,088          | -                        |
| <b>ROCF – Copia</b>                     | 70,27 (9,06)               | 62,89 (13,01)          | 49,87 (14,10)              | <0,001         | A, B > C                 |
| <b>ROCF – Recuerdo inmediato</b>        | 55,73 (7,35)               | 50,69 (8,93)           | 45,87 (9,29)               | 0,002          | A > B, C                 |
| <b>ROCF – Recuerdo a largo plazo</b>    | 53,80 (5,28)               | 50,08 (8,87)           | 45,53 (11,17)              | 0,011          | A > C                    |
| <b>TAVEC – Recuerdo libre inmediato</b> | 56,67 (8,32)               | 50,00 (8,62)           | 48,67 (9,16)               | 0,007          | A > B, C                 |
| <b>TAVEC – Recuerdo a corto plazo</b>   | 52,96 (5,42)               | 52,22 (10,17)          | 44,67 (10,60)              | 0,008          | A, B > C                 |
| <b>TAVEC- Recuerdo a largo plazo</b>    | 53,33 (7,85)               | 50,56 (10,94)          | 43,33 (11,13)              | 0,012          | A > C                    |
| <b>STROOP – Palabra-Color</b>           | 53,92 (9,76)               | 54,00 (8,60)           | 46,14 (7,58)               | 0,014          | A, B > C                 |
| <b>COWAT Animales</b>                   | 53,87 ± 9,96               | 49,44 ± 7,00           | 47,43 ± 10,46              | 0,156          | -                        |
| <b>Letras y Números – WAIS-III-R</b>    | 56,60 (7,44)               | 54,28 (7,45)           | 49,50 (9,73)               | 0,040          | A > C                    |
| <b>Clave de Números WAIS-III-R</b>      | 60,50 (9,01)               | 54,34 (7,36)           | 47,07 (6,81)               | <0,001         | A, B > C                 |
| <b>TMT - A</b>                          | 53,92 (8,93)               | 48,61 (9,64)           | 44,13 (7,84)               | 0,006          | A > C                    |
| <b>FTT - Mano dominante</b>             | 88,30 (7,03)               | 87,11 (10,68)          | 72,73 (16,95)              | 0,004          | A, B > C                 |
| <b>FTT – Mano no dominante</b>          | 85,40 (7,76)               | 80,80 (11,50)          | 68,73 (17,24)              | 0,003          | A, B > C                 |

**COWAT:** Test de fluidez verbal-COWAT; **DE:** Desviación estándar; **FTT:** Finger tapping test; **ROCF:** Figura compleja de rey; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **LES-TDM:** Lupus eritematoso sistémico con patología depresiva mayor comórbida; **STROOP:** Test de colores y palabras; **TAVEC:** Test de aprendizaje verbal España-Complutense; **TMT:** Trail making test; **WAIS-III-R:** Escala Wechsler de inteligencia para adultos III- Revisado

## 2.1 Atención

La evaluación del dominio de atención fue mediante la parte B del Trail Making Test, el cual evalúa parte de la atención compleja, entre otros subprocesos cognitivos. Como se puede observar en la figura 5, los pacientes con LES-TDM, presentaban un rendimiento cognitivo ligeramente inferior en pruebas atencionales al del resto de grupos evaluados, a pesar de no alcanzar la significación estadística ( $p=0,088$ ).

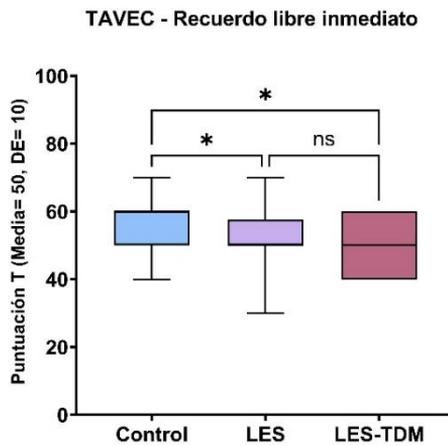


**Figura 5.** Puntuación T obtenida en la prueba Trail Making Test – parte B para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

En este sentido, los pacientes con LES tenían un rendimiento similar al del grupo control tras ser ajustadas las puntuaciones a su baremo normativo (grupo LES  $52,75 \pm 9,39$  vs grupo control  $55,79 \pm 11,09$ ). Cabe mencionar que dentro del grupo LES-TSM existía una gran variabilidad en la puntuación obtenida en dicho dominio.

## 2.2 Aprendizaje y memoria verbal

Para la evaluación del dominio de aprendizaje y memoria verbal, se evaluó tanto el recuerdo libre inmediato mediante la obtención de la puntuación total de los 5 ensayos libres, así como con el recuerdo en diferido a corto y largo plazo. En términos generales, el grupo control rindió superior al grupo de pacientes con patología autoinmune en el recuerdo libre inmediato de aprendizaje de lista de palabras ( $p= 0,007$ ).

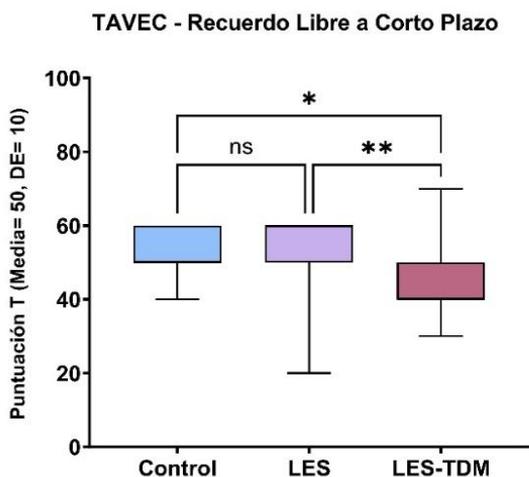


**Figura 6.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo libre inmediato del test de aprendizaje verbal España-Complutense para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

Cabe señalar que tanto el grupo de pacientes con LES y el grupo LES-TDM, presentaron un rendimiento similar en el recuerdo inmediato al de la población general. En este sentido, los pacientes con LES con o sin patología autoinmune, no presentaban un déficit en el recuerdo inmediato de palabras.

## 2.2.1 Aprendizaje y recuerdo libre a corto plazo

En lo que respecta al recuerdo verbal a corto plazo, los pacientes con LES-TDM presentaban un rendimiento inferior al del resto de grupos ( $p= 0,008$ ).



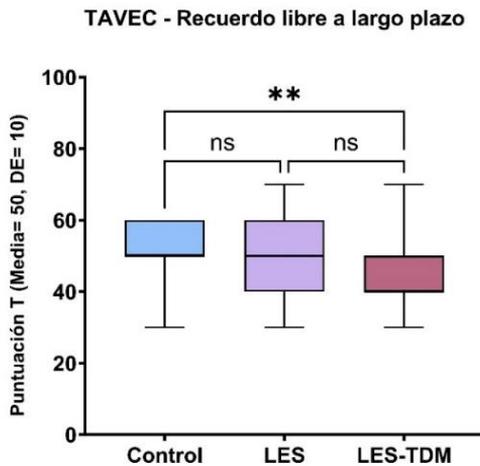
**Figura 7.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo libre a corto plazo del test de aprendizaje verbal España-Complutense para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

En este sentido, los pacientes con LES-TDM presentaban un menor rendimiento en el recuerdo a corto plazo de un listado de palabras (puntuación  $T= 44,67 \pm 10,60$ ). Sin embargo, a pesar de este menor rendimiento, el grupo LES-TDM no presentó un rendimiento de al menos 1,5 desviaciones estándar que pudiese indicar déficit en dicho proceso.

## 2.2.2 Aprendizaje y memoria verbal a largo plazo

Finalmente, en la evaluación de la memoria verbal a largo plazo, al igual que sucedía en la evaluación de la memoria a corto plazo, nuevamente observamos que los pacientes del grupo LES-TDM presentaban un rendimiento cognitivo inferior en la recuperación a largo plazo del listado inicial de palabras en comparación con el grupo LES (puntuación T= 50,56 ± 10,94) y el grupo control (puntuación T= 53,33 ± 7,85) (p= 0,012). Del mismo modo, pese a un menor rendimiento en comparación del resto de grupos, ni el grupo LES ni el grupo LES-TDM presentaban un déficit en dicho subproceso.

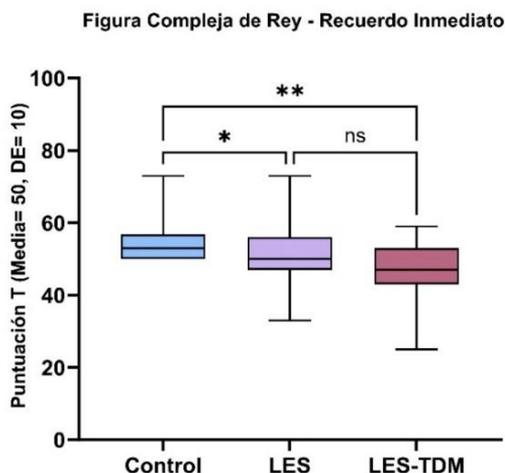
**Figura 8.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo libre a largo plazo del test de aprendizaje verbal España-Complutense para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).



## 2.3 Aprendizaje y memoria visual

### 2.3.1 Aprendizaje y memoria visual a corto plazo

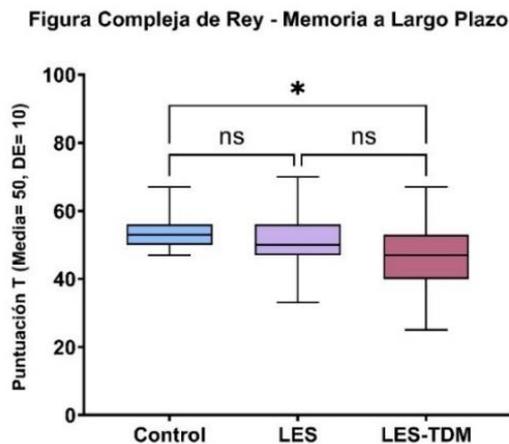
En lo que respecta al aprendizaje y memoria visual a corto plazo, el grupo control presentó un mejor rendimiento en el recuerdo inmediato en comparación con los pacientes con LES ( $p= 0,007$ ). De hecho, los pacientes con LES sin trastorno depresivo mayor comórbido presentaron un rendimiento similar al del grupo control. No encontramos diferencias en el rendimiento entre pacientes con LES (puntuación  $T= 50,08 \pm 8,87$ ) y LES-TDM (puntuación  $T= 45,53 \pm 11,17$ ), a pesar de que este último grupo recordó un número menor de elementos de la figura.



**Figura 9.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo inmediato del test de figura compleja de rey para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

### 2.3.2 Aprendizaje y memoria visual a largo plazo

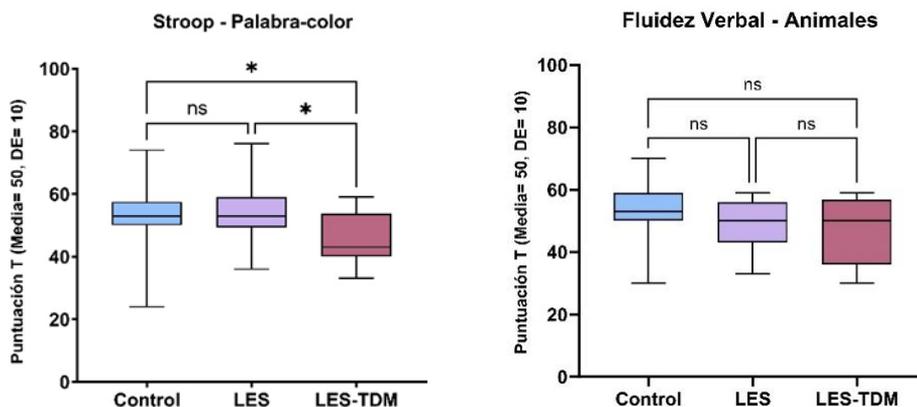
En el caso del recuerdo visual demorado, nuevamente los pacientes del grupo LES-TDM presentaron un rendimiento inferior del recuerdo de elemento de la figura compleja de Rey. Estas diferencias fueron aún más notables en relación con el rendimiento del grupo control ( $p=0,011$ ). Con respecto al grupo LES, los pacientes recordaron un menor número de elementos en el recuerdo demorado en comparación con los sujetos control (grupo LES puntuación  $T= 50,08 \pm 8,87$  vs grupo control puntuación  $T= 53,80 \pm 5,28$ ).



**Figura 10.** Puntuación T obtenida en la prueba de recuerdo diferido a largo plazo del test de figura compleja de rey para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematoso sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

## 2.4 Función ejecutiva

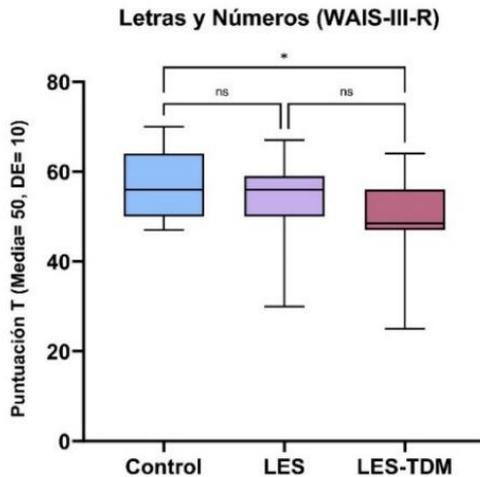
Para la evaluación de la función ejecutiva, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la prueba de fluidez verbal. En este sentido, los tres grupos presentaron un rendimiento similar en la capacidad de producir palabras de forma espontánea dentro de una misma categoría semántica (p.e. animales) ( $p= 0,156$ ). Sin embargo, en lo referente a la capacidad inhibitoria, los pacientes con LES-TDM presentaron un menor rendimiento en la capacidad de inhibir la respuesta, que llevaría a un enlentecimiento en la velocidad de realización de la tarea y a la comisión de errores. El rendimiento general para el grupo LES (puntuación  $T= 53,92 \pm 9,76$ ) fue similar al del grupo control (puntuación  $T= 54,00 \pm 8,60$ ), en comparación con el grupo LES-TDM (puntuación  $T= 46,14 \pm 7,58$ ).



**Figura 11.** Puntuación T obtenida en test de Stroop (palabra-color) y la prueba de fluidez verbal del test COWAT para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

## 2.5 Memoria de trabajo

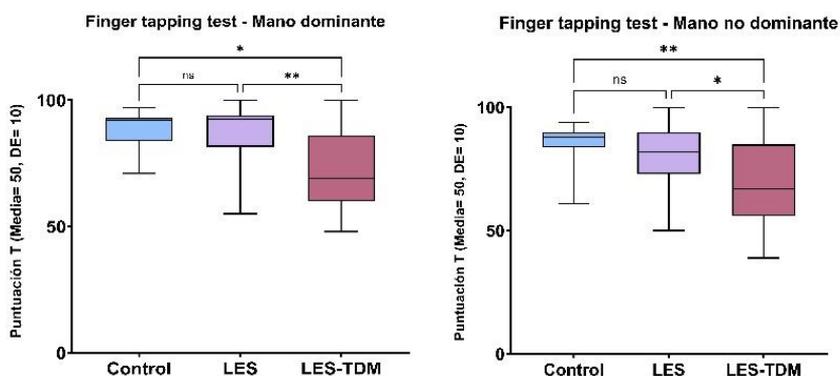
En lo que respecta a la evaluación de la memoria de trabajo u operativa, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo LES-TDM ( $p= 0,040$ ). Sin embargo, cabe mencionar que tanto el grupo LES (puntuación  $T= 54,28 \pm 7,45$ ) como el grupo LES-TDM (puntuación  $T= 49,50 \pm 9,73$ ) presentaron un adecuado rendimiento en la capacidad retentiva y de manejo de la información a corto plazo, con una puntuación T en la media.



**Figura 12.** Puntuación T obtenida en la subprueba letras y números de la escala Wechsler de inteligencia para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

## 2.6 Velocidad manual motora

Respecto al rendimiento en la velocidad y control motor, tanto el grupo control como el grupo LES rindieron muy superior al grupo de pacientes con LES-TDM ( $p < 0,05$ ). Dichas diferencias se mantuvieron tanto para la mano dominante ( $p = 0,004$ ), como para la no dominante ( $p = 0,003$ ), donde los pacientes con LES y depresión mayor comórbida rindieron por debajo del resto de grupos.



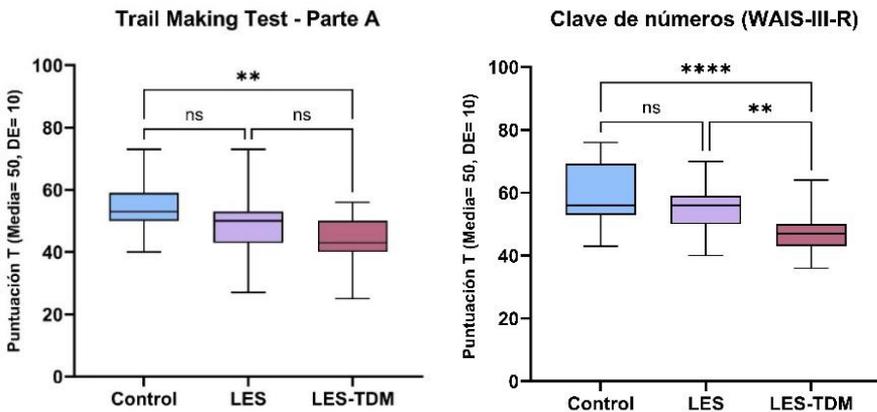
**Figura 13.** Puntuación T obtenida en la prueba finger tapping test para la mano dominante y no dominante para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

## 2.7 Velocidad de procesamiento

En cuanto a la evaluación de la velocidad de procesamiento, nuevamente observamos que el grupo de pacientes con LES-TDM

presentaba un rendimiento inferior en comparación con el resto de los grupos.

Sin embargo, cabe destacar que, a pesar de obtener un rendimiento inferior, dichas diferencias no eran indicativas de deterioro, entendido como al menos 1,5 DE por debajo de su grupo normativo. Los pacientes con LES-TDM presentaban un peor rendimiento en comparación con controles en la parte A del Trail Making Test ( $p=0,006$ ). Del mismo modo, en la subprueba de Clave de Números del WAIS-III-R, los pacientes con LES-TDM (puntuación  $T= 47,07 \pm 6,81$ ) presentaba un rendimiento ligeramente inferior al grupo control (puntuación  $T= 60,50 \pm 9,01$ ) y LES (puntuación  $T= 54,34 \pm 7,36$ ).



**Figura 14.** Puntuación T obtenida en la subprueba clave de números de la escala Wechsler de inteligencia y la parte A del trail making test para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM).

### **3. Impacto de las variables clínicas en el rendimiento cognitivo**

En relación con las escalas clínicas evaluadas, y como se puede observar en la tabla 10, las pacientes del grupo LES-TDM presentaban un perfil diferencial de afectación tanto de mayores niveles sintomáticos de ansiedad, depresión, una peor calidad de sueño, mayores niveles de fatiga y una peor calidad de vida percibida en comparación al resto de grupos evaluados ( $p < 0,001$ ). Como se puede observar en la tabla 10, dichas diferencias se mantienen para cada una de las escalas clínicas evaluadas.

En términos generales, los pacientes con LES-TDM presentaban mayores niveles de fatiga autopercebida, con una puntuación mediana de 49 puntos. Si atendemos a la fatiga global percibida, únicamente el grupo de pacientes con LES-TDM presentaba una puntuación media superior a 5, punto de corte descrito en la literatura para diferenciar la presencia de fatiga. Sin embargo, cabe destacar que las pacientes con LES también presentaban una mayor fatiga en comparación con el grupo control ( $p = 0,002$ ).

Respecto a la calidad del sueño percibida, tanto las pacientes del grupo LES como el grupo control presentaban una peor calidad del sueño en comparación del grupo control ( $p < 0,001$ ).

La pasación de las escalas heteroadministradas para la evaluación de la ansiedad y de síntomas depresivos revelaron que las pacientes con LES-TDM presentaban una mayor puntuación en ambas escalas clínicas ( $p < 0,001$ ). En este sentido, las pacientes con LES-TDM presentaban una mayor sintomatología ansiosa ( $12,80 \pm 10,46$ ) en

comparación para el grupo LES ( $2,69 \pm 1,70$ ) y el grupo control ( $1,63 \pm 1,47$ ).

Del mismo modo, al evaluar la presencia de sintomatología depresiva, los pacientes con LES-TDM presentaban una mayor sintomatología depresiva en comparación con el resto de los grupos evaluados ( $p < 0,001$ ). Al analizar la subescala de anhedonia de la escala MADRS, observamos que los pacientes con LES-TDM presentaban una mayor puntuación en la subescala de anhedonia ( $9,47 \pm 6,23$ ) en comparación con el grupo LES, el cual presentaba una puntuación media de 1,03 ( $\pm 1,67$ ).

Respecto a la evaluación de la presencia de experiencias traumáticas adversas en la infancia, nuevamente el grupo LES-TDM presentaba un mayor número de experiencias traumáticas, con una puntuación media de 4,87 ( $\pm 7,19$ ). Tanto el grupo LES como el grupo control presentaban una puntuación mediana de 0 puntos ( $p = 0,999$ ).

Por último, con relación a la evaluación de la calidad de vida percibida, el grupo LES-TDM presentaba una peor calidad de vida para los 7 subdominios evaluados ( $p < 0,001$ ). Cabe mencionar que el grupo LES-TDM presentaba una mayor afectación de la calidad de vida en comparación con el grupo de pacientes con LES y el grupo control para los subdominios de función física, dolor corporal, función social y rol emocional.

**Tabla 10.** Características sociodemográficas y clínicas de los controles y pacientes incluidos.

|                                    | Control (A)   | LES (B)       | LES-TDM (C)   | P valor | Post-hoc análisis |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------|-------------------|
| <b>Fatiga global</b>               | 2,03 (2,24)   | 4,50 (2,21)   | 6,07 (2,74)   | <0,001  | A > B, C / B > C  |
| <b>Fatiga total</b>                | 19,83 (11,83) | 32,03 (13,72) | 46,40 (13,99) | <0,001  | A > B, C / B > C  |
| <b>Calidad del sueño - COS</b>     | 22,20 (4,20)  | 25,28 (7,34)  | 42,67 (9,73)  | <0,001  | A, B > C          |
| <b>HARS</b>                        | 1,63 (1,47)   | 2,69 (2,70)   | 12,8 (10,45)  | <0,001  | A, B > C          |
| <b>MADRS</b>                       | 1,27 (2,02)   | 2,81 (3,35)   | 16,27 (11,13) | <0,001  | A, B > C          |
| <b>MADRS - subescala anhedonia</b> | 0,13 (0,73)   | 1,03 (1,66)   | 9,47 (6,23)   | <0,001  | A > B, C / B > C  |
| <b>EXPTRA-S - Frecuencia</b>       | 1,43 (3,5)    | 2,53 (0,64)   | 4,87 (7,19)   | <0,001  | A > C             |
| <b>SF36 – Función Física</b>       | 94,17 (20,43) | 75,00 (40,53) | 28,33 (45,18) | <0,001  | A, B > C          |
| <b>SF36 – Dolor Corporal</b>       | 85,00 (17,18) | 65,35 (29,98) | 46,50 (24,55) | <0,001  | A, B > C          |
| <b>SF36 – Salud General</b>        | 78,97 (18,15) | 52,50 (20,62) | 40,67 (24,70) | <0,001  | A > B, C          |
| <b>SF36 - Vitalidad</b>            | 68,50 (19,08) | 49,86 (18,50) | 31,00 (19,57) | <0,001  | A > B, C / B > C  |
| <b>SF36 – Función Social</b>       | 97,08 (6,30)  | 88,54 (18,27) | 51,67 (24,03) | <0,001  | A, B > C          |
| <b>SF-36 – Rol Emocional</b>       | 98,89 (6,09)  | 95,37 (14,15) | 8,89 (26,63)  | <0,001  | A, B > C          |
| <b>SF-36 – Salud Mental</b>        | 81,33 (10,47) | 70,67 (15,21) | 39,20 (15,06) | <0,001  | A > B, C / B > C  |

**COS:** Cuestionario de Oviedo de Calidad del Sueño; **EXPTRA-S:** Cuestionario de Screening de Experiencias Traumáticas; **HARS:** Escala de Ansiedad de Hamilton; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **LES-TDM:** Lupus eritematoso sistémico con patología depresiva mayor comórbida **MADRS:** Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg; **SF-36:** Cuestionario de Salud SF-36

## **4. Asociaciones exploratorias entre parámetros clínicos y la función cognitiva**

### **4.1 Asociación entre el rendimiento neurocognitivo, valores autoinmunes y medidas de depresión, ansiedad, calidad de sueño y fatiga**

Respecto al impacto de dichas variables clínicas en el rendimiento cognitivo, en lo que respecta a la evaluación clínica de aspectos relacionados con la patología autoinmune, observamos que existe una asociación entre la puntuación total de la escala para la valoración de la actividad sistémica y aquellas pruebas que evalúan tanto la memoria a largo plazo verbal y visual, como la velocidad manual motora.

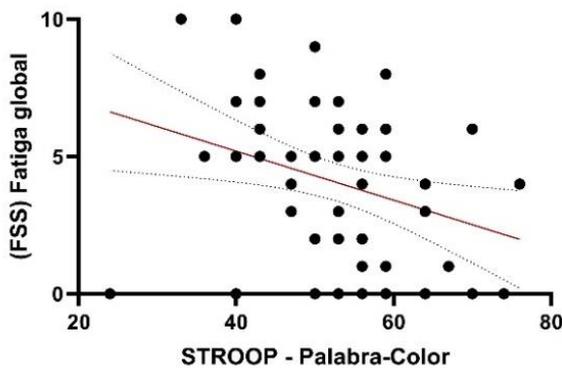
Asimismo, en lo que respecta a la evaluación de sintomatología psiquiátrica, observamos que la puntuación total de la escala para la evaluación de síntomas depresivos de la MADRS, así como la subescala para la evaluación de síntomas de anhedonia de la MADRS, correlacionaban de forma significativa con el rendimiento en determinados test neuropsicológicos, como en el aprendizaje y memoria verbal y visual, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva. Del mismo modo, la fatiga se encontraba asociada con el rendimiento en diversos dominios cognitivos, entre ellos la velocidad de procesamiento y la velocidad motora. A continuación, describimos aquellas asociaciones encontradas y desglosadas por dominio cognitivo y test neuropsicológico empleado.



$p= 0,009$ ). Con relación al resto de parámetros clínicos, encontramos una correlación negativa con la puntuación total de la escala MADRS para la evaluación de síntomas depresivos y el recuerdo verbal del listado de palabras a corto plazo ( $Rho= -0,180$ ;  $p= 0,034$ ). Del mismo modo, encontramos una correlación negativa baja entre la puntuación de la subescala de anhedonia de la MADRS y el recuerdo libre a corto plazo ( $Rho= -0,201$ ;  $p= 0,007$ ).

#### 4.1.4 Función ejecutiva

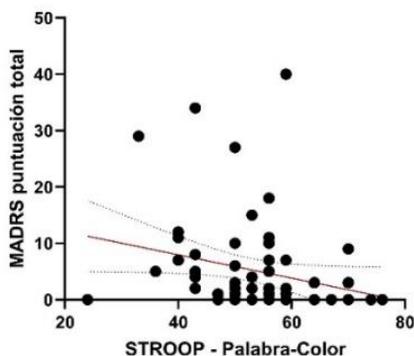
En relación con el rendimiento en la prueba de palabra-color del test de Stroop, encontramos una asociación negativa moderada entre la puntuación total del subtest palabra-color y la fatiga global ( $Rho= -0,344$ ;  $p= 0,005$ ).



**Figura 16.** Relación entre la puntuación T del test de Stroop (palabra-color) y la puntuación de fatiga global del cuestionario de severidad de la fatiga (FSS).

## Resultados

Del mismo modo, encontramos correlaciones negativas moderadas con la presencia de sintomatología ansiosa ( $Rho = -0,252$ ;  $p = 0,042$ ) y la puntuación total para la evaluación de sintomatología depresiva a través de la escala MADRS ( $Rho = -0,233$ ;  $p = 0,007$ ).



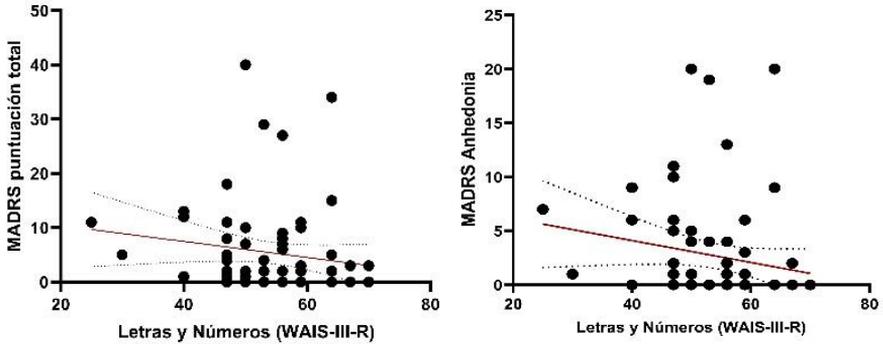
**Figura 17.** Relación entre la puntuación T del test de Stroop (palabra-color) y la puntuación total de la escala para la evaluación de la depresión Montgomery-Asberg.

### 4.1.5 Memoria de trabajo

En lo referente al rendimiento en el dominio cognitivo asociado a la memoria operante o de trabajo, la prueba de letras y números del WAIS-III-R se asociaba negativamente con la calidad percibida del sueño ( $Rho = -0,243$ ;  $p = 0,046$ ).

En relación con la presencia de sintomatología depresiva, encontramos una correlación negativa moderada tanto con la puntuación total de la MADRS ( $Rho = -0,292$ ;  $p = 0,016$ ), como una asociación negativa con la subescala de anhedonia de la MADRS ( $Rho = -0,335$ ;  $p = 0,005$ ). Respecto al resto de variables clínicas, no

encontramos ninguna asociación significativa con las variables autoinmunes.

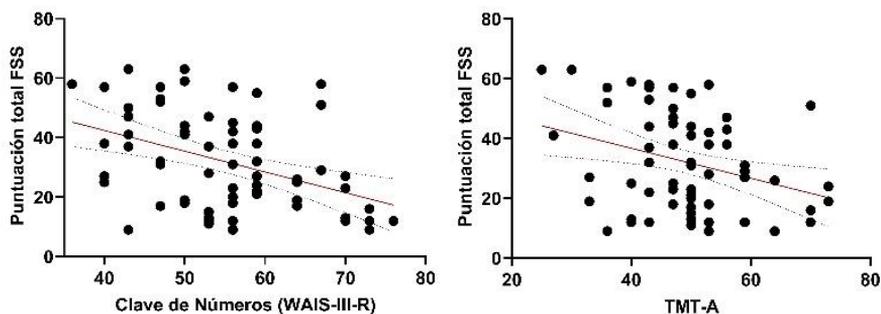


**Figura 18.** Relación entre la puntuación T del subtest de letras y números de la escala Wechsler de inteligencia y la puntuación total y de anhedonia de la escala para la evaluación de la depresión Montgomery-Asberg.

#### 4.1.6 Velocidad de procesamiento

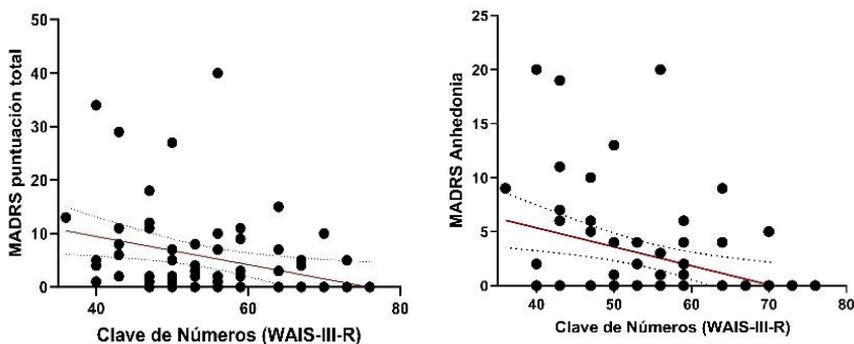
Nuevamente, la puntuación de la fatiga total se asociaba de forma moderada y negativa con el rendimiento cognitivo tanto para la ejecución de la parte A del Trail Making Test ( $Rho = -0,270$ ;  $p = 0,027$ ), como con la puntuación del subtest Clave de Números del WAIS-III-R ( $Rho = -0,377$ ;  $p = 0,002$ ).

## Resultados



**Figura 19.** Relación entre la puntuación T del subtest de claves de números de la escala Wechsler de inteligencia y la parte A del trail making test con la puntuación total de fatiga de la escala de severidad de la fatiga (FSS).

Del mismo modo, dichas asociaciones negativas se observaron tanto para la percepción de la calidad del sueño (TMT-A  $Rho = -0,307$ ,  $p = 0,012$  y Clave de números  $Rho = -0,313$ ,  $p = 0,011$ ), la puntuación total de la HARS (TMT-A  $Rho = -0,274$ ;  $p = 0,025$ ) y Clave de Números  $Rho = -0,263$ ;  $p = 0,033$ ), así como la puntuación total de la MADRS (TMT-A  $Rho = -0,347$ ;  $p = 0,004$  y Clave de Números  $Rho = -0,347$ ;  $p = 0,002$ ) y la subescala de anhedonia de la MADRS (TMT-A  $Rho = -0,346$ ;  $p = 0,004$  y Clave de Números  $Rho = -0,339$ ;  $p = 0,005$ ).



**Figura 20.** Relación entre la puntuación T del subtest de clave de números de la escala Wechsler de inteligencia y la puntuación total y de anhedonia de la escala para la evaluación de la depresión Montgomery-Asberg.

#### 4.1.7 Velocidad de procesamiento manual motora

Con respecto a la evaluación de la velocidad manual motora, no encontramos ninguna asociación con los parámetros autoinmunes. En relación con el resto de los parámetros clínicos, se observó una asociación moderada negativa con la calidad percibida del sueño y el rendimiento en la prueba Finger Tapping Test para la mano dominante ( $Rho = -0,226$ ;  $p = 0,043$ ) y la no dominante ( $Rho = -0,304$ ;  $p = 0,006$ ). Además, también encontramos una asociación negativa moderada con la puntuación total de la MADRS (mano dominante  $Rho = -0,259$ ;  $p = 0,001$  y mano no dominante  $Rho = -0,370$ ;  $p = 0,001$ ). Cabe mencionar que también se observó una asociación moderada negativa entre la puntuación de velocidad de procesamiento de la mano no dominante y la puntuación total de la escala de calidad de sueño ( $Rho = -0,304$ ;  $p = 0,006$ ) y la puntuación total de la HARS ( $Rho = -0,308$ ;  $p = 0,005$ ).

## **5. Influencia de los síntomas neuropsiquiátricos en la calidad de vida de pacientes con LES**

En relación con la calidad de vida de los pacientes con LES, observamos que los pacientes con LES-TDM presentan una mayor afectación de todos los subdominios evaluados mediante la escala para la evaluación de la calidad de vida SF-36 ( $p < 0,001$ ). A continuación, presentamos un resumen desglosado de cada uno de los dominios evaluados dentro de la calidad de vida.

### **5.1 Función física**

En relación con el subdominio Función Física, la cual evalúa la capacidad para llevar a cabo actividades físicas diarias de un sujeto, los pacientes con LES-TDM presentaron una mayor afectación ( $69,0 \pm 24,13$ ) en comparación con el grupo LES ( $86,04 \pm 14,66$ ) y el grupo control ( $95,52 \pm 9,00$ ) ( $p < 0,001$ ). Con relación a los parámetros clínicos autoinmunes, este subdominio se asoció de forma negativa y moderada con la puntuación de la escala de actividad lúpica SLEDAI-2K ( $Rho = -0,466$ ,  $p < 0,001$ ).

En relación con los parámetros de la evaluación clínica psiquiátrica, y como se puede observar en la tabla 11, este dominio correlacionó de forma moderada y negativa con la puntuación de fatiga total ( $Rho = -0,565$ ;  $p < 0,001$ ), la calidad del sueño ( $Rho = -0,508$ ;  $p < 0,001$ ), la

sintomatología ansiosa (Rho= -0,431;  $p < 0,001$ ) y la presencia de sintomatología depresiva (Rho= -0,476;  $p < 0,001$ ).

## 5.2 Dolor corporal

Los pacientes con LES-TDM presentan puntuaciones más bajas en el presente dominio ( $41,50 \pm 20,99$ ), indicativo de mayor dolor y limitación física en comparación con controles ( $84,48 \pm 7,25$ ) y pacientes del grupo LES ( $67,69 \pm 27,77$ ) ( $p < 0,001$ ).

La puntuación total de dicho subdominio correlacionó de forma negativa y moderada con la puntuación de la escala SLEDAI-2K (Rho= -0,320;  $p = 0,022$ ). Asimismo, encontramos asociaciones estadísticamente significativas con el resto de las variables clínicas de la evaluación psiquiátrica, específicamente correlaciones negativas altas con la fatiga (Rho= -0,622;  $p < 0,001$ ) y la calidad del sueño (Rho= -0,504;  $p < 0,001$ ).

## 5.3 Salud General

Para el subdominio de Salud General, los pacientes con LES y LES-TDM presentaban una peor salud general percibida en comparación con el grupo control ( $78,97 \pm 18,15$ ). Además, el grupo LES presentaba una puntuación media de 52,5 puntos ( $\pm 21,28$ ), puntuación significativamente mayor al del grupo LES-TDM ( $40,67 \pm 24,70$ ) ( $p < 0,001$ ). El área de salud general correlacionó nuevamente de forma

## Resultados

significativa con todas las variables clínicas psiquiátricas ( $p < 0,001$ ), a destacar una correlación negativa muy alta con la fatiga ( $Rho = -0,717$ ).

### 5.4 Vitalidad

Respecto al subdominio de Vitalidad, nuevamente el grupo control presentaba puntuaciones significativamente mayores al resto de grupos. Del mismo modo, el grupo LES presentaba una puntuación media de 49,86 puntos ( $\pm 18,50$ ), siendo mayor a la obtenida por el grupo LES-TDM ( $31,00 \pm 19,57$ ,  $p = 0,035$ ). Para esta área, encontramos correlaciones negativas altas con la fatiga ( $Rho = -0,633$ ;  $p < 0,001$ ) y la sintomatología ansiosa ( $Rho = -0,614$ ;  $p < 0,001$ ) y depresiva ( $Rho = -0,576$ ;  $p < 0,001$ ).

### 5.5 Función Social

En relación con el dominio de función social, los pacientes con LES-TDM ( $51,25 \pm 19,94$ ) presentaban una mayor afectación e interferencia con las actividades sociales debido a problemas físicos o emocionales en comparación con el grupo LES ( $83,64 \pm 22,50$ ) y el grupo control ( $96,98 \pm 6,39$ ) ( $p < 0,001$ ). Como ocurre con el resto de las áreas, encontramos correlaciones significativas para todas las puntuaciones de la evaluación psiquiátrica, con especial mención a las correlaciones negativas con la subescala de anhedonia de la MADRS ( $Rho = -0,641$ ;  $p < 0,001$ ) y la sintomatología ansiosa ( $Rho = -0,607$ ;  $p < 0,001$ ).

## 5.6 Rol Emocional

Respecto al área de rol emocional, los pacientes con LES-TDM presentaban una mayor afectación y puntuaciones más bajas en comparación con pacientes con LES y controles ( $p < 0,001$ ). Nuevamente, las correlaciones con las escalas clínicas para la evaluación psiquiátrica fueron significativas, con correlaciones negativas y muy altas en relación con la subescala de anhedonia de la MADRS ( $Rho = -0,806$ ;  $p < 0,001$ ), y la ansiedad ( $Rho = -0,668$ ;  $p < 0,001$ ).

## 5.7 Salud Mental

Por último, para el subdominio de Salud Mental, el grupo de pacientes con LES-TDM presentaban una mayor número de dificultades en el área de salud mental percibida en comparación con el resto de los grupos ( $p < 0,001$ ). Cabe destacar las diferencias en las puntuaciones medias son más notorias para el grupo LES-TDM ( $39,20 \pm 15,06$ ) que para el grupo LES ( $70,67 \pm 15,21$ ), a pesar de alcanzar la significación estadística entre pacientes con LES y grupo control ( $81,33 \pm 10,47$ ) ( $p = 0,013$ ). Nuevamente, encontramos correlaciones estadísticamente significativas para las variables clínicas, con una asociación negativa alta con la HARS ( $Rho = -0,632$ ;  $p < 0,001$ ) y la MADRS ( $Rho = -0,634$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 11.** Matriz de correlaciones entre variables clínicas y calidad de vida

|                  | Fatiga   | COS      | HARS     | MADRS    | MADRS-A  | SF36<br>FF | SF36<br>DC | SF36<br>SG | SF36<br>V | SF36<br>FS | SF36<br>RE | SF36<br>SM |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|
| <b>Fatiga</b>    |          |          |          |          |          |            |            |            |           |            |            |            |
| <b>COS</b>       | 0,530    |          |          |          |          |            |            |            |           |            |            |            |
| <b>HARS</b>      | 0,528    | 0,594    |          |          |          |            |            |            |           |            |            |            |
| <b>MADRS</b>     | 0,521    | 0,716    | 0,853    |          |          |            |            |            |           |            |            |            |
| <b>MADRS-A</b>   | 0,423    | 0,531    | 0,726    | 0,824    |          |            |            |            |           |            |            |            |
| <b>SF36 -FF</b>  | -0,565** | -0,508** | -0,431** | -0,476** | -0,502** |            |            |            |           |            |            |            |
| <b>SF36 -DC</b>  | -0,622** | -0,504** | -0,435** | -0,463** | -0,420** | 0,657**    |            |            |           |            |            |            |
| <b>SF36 - SG</b> | -0,717** | -0,443** | -0,365*  | -0,379*  | -0,411** | 0,574**    | 0,656**    |            |           |            |            |            |
| <b>SF36 - V</b>  | -0,633** | -0,556** | -0,614** | -0,576** | -0,596** | 0,491**    | 0,526**    | 0,629**    |           |            |            |            |
| <b>SF36 - FS</b> | -0,551** | -0,620** | -0,607** | -0,640** | -0,641** | 0,657**    | 0,618**    | 0,433**    | 0,526**   |            |            |            |
| <b>SF36 - RE</b> | -0,439** | -0,627** | -0,668** | -0,746** | -0,806** | 0,572**    | 0,455**    | 0,301*     | 0,544**   | 0,753**    |            |            |
| <b>SF36 - SM</b> | -0,497** | -0,599** | -0,632** | -0,634** | -0,584** | 0,530**    | 0,428**    | 0,415**    | 0,576**   | 0,613**    | 0,700**    |            |

**COS:** Cuestionario de Oviedo de Calidad del Sueño; **DC: Dolor corporal; EXPTRA-S:** Cuestionario de Screening de Experiencias Traumáticas; **FF:** Función física; **FS:** Función social; **HARS:** Escala de Ansiedad de Hamilton; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **LES-TDM:** Lupus eritematoso sistémico con patología depresiva mayor comórbida **MADRS:** Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg; **SG:** Salud general; **RE:** Rol emocional; **SF-36:** Cuestionario de Salud SF-36; **SM:** Salud Mental; **V:** Vitalidad

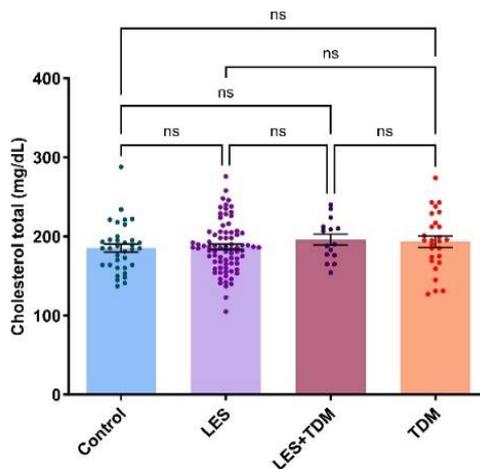
[\*p valor <0,05, \*\* p valor <0,001]

## Parte III. Perfil de afectación hematológica, inflamatoria y metabólica en pacientes con LES y LES-NP

### 1. Parámetros metabólicos

#### 1.1 Colesterol total

En relación con los niveles totales de colesterol en sangre, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p= 0,430$ ). Sin embargo, cabe mencionar que tanto la media del grupo LES-TDM ( $195,7 \pm 26,32$  mg/dL) como la del grupo TDM ( $193,2 \pm 36,86$  mg/dL) era ligeramente superior a la del grupo control ( $185,3 \pm 30,77$  mg/dL). Observamos que los valores de colesterol correlacionaban de forma positiva con el colesterol LDL ( $Rho= 0,799$ ), los triglicéridos ( $Rho= 0,315$ ) y el colesterol HDL ( $Rho= 0,235$ ).

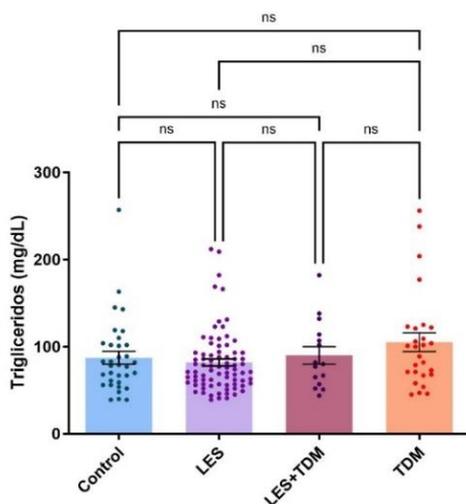


**Figura 21.** Niveles de colesterol total para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

## Resultados

### 1.2 Triglicéridos

Respecto a los resultados obtenidos en el análisis del nivel de triglicéridos, y a pesar de que el grupo TDM presentaba una mediana ligeramente superior al resto de grupos ( $105,1 \pm 55,63$  mg/dL), no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,209$ ).

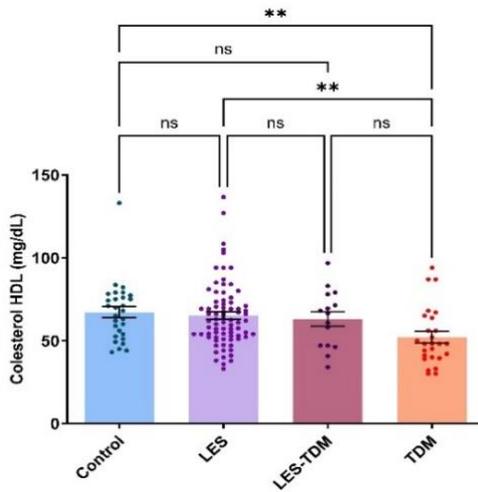


**Figura 22.** Niveles de triglicéridos para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

Al analizar la presencia de asociaciones con el resto de las variables analíticas, los triglicéridos correlacionaban de forma moderada con el resto de los valores metabólicos del perfil lipídico, como con el colesterol ( $Rho= 0,315$ ), el colesterol HDL ( $Rho= 0,361$ ) y el colesterol LDL ( $Rho= 0,342$ ). Asimismo, los niveles de triglicéridos correlacionaron de forma positiva y moderada con la PCR ( $Rho= 0,385$ ) y la puntuación de la escala MADRS ( $Rho= -0,192$ ).

### 1.3 Colesterol HDL

Los niveles de colesterol HDL se encontraban significativamente disminuido en la población de pacientes con TDM, cuyos niveles medios de colesterol HDL fueron de 52,05 mg/dL ( $\pm 17,48$ ). Al analizar de forma individualizada, observamos que dicha disminución era más marcada al comparar el grupo control y el grupo LES contra el grupo LES-TDM ( $p= 0,004$ ).



**Figura 23.** Niveles de colesterol HDL para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

En términos generales, los pacientes con LES ( $65,15 \pm 19,51$  mg/dL) y LES-TDM ( $63,05 \pm 17,58$  mg/dL), presentaban niveles de colesterol HDL similares a los del grupo control ( $67,04 \pm 17,80$  mg/dL). En relación al colesterol HDL, junto con el resto de los valores del perfil

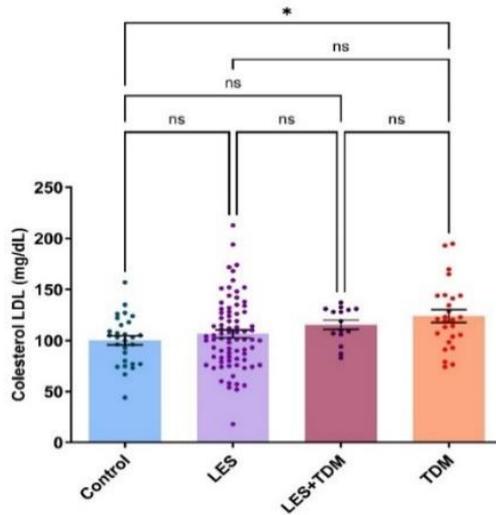
## Resultados

lípidos, encontramos una asociación negativa con la puntuación de la MADRS ( $Rho = -0,175$ ).

### **1.4 Colesterol LDL**

Por contraposición con lo expuesto anteriormente, los niveles de colesterol LDL se encontraban significativamente incrementados en el grupo TDM ( $p = 0,018$ ). Estas diferencias alcanzaron la significación estadística al comparar los valores de las determinaciones analíticas de colesterol LDL del grupo control, cuyos valores medios fueron de  $100,1 \text{ mg/dL} (\pm 24,08)$  y el valor medio de  $123,9 \text{ mg/dL} (\pm 32,24)$  del grupo TDM.

Para el resto de los grupos, si bien había un ligero incremento en los valores analíticos, más concretamente en el grupo LES-TDM ( $123,9 \pm 32,34 \text{ mg/dL}$ ) estos no alcanzaron la significación estadística. En relación con la presencia de asociaciones del perfil analítico, exclusivamente encontramos correlaciones estadísticamente significativas con aquellas variables previamente descritas que evalúan el perfil metabólico.



**Figura 24.** Niveles de colesterol LDL para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

## 1.5 Índice de masa corporal

Al analizar el IMC, los sujetos del grupo control presentaban un perfil similar en el IMC ( $23,84 \pm 4,34$ ) junto con los pacientes del grupo LES ( $24,97 \pm 3,99$ ). Cabe destacar que tanto los pacientes del grupo LES-TDM ( $27,23 \pm 3,16$ ) como lo pacientes con TDM ( $26,06 \pm 4,96$ ), presentaban un IMC ligeramente superior en comparación con el grupo control y LES.

**Tabla 12.** Características clínicas y analíticas del total de la muestra

|                       | <b>Control<br/>(n= 35)</b> | <b>LES<br/>(n=79)</b> | <b>LES-TDM<br/>(n=15)</b> | <b>TDM<br/>(n=27)</b> | <b>P valor</b> |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|----------------|
| <b>Edad</b>           | 36,57 (12,36)              | 43,23 (11,89)         | 48,20 (11,23)             | 41,90 (12,75)         | 0,008          |
| <b>IMC</b>            | 23,84 (4,34)               | 24,97 (3,99)          | 27,23 (3,16)              | 26,06 (4,96)          | 0,036          |
| <b>MADRS</b>          | 1,27 (2,02)                | 2,70 (3,99)           | 16,27 (11,13)             | 24,07 (6,85)          | <0,001         |
| <b>Colesterol</b>     | 185,30 (30,77)             | 186,60 (31,94)        | 195,70 (26,32)            | 193,20 (36,86)        | 0,430          |
| <b>Triglicéridos</b>  | 87,32 (42,89)              | 81,89 (35,62)         | 90,00 (38,91)             | 105,1 (55,36)         | 0,209          |
| <b>Colesterol HDL</b> | 67,04 (17,80)              | 65,15 (19,51)         | 63,05 (17,58)             | 52,05 (17,48)         | 0,004          |
| <b>Colesterol LDL</b> | 100,10 (24,08)             | 106,60 (34,36)        | 115,50 (17,60)            | 123,90 (32,34)        | 0,002          |
| <b>PCR</b>            | 1,02 (0,98)                | 0,97 (1,15)           | 1,99 (2,09)               | 1,89 (1,56)           | 0,002          |
| <b>IL-6</b>           | 0,37 (0,23)                | 0,41 (0,35)           | 0,64 (0,41)               | 0,53 (0,45)           | 0,061          |
| <b>IL-10</b>          | 0,95 (0,47)                | 1,22 (0,79)           | 1,45 (0,61)               | 0,86 (0,77)           | 0,002          |
| <b>INF-γ</b>          | 1,12 (0,66)                | 0,98 (0,63)           | 1,29 (1,08)               | 0,86 (0,41)           | 0,424          |
| <b>PLR</b>            | 114,30 (45,45)             | 181,10 (147,7)        | 272,00 (218,5)            | 116,4 (29,10)         | <0,001         |
| <b>NLR</b>            | 1,41 (0,60)                | 2,86 (2,54)           | 3,52 (2,62)               | 1,84 (0,68)           | <0,001         |
| <b>MLR</b>            | 0,18 (0,07)                | 0,29 (0,17)           | 0,43 (0,54)               | 0,26 (0,08)           | <0,001         |
| <b>S100B</b>          | 0,27 (0,13)                | 0,38 (0,14)           | 0,41 (0,12)               | 0,41 (0,14)           | 0,001          |
| <b>NSE</b>            | 2,92 (1,35)                | 2,22 (0,78)           | 2,63 (1,15)               | 2,07 (0,88)           | 0,002          |

**IL-6:** Interleucina 6; **IL-10:** Interleucina 10; **IMC:** Índice de masa corporal; **INF-γ:** interferón gamma; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **MLR:** Ratio monocitos/linfocitos; **MADRS:** Escala para la evaluación de sintomatología depresiva Montgometry-Asberg; **NLR:** ratio neutrófilos/linfocitos; **NSE:** Enolasa neuronal específica; **PLR:** ratio plaquetas/linfocitos; **PCR:** Proteína C reactiva; **TDM:** Trastorno depresivo mayor.

## **2. Perfil de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias**

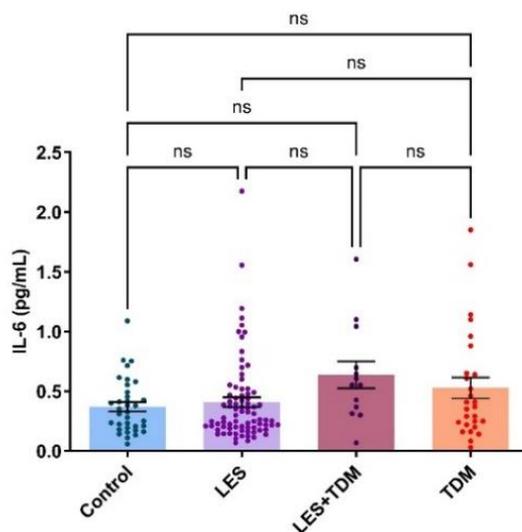
Para el presente estudio, las citocinas proinflamatorias evaluadas incluyeron tanto la interleucina 6 (IL-6) y el interferón gamma (INF- $\gamma$ ). Como citocinas antiinflamatorias, incluimos la interleucina 10 (IL-10). A continuación, presentamos los principales resultados observados entre los diferentes grupos.

### **2.1 Interleucina 6 (IL-6)**

Respecto a los niveles de IL-6 en plasma, a pesar de no alcanzar la significación estadística ( $p= 0,060$ ), los pacientes con LES-TDM ( $0,64 \pm 0,41$  pg/mL) y TDM ( $0,53 \pm 0,45$  pg/mL) presentaban niveles de IL-6 más elevados en comparación con controles ( $0,37 \pm 0,23$  pg/mL) y pacientes con LES ( $0,41 \pm 0,35$  pg/mL).

Al analizar la presencia de asociaciones de la interleucina proinflamatoria IL-6 con el resto de los parámetros analíticos, observamos que la IL-6 correlaciona de forma moderada positiva con la PCR ( $Rho= 0,372$ ). Del mismo modo, encontramos una correlación positiva de moderada a baja con la escala MADRS ( $Rho= 0,238$ ), los triglicéridos ( $Rho= 0,291$ ), el IFN- $\gamma$  ( $Rho= 0,237$ ), y la interleucina antiinflamatoria IL-10 ( $Rho= 0,167$ ).

## Resultados

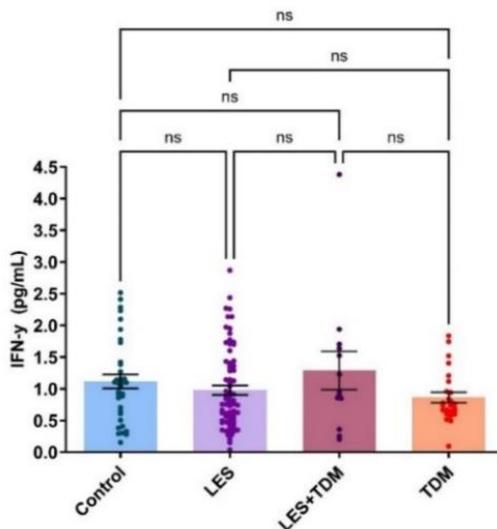


**Figura 25.** Niveles de interleucina-6 (IL-6) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

## 2.2 Interferón gamma (INF- $\gamma$ )

Respecto a los niveles de interferón gamma analizados en plasma, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p= 0,424$ ). Los pacientes con LES-TDM ( $1,29 \pm 1,08$  pg/mL) presentaban un ligero aumento en plasma de INF- $\gamma$ , no siendo observable dicho incremento para el grupo LES ( $0,98 \pm 0,63$  pg/mL) o el grupo control ( $1,12 \pm 0,66$  pg/mL).

Del mismo modo, el grupo TDM presentaba un ligero descenso en comparación con el resto de los grupos ( $0,86 \pm 0,41$  pg/mL). Al analizar las asociaciones con el resto de los parámetros analíticos, encontramos una correlación moderada positiva con la ratio PLR ( $Rho= 0,311$ ).

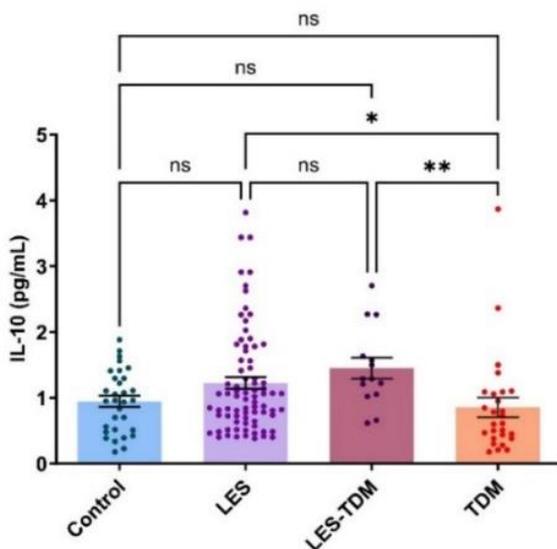


**Figura 26.** Niveles de interferón gamma (IFN-γ) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

## Resultados

### 2.3 Interleucina 10 (IL-10)

En lo que respecta a la presencia de citocinas antiinflamatorias, los pacientes del grupo LES y del grupo LES-TDM presentaban valores plasmáticos más elevados de IL-10 en comparación con el grupo TDM ( $p=0,002$ ). Los pacientes con LES presentaban un valor medio de  $1,22 \text{ pg/mL}$  ( $\pm 0,79$ ) de IL-10 en plasma, viéndose este valor incrementado hasta los  $1,45 \text{ pg/mL}$  ( $\pm 0,61$ ) en el caso de pacientes con LES-TDM. El grupo control ( $0,95 \pm 0,47 \text{ pg/mL}$ ) presentaba una concentración similar al del grupo TDM ( $0,86 \pm 0,77 \text{ pg/mL}$ ) sin patología autoinmune. En relación con el resto de los parámetros analíticos, encontramos una correlación positiva baja con los niveles de triglicéridos ( $Rho=0,179$ ) y la ratio NLR ( $Rho=0,175$ ).

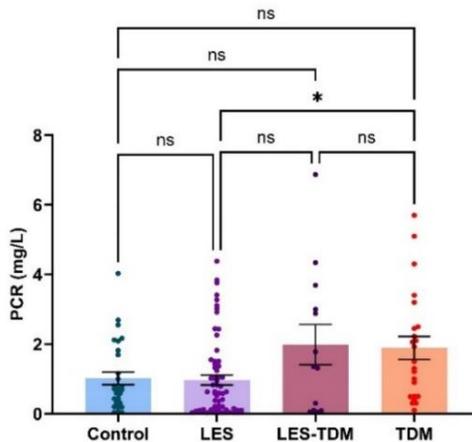


**Figura 27.** Niveles de interleucina-10 (IL-10) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

### 3. Reactantes de fase aguda inflamatoria

#### 3.1 Proteína C reactiva (PCR)

En términos globales, los pacientes con LES-TDM y TDM presentaban niveles más elevados del PCR en comparación con el resto de los grupos ( $p=0,016$ ). En este sentido, los pacientes con LES-TDM presentaban valores medios de PCR de  $1,99\text{mg/L}$  ( $\pm 2,09$ ), siendo este resultado similar al del grupo TDM, el cual el valor medio de PCR fue de  $1,89\text{mg/L}$  ( $\pm 1,58$ ). Al analizar los resultados, encontramos que la PCR correlacionaba de forma significativa con la IL-6 ( $Rho= 0,372$ ), los triglicéridos ( $Rho= 0,385$ ), la puntuación de la MADRS ( $Rho= 0,184$ ) y con las ratios de NLR ( $Rho= 0,251$ ) y MLR ( $Rho= 0,194$ ).

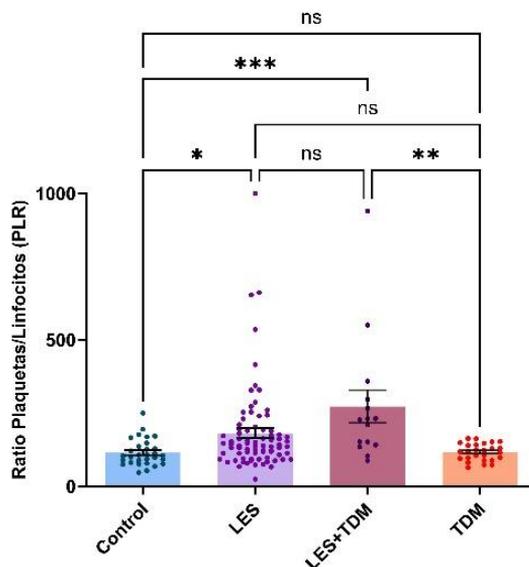


**Figura 28.** Niveles de proteína C reactiva (PCR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

## Resultados

### 3.2 Ratio Plaquetas/Linfocitos (PLR)

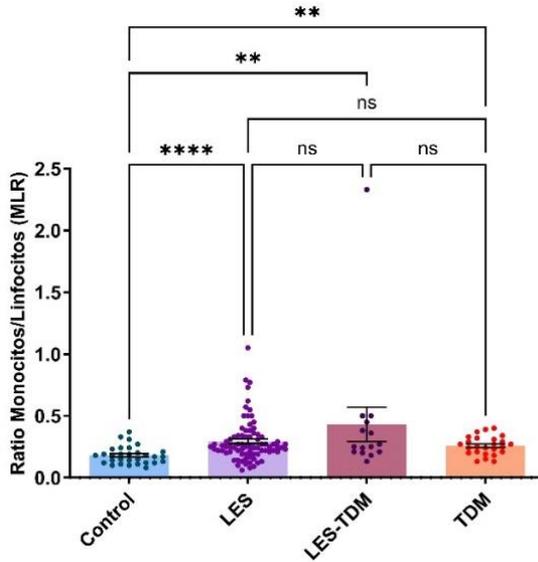
Con relación a la ratio entre plaquetas/linfocitos, el grupo control presentaba ratios PLR más bajos en comparación a pacientes con LES ( $1,41 \pm 0,60$  vs  $2,89 \pm 2,54$ ,  $p= 0,014$ ) y que LES-TDM ( $1,41 \pm 0,60$  vs  $3,52 \pm 2,62$ ,  $p= <0,001$ ). A su vez, el grupo de pacientes con TDM, presentaba una ratio PLR más bajo que el de pacientes con LES-TDM ( $1,84 \pm 0,68$  vs  $3,52 \pm 2,62$ ,  $p=0,002$ ). Encontramos una correlación positiva con el IFN- $\gamma$  ( $Rho= 0,311$ ), y una asociación negativa con los triglicéridos ( $Rho= -0,192$ ).



**Figura 29.** Ratio plaquetas/linfocitos (PLR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

### 3.3 Ratio Monocitos/Linfocitos (MLR)

Al analizar las ratios de monocitos entre linfocitos, observamos que tanto el grupo de pacientes con LES ( $0,29 \pm 0,17$ ), como el grupo de pacientes con LES-TDM ( $0,43 \pm 0,54$ ) presentaban una ratio medio más elevado en comparación con el grupo control ( $0,18 \pm 0,07$ ) ( $p=0,05$ ). Asimismo, el grupo TDM presentaba una ratio medio ligeramente incrementada ( $0,26 \pm 0,08$ ) en comparación con el grupo controles, siendo este resultado estadísticamente significativo ( $p=0,017$ ). Finalmente, encontramos una correlación alta positiva con la PCR ( $Rho= 0,194$ ), y las ratios de PLR ( $Rho= 0,598$ ) y NLR ( $Rho= 0,635$ ).

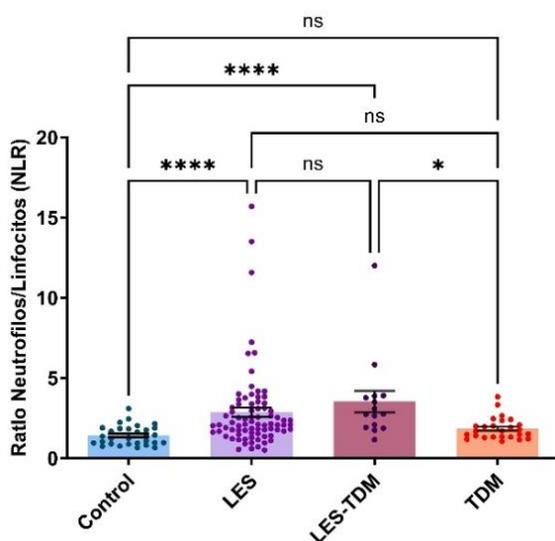


**Figura 30.** Ratio monocitos/linfocitos (MLR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

## Resultados

### 3.4 Ratio Neutrófilos/Linfocitos (NLR)

Por último, al analizar las ratios de neutrófilos entre linfocitos observamos que, como sucedía con las ratios de MLR, tanto el grupo de pacientes con LES ( $2,86 \pm 2,54$ ), como el grupo de pacientes con LES-TDM ( $3,52 \pm 2,62$ ) presentaban una ratio medio más elevado en comparación con el grupo control ( $1,41 \pm 0,60$ ) ( $p < 0,001$ ). Además, el grupo LES-TDM presentaba niveles más elevados en comparación al grupo TDM ( $3,52 \pm 2,62$  vs  $1,84 \pm 0,68$ ), siendo este resultado estadísticamente significativo ( $p = 0,017$ ). Finalmente, encontramos una asociación positiva con la interleucina antiinflamatoria IL-10 ( $Rho = 0,175$ ), el IFN- $\gamma$  ( $Rho = 0,177$ ), la PCR ( $Rho = 0,251$ ), las ratios PLR ( $Rho = 0,684$ ) y MLR ( $Rho = 0,635$ ).

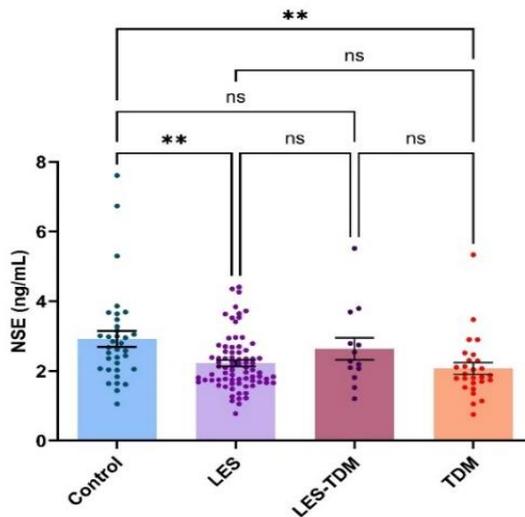


**Figura 31.** Ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

## 4. Marcadores de daño astrocítico y glial

### 4.1 Enolasa neuronal Específica (NSE)

En el caso de la determinación de la enzima NSE, observamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con LES, TDM y el grupo control ( $p=0,002$ ). En este sentido, los pacientes del grupo LES presentaban una media de NSE de 2,22 pg/mg (8,78), muy similar al del grupo TDM, el cual presentaba una concentración media de 2,07pg/mg (0,88) en comparación con el grupo control ( $2,92 \pm 1,35$  pg/mg).



**Figura 32.** Niveles de enolasa neuronal específica (NSE) para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

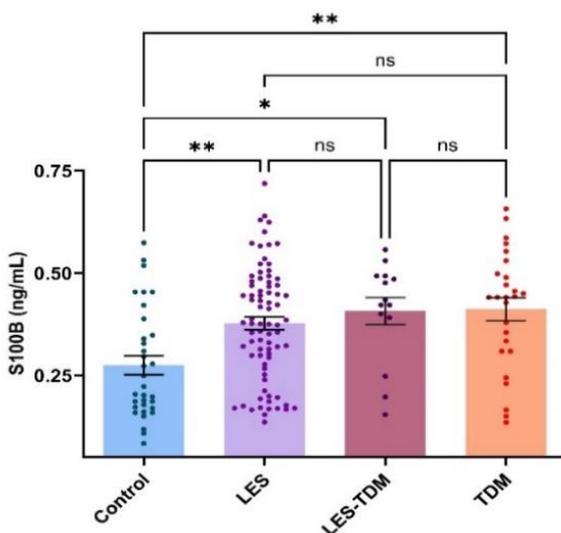
A pesar de no alcanzar la significación estadística, los pacientes del grupo LES-TDM también presentaban concentraciones medias de

## Resultados

NSE ligeramente inferiores ( $2,63 \pm 1,14$  pg/mg). Al analizar los resultados, encontramos una correlación positiva baja con la citocina proinflamatoria IL-6 ( $Rho= 0,173$ ) y el IFN- $\gamma$  ( $Rho= 0,166$ ).

### 4.2 Proteína S100B

Respecto a la proteína S100B, y como se puede observar en la figura 33, las concentraciones séricas de S100B se encontraban elevadas para todos los grupos incluidos en comparación con el grupo control ( $p=0,001$ ).



**Figura 33.** Niveles de la proteína S100B para el grupo control, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pacientes con lupus eritematosos sistémico con trastorno depresivo mayor (LES-TDM) y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

El grupo LES-TDM presentaba una concentración media de  $0,41$ pg/mg ( $0,12$ ), muy similar a la concentración media del grupo TDM ( $0,41 \pm$

0,14 pg/mg). En la misma línea, las concentraciones medias de S100b para el grupo LES fueron ligeramente inferiores ( $0,38 \pm 0,14$  pg/mg). Al analizar las correlaciones entre parámetros analíticos, observamos que la proteína S100B correlaciona de forma negativa baja con la NSE (Rho= -0,199).

**Tabla 13.** Matriz de correlación entra parámetros analíticos y la escala de depresión Montgomery- Åsberg

| Variable     | S100B          | NSE            | IL6            | IL10          | INF-γ          | COL            | TRIG            | HDL            | LDL    | PCR           | MADRS         | PLR            | NLR            | MLR |
|--------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|--------|---------------|---------------|----------------|----------------|-----|
| <b>S100B</b> |                |                |                |               |                |                |                 |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>NSE</b>   | <b>-0,199*</b> |                |                |               |                |                |                 |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>IL-6</b>  | 0,021          | <b>0,173*</b>  |                |               |                |                |                 |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>IL-10</b> | 0,154          | 0,054          | <b>0,167*</b>  |               |                |                |                 |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>INF-γ</b> | 0,127          | <b>0,166*</b>  | <b>0,237*</b>  | 0,071         |                |                |                 |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>COL</b>   | -0,012         | -0,064         | 0,132          | -0,030        | 0,043          |                |                 |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>TRIG</b>  | -0,103         | 0,026          | <b>0,291**</b> | <b>0,179*</b> | -0,041         | <b>0,315**</b> |                 |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>HDL</b>   | -0,080         | -0,045         | -0,123         | -0,023        | 0,024          | <b>0,235*</b>  | <b>-0,361**</b> |                |        |               |               |                |                |     |
| <b>LDL</b>   | 0,035          | 0,043          | <b>0,178*</b>  | 0,068         | 0,047          | <b>0,799**</b> | <b>0,342**</b>  | <b>-0,260*</b> |        |               |               |                |                |     |
| <b>PCR</b>   | 0,030          | 0,012          | <b>0,372**</b> | 0,074         | 0,023          | 0,118          | <b>0,385**</b>  | -0,139         | 0,153  |               |               |                |                |     |
| <b>MADRS</b> | 0,093          | -0,025         | <b>0,238*</b>  | -0,143        | 0,087          | 0,098          | <b>0,182*</b>   | <b>-0,175*</b> | 0,096  | <b>0,184*</b> |               |                |                |     |
| <b>PLR</b>   | 0,114          | -0,051         | 0,052          | 0,114         | <b>0,311**</b> | -0,035         | <b>-0,192*</b>  | 0,118          | -0,077 | 0,055         | 0,111         |                |                |     |
| <b>NLR</b>   | 0,075          | -0,022         | 0,087          | <b>0,175*</b> | <b>0,177*</b>  | 0,010          | -0,116          | 0,091          | -0,034 | <b>0,251*</b> | 0,127         | <b>0,684**</b> |                |     |
| <b>MLR</b>   | 0,057          | <b>-0,188*</b> | 0,149          | 0,014         | 0,135          | 0,055          | 0,023           | 0,064          | -0,027 | <b>0,194*</b> | <b>0,199*</b> | <b>0,598**</b> | <b>0,635**</b> |     |

**S100B:** Proteína S100B; **NSE:** Enolasa Neuronal Específica; **IL6:** Interlucina-6; **IL10:** Interlucina-10; **INF-γ:** Interferón gamma; **COL:** Colesterol Total; **TRIG:** Triglicéridos; **HDL:** Colesterol HDL; **LDL:** Colesterol LDL; **PCR:** Proteína C Reactiva; **MADRS:** Escala para la Evaluación de la Depresión Montgomery-Åsberg; **PLR:** Ratio Plaquetas/Linfocitos; **NLR:** Ratio Neutrófilos/Linfocitos; **MLR:** Ratio Monocitos/Linfocitos - \*p valor <0,05, \*\*p valor <0,001





# DISCUSIÓN



## **Parte I. Prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES y predictores clínicos de trastornos del ánimo**

El primer objetivo del presente proyecto es evaluar la prevalencia real de los trastornos del estado de ánimo, concretamente del trastorno depresivo mayor, en una cohorte de pacientes con LES.

La presencia de alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con patología autoinmune, como la cefalea, el síndrome confusional (delirium), las psicosis, los trastornos ansioso-depresivos y la disfunción cognitiva, han sido descritas como las alteraciones más frecuentes entre los 19 síndromes neurológicos y psiquiátricos propuestos por el Colegio Americano de Reumatología hace más de dos décadas (ACR, 1999).

El LES-NP afecta a un alto porcentaje de pacientes con patologías autoinmunes, estimándose su prevalencia en hasta un 80% de los pacientes (Brey et al., 2002). A pesar de los avances realizados en la clasificación y atribución de las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas del lupus, la heterogeneidad de la propia clínica, así como de su propio diagnóstico, suponen un reto clínico a la hora de establecer una intervención temprana sobre dichos cuadros (Hanly, 2005; Boumpas & Bertsias, 2010).

En base a los resultados obtenidos en este estudio, los pacientes con LES muestran tasas de prevalencia de trastornos del ánimo, específicamente de trastorno depresivo mayor, significativamente inferiores a las reportadas previamente en la literatura, con una

## Discusión

estimación de la prevalencia del trastorno depresivo en hasta un 65% de los casos de LES (Schwartz et al., 2019).

Del mismo modo, no solo la prevalencia de cuadros depresivos es menor, sino que la presencia de otros cuadros psiquiátricos compatibles con un diagnóstico clínico según criterios diagnósticos CIE-10 es menor a la esperada para esta población. La presencia de otras alteraciones psicopatológicas como los trastornos de ansiedad también es baja, siendo el trastorno de adaptación el segundo diagnóstico más frecuentemente observado. Además, ningún factor relacionado con el LES parece influir en la presentación de un trastorno del estado de ánimo, siendo los factores clínicos psiquiátricos los que parecen presentar un efecto significativo en los pacientes deprimidos con LES.

En este sentido, nuestros hallazgos contrastan con estudios previos donde se describe una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con LES (Brey et al., 2002; Nery et al 2008; Philip, Lindner, Lederman, 2009). Aunque hay estudios que parecen mostrar tasas de prevalencia similares a las obtenidas en nuestra cohorte, informan del uso de escalas no estandarizadas para apoyar el diagnóstico clínico (Hanly et al., 2015). A pesar de esta menor prevalencia en comparación con otras cohortes de LES, sí observamos una mayor prevalencia de trastornos depresivos en comparación con la población general.

Según el estudio The Global Health Data Exchange, la prevalencia global de los trastornos depresivos en España es del 4,13% (GHD, 2017), con variaciones en función de los aspectos metodológicos de diseño de cada estudio (Vieta, 2021). Por ello, es fundamental valorar la presencia de alteraciones psicológicas en pacientes con

enfermedades autoinmunes mediante una evaluación psiquiátrica exhaustiva. Dado que las manifestaciones del LES-NP tienen un impacto negativo en la calidad de vida y la funcionalidad cotidiana, la detección precoz de los dichos trastornos puede conducir a una mejora global de estos aspectos en los pacientes con LES (Monahan et al., 2017).

Una proporción significativa de pacientes presentaba alteraciones psicológicas que no pueden clasificarse como trastorno mental. Esta clasificación engloba un amplio espectro de alteraciones psiquiátricas mayores no específicas, lo que influye en el estado de salud y en la asistencia a los servicios sanitarios. De hecho, esto refleja la importancia de las circunstancias socioculturales en la aparición y persistencia de los trastornos psicológicos. El éxito en la identificación y el manejo de estos trastornos permite adaptar las intervenciones terapéuticas en función de las características individuales de cada paciente.

Cabe destacar que, basándonos en los puntos de corte establecidos en la literatura para la evaluación de la severidad de la sintomatología depresiva, aproximadamente un 27% cumplía criterios de depresión, de acuerdo con las puntuaciones obtenidas en la escala MADRS para evaluar la concurrencia de síntomas depresivos. Este hecho enfatiza la necesidad de una evaluación psiquiátrica exhaustiva, que puede apoyarse en herramientas de cribado clínico como la escala MADRS, entre otras, para el diagnóstico de trastornos mentales.

Del mismo modo, esta situación plantea la necesidad de reflexionar acerca del uso ampliamente extendido en el ámbito biomédico del uso de herramientas clínicas de screening de sintomatología psiquiátrica como pruebas diagnósticas per se. Sin embargo, dichas herramientas

## Discusión

deben ser consideradas como meras pruebas de apoyo para el diagnóstico clínico por un especialista, con el fin de proporcionar una visión general de la sintomatología depresiva, dentro de un enfoque diagnóstico transdisciplinar y más amplio (Doherty, 2023).

En general, entre las posibles explicaciones para una menor prevalencia de cuadros afectivos, cabe destacar la disponibilidad de un equipo multidisciplinar para el manejo de los pacientes con enfermedades autoinmunes como posible explicación de nuestros hallazgos. Los pacientes que muestran signos tempranos de problemas y malestares psicológicos son evaluados conjuntamente por el equipo de psiquiatría, integrado en el equipo de la Unidad de Enfermedad Autoinmunes del Hospital Universitario Cruces. En este sentido, la atención clínica y el seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinar puede beneficiar la detección precoz de alteraciones emocionales y habilitar intervenciones terapéuticas tempranas.

No encontramos asociación alguna entre la presencia de trastornos psiquiátricos y el resto de las principales características clínicas autoinmunes del LES, como la duración de la enfermedad, la actividad de la enfermedad, el daño acumulado de la enfermedad o el tratamiento inmunosupresor. Es importante destacar la baja dosis de corticosteroides y el uso de hidroxicloroquina en ambos subgrupos. El bajo grado de daño acumulado en nuestra cohorte tiene una clara relación con los esquemas terapéuticos utilizados en la práctica clínica diaria de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Cruces (Ruiz-Iratorza, 2019).

Por otro lado, observamos diferencias significativas entre los grupos en relación con las escalas psiquiátricas utilizadas. Entre los

principales factores clínicos predictores de presentar un trastorno del estado de ánimo encontramos las puntuaciones globales en la escala de gravedad de la depresión MADRS y las puntuaciones totales de la escala Young para la valoración de la manía.

Además, y a pesar de no estar incluidos en el modelo de regresión final, son significativas las puntuaciones globales más altas en ansiedad, las puntuaciones más altas en la escala de riesgo de suicidio de Plutchick y la mayor presencia de experiencias traumáticas tempranas. A este respecto, el impacto de las experiencias traumáticas tempranas en el funcionamiento del sistema inmunitario está de hecho bien establecido (Lord et al., 2014; Elwenspoek et al., 2017). Se ha observado un aumento de los principales factores proinflamatorios, como el IFN- $\gamma$ , la Interleucina-6 y el TNF- $\alpha$ , entre otros (Lord et al., 2014). Aunque las investigaciones sobre las experiencias traumáticas tempranas se han replicado en diversas poblaciones psiquiátricas, pocos estudios sobre trastornos autoinmunes han tenido en cuenta este factor.

Entre las principales limitaciones de este estudio se incluye el tamaño limitado de la muestra, especialmente en lo que se refiere al porcentaje de pacientes con LES con un trastorno del estado de ánimo. Asimismo, no se evaluó a todos los pacientes de la cohorte, ya que sólo se incluyó a pacientes que aceptaron voluntariamente participar en el estudio. Así pues, es posible que no se hayan incluido algunos pacientes que presentaban trastornos del estado de ánimo. Además, el elevado número de pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina y la baja dosis actual y acumulada de prednisona, según la pauta clínica en nuestra Unidad (Ruiz-Arruza et al., 2018), también han dificultado el análisis de la posible asociación (negativa o positiva) de estas terapias con los trastornos del estado de ánimo. Este estudio tiene también

## Discusión

importantes fortalezas, como el uso de un instrumento de evaluación psiquiátrica semiestructurado (SCID), validado y ampliamente aceptado en el ámbito clínico, que ha sido utilizado de acuerdo con las directrices de la ACR para la evaluación del LES-NP.

## **Parte II. Prevalencia de deterioro cognitivo e implicación de las variables clínicas en el rendimiento cognitivo y funcionalidad de pacientes con LES**

El segundo objetivo del presente proyecto es explorar la prevalencia del deterioro cognitivo, así como el perfil cuantitativo y cualitativo de afectación cognitiva en pacientes con LES mediante la aplicación de una batería neuropsicológica exhaustiva.

El deterioro cognitivo en pacientes con LES ha sido ampliamente descrito en la literatura, con rangos de prevalencia que oscilan del 30 al 80% en las muestras de cohortes evaluadas (Schwartz et al., 2019). De hecho, la afectación cognitiva, dada su elevada prevalencia, ha sido descrita como una de las afectaciones clínicas más frecuentes dentro del clúster de los 19 síndromes neurológicos y psiquiátricos propuestos en 1999 por el American College of Rheumatology (ACR, 1999).

El enfoque principal de nuestro análisis se ha centrado, en primer lugar, en la aplicación de un criterio uniforme para evaluar el perfil de deterioro cognitivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). En segundo lugar, se ha buscado determinar las diferencias tanto en el rendimiento como en el perfil de deterioro cognitiva entre pacientes con LES y LES-TDM, así como analizar el impacto de las variables clínicas (no así las cognitivas, dada la ausencia de significación estadística) en la calidad de vida y en el funcionamiento diario.

## Discusión

En lo que respecta a los resultados de nuestro trabajo, se observó que un 8% (n=4) de las pacientes con LES presentaban déficits cognitivos, entendidos como un rendimiento menor a 1,5 DE por debajo de su grupo normativo en al menos 2 de las 7 áreas cognitivas evaluadas. Sin embargo, atendiendo a criterios más restrictivos, ninguna de las pacientes evaluadas presentaba un deterioro cognitivo, el cual se definió como una ejecución inferior a 2 DE por debajo de su grupo normativo. En este sentido, y tal como podíamos esperar, considerando las recomendaciones propuestas por la ACR para la evaluación del rendimiento cognitivo (Mikdashi et al., 2007), así como las guías y manuales de referencia para la determinación de déficit cognitivo (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012), nuestros resultados indican una menor afectación cognitiva de la descrita previamente en la literatura científica, la cual se estima en hasta un 90% de los pacientes con LES (Gwinnutt et al., 2023; Yuen et al., 2021, Zabala et al., 2018).

Como posible explicación a estas diferencias encontramos, en primer lugar, la gran variedad de instrumentos de medida y la inherente heterogeneidad en la selección de tests y baterías cognitivas utilizadas para evaluar el rendimiento cognitivo. De hecho, esta situación es frecuente, observándose dichas dificultades a la hora de evaluar el rendimiento y el impacto de los déficits cognitivos debido a la gran variedad de pruebas existentes en el mercado. Esta diversidad puede atribuirse, en parte, a: 1) la ausencia de protocolos unificados para la evaluación de los principales dominios afectados en dicha patología, 2) limitaciones en los recursos materiales, particularmente en comunidades no anglosajonas, donde puede que no se disponga de pruebas traducidas y de baremos específicos, 3) la escasez de profesionales y especialistas formados en la evaluación del

rendimiento neurocognitivo y 4) disponer del espacio y tiempo para poder evaluar de forma exhaustiva el funcionamiento cognitivo.

Es importante destacar que investigaciones previas han empleado una amplia gama de pruebas cognitivas, desde herramientas generales de screening hasta extensas baterías neurocognitivas ad hoc. De hecho, el uso de escalas cognitivas de cribado como el Mini-Mental State Exam (MMSE), puede carecer de la sensibilidad y especificidad necesarias para detectar el deterioro cognitivo de leve a moderado en poblaciones jóvenes o sin presencia de patología neurodegenerativa (Knight, 1992; Lezak, Howieson, Loring, Fisher, 2004). Además, estas escalas no detectan las formas tempranas o más leves de deterioro cognitivo, su capacidad para detectar cambios a lo largo del tiempo es relativamente limitada y su desempeño puede estar influenciado por las características sociodemográficas del individuo, lo que podría llevar a una sobreestimación de la prevalencia real de la afectación cognitiva o incluso de falsos negativos en pacientes con enfermedades autoinmunes (Mikdashi et al., 2007; Recio-Barbero et al., 2023).

Ante esta situación, el uso de herramientas de cribado para evaluar el estado neurocognitivo de pacientes con enfermedades inmunomediadas puede plantear varios desafíos a la hora de valorar y estimar el impacto real de dichas alteraciones. En este contexto, resulta esencial estimar el grado de afectación, examinando dominios cognitivos específicos, como la atención, la memoria o la función ejecutiva.

Este escenario plantea un verdadero problema metodológico que dificulta la comparación de resultados entre diferentes cohortes poblacionales con patología autoinmune, así como la obtención de

## Discusión

conclusiones generalizables sobre la verdadera prevalencia e impacto de dichos déficits.

Por otro lado, existen diferencias en la definición operativa de los criterios utilizados en la literatura para definir la presencia de deterioro o disfunción cognitiva. Investigaciones previas en la evaluación del rendimiento neuropsicológico en pacientes con LES, han variado en función del criterio operativo utilizado para referirse a la presencia de déficit o deterioro cognitivo. En este sentido, las variaciones en la definición de déficit cognitivo incluyen la propia definición del número de áreas cognitivas afectadas, variando desde un solo dominio afectado, o bien considerar déficit cuando al menos dos áreas cognitivas se encuentran alteradas (Gwinnutt et al., 2023; Yuen et al., 2021, Zabala et al., 2018)

Del mismo modo, la presencia de diferencias sociodemográficas y clínicas, como el cansancio, la motivación y el sueño, podrían influir en las diferencias presentadas en la prevalencia de la afectación cognitiva (Mackay, 2015; Sweet, Doninger, Zee, Wagner, 2010). En este sentido, los pacientes con LES con y sin presencia de trastorno depresivo mayor son homogéneos en relación con el sexo, el nivel de estudios completados y la etnia. La excepción la representa la edad en el momento de inclusión, donde el grupo LES-TDM presenta una edad media mayor. Sin embargo, cabe mencionar que, a pesar de estas diferencias en la edad, las pruebas fueron corregidas teniendo en cuenta los baremos normativos para cada una de las mismas, por lo que se reduciría el efecto de dichas diferencias a nivel basal.

Respecto al resto de variables clínicas, es importante destacar que ambos grupos de pacientes se encuentran en ausencia de enfermedad sistémica, con un bajo nivel de daño orgánico acumulado y en

tratamiento a dosis muy bajas de corticoides. Este factor resulta de especial importancia, ya que ha sido ampliamente descrito en la literatura el efecto aditivo del uso fármacos con perfil anticolinérgico sobre el rendimiento cognitivo (Mikdashi et al., 2017). Por último, respecto a la posible influencia de factores autoinmunes, solamente una paciente presentaba síndrome antifosfolípido, factor asociado a una mayor afectación cognitiva en pacientes con LES (Denburg & Denburg, 2003).

## **2.1 Prevalencia de afectación según dominios cognitivos**

Atendiendo al rendimiento según los dominios cognitivos, en términos generales, los pacientes con LES presentan un rendimiento en las pruebas psicométricas utilizadas similar al de los sujetos control. Estos resultados van en la línea de los encontrados por otros autores, donde pacientes con LES sin alteraciones neuropsiquiátricas rinden de forma similar a sujetos control en un conjunto de pruebas cognitivas (Kozora et al., 2008).

Al analizar los resultados por dominio cognitivo, los pacientes con LES presentan un rendimiento similar a sujetos control en la batería de pruebas neuropsicológicas aplicada. Cabe mencionar que para aquellas pruebas en las que se presentan diferencias estadísticamente significativas, estas son atribuibles a un mayor rendimiento del grupo control.

Mencionar que dichas diferencias a priori no se deben a un mayor nivel educativo del grupo LES y control, considerando que gran parte de los

## Discusión

tests evaluados presentan baremación ajustando las puntuaciones obtenidas según la edad y el nivel educativo del sujeto, por lo que a priori, no debería suponer una explicación a dichas diferencias. Entre las posibles explicaciones cabe considerar el papel que ejercen la fatiga, la sintomatología ansiosa y depresiva en el rendimiento cognitivo de los pacientes con LES (Boogert et al., 2018).

En este sentido, los pacientes con una mayor puntuación en las escalas clínicas que evalúan sintomatología ansiosa y depresiva presentan un rendimiento cognitivo inferior, con correlaciones moderadas entre la ejecución de dichas pruebas y la presencia de sintomatología ansioso-depresiva, mayores niveles de fatiga y una peor calidad del sueño. Estos resultados van en línea de lo descrito por otros autores, relacionando mayores niveles de fatiga, ansiedad y depresión con la presencia de déficits cognitivos en un amplio número de dominios cognitivos (Boogert et al., 2018; Calderon et al., 2014; Kozora, Ellison, West, 2006, Mackay, 2015).

Adicionalmente, cabe destacar que, en los dominios de aprendizaje verbal y visual, así como en el dominio de velocidad de procesamiento de la información, encontramos una asociación moderada negativa entre un peor rendimiento en dichas áreas y una mayor puntuación en la subescala de anhedonia de la MADRS. En este sentido, el estudio llevado a cabo por McIntyre y colaboradores (2016) pone de manifiesto la compleja interrelación existente entre la activación del sistema inmunoinflamatorio innato en pacientes con depresión, asociado con medidas de anhedonia y presencia de deterioro cognitivo. Entre las posibles explicaciones se encuentra un solapamiento de los circuitos neuronales implicados en la función cognitiva y los circuitos de recompensa en la anhedonia asociados a depresión (Rutherford, McDougle, & Joormann, 2023).

Por el contrario, los pacientes con LES-TDM presentan un peor rendimiento cognitivo en comparación con pacientes del grupo LES y controles en un conjunto de áreas cognitivas. Sin embargo, cabe mencionar que dicho rendimiento no comporta una afectación cognitiva global deficitaria per se.

Entre los dominios que presentan un peor rendimiento en comparación con pacientes LES sin presencia de patología afectiva, encontramos los dominios de memoria verbal y visual. Como resultado, los pacientes con LES-TDM presentan un peor rendimiento en pruebas que evalúan la memoria verbal inmediata y diferida, así como el recuerdo visual a corto y largo plazo. Dichas alteraciones ya han sido descritas en pacientes con LES-NP, donde se observa una reducción tanto de la curva de aprendizaje, como del recuerdo diferido inmediato y largo plazo (Gwinnutt et al., 2023; Yuen et al., 2021, Zabala et al., 2018). Además, cabe mencionar el impacto de factores como la fatiga en la adquisición y recuperación de información (Calderon et al., 2014). Asimismo, diversos estudios han evidenciado la presencia de disfunciones en la memoria episódica en pacientes con depresión mayor (Bornstein, Baker, & Douglass, 1991; Ilsley, Moffoot, & O'Carroll, 1995), lo que concuerda con los resultados obtenidos para el grupo de pacientes con LES-TDM.

Sin embargo, cabe mencionar de nuevo que, a pesar de presentar un rendimiento inferior en dichas áreas, estas no se traducen en un déficit significativo cuando se interpreta en comparación a su grupo normativo. En resumen, los pacientes con LES-TDM presentan un rendimiento ligeramente inferior, dentro del rango de la normalidad, en un conjunto heterogéneo de dominios cognitivos en comparación a pacientes con LES sin presencia de patología afectiva mayor. Además, resulta relevante señalar que los pacientes con LES tienen un

## Discusión

desempeño similar al grupo control en el conjunto de dominios cognitivos evaluados.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, surge la dificultad de comparar los resultados con otras cohortes de pacientes con LES dada la variabilidad de los criterios utilizados. Para abordar esta cuestión, resulta crucial establecer criterios operativos unificados que definan que tests neuropsicológicos, y subtests de los mismos, evalúan cada dominio cognitivo. Esto se complica dada la dificultad intrínseca de identificar pruebas que midan dominios cognitivos puros, debido a la superposición de funciones cognitivas subyacente a la organización jerárquica y en red de los sistemas cerebrales y al funcionamiento cerebral integrado, lo que dificulta determinar las actividades cerebrales específicas para cada tarea concreta de rendimiento cognitivo.

Esto pone de manifiesto que las tareas cognitivas y la capacidad cognitiva no son isomorfas, esto es, las pruebas para la evaluación del rendimiento cognitivo involucran múltiples capacidades y procesos, algunas específicas de la tarea, mientras que otras compartirán diversos dominios cognitivos (Deary, Penke, Jhonson, 2010).

Asimismo, es importante tener en cuenta el efecto de las dificultades inherentes a los procesos de evaluación del estado neurocognitivo, como la propia heterogeneidad de pruebas, así como diferencias individuales de los pacientes. Estos factores pueden influir en el rendimiento cognitivo, presentando un rendimiento diferencial sobre la atención y otros dominios, como son los rasgos de personalidad, la motivación y otros variables fisiológicas como la fatiga y el sueño (Boogert et al., 2018).

## **2.2 Calidad de vida e impacto funcional del LES**

En relación con la calidad de vida de los pacientes con LES, observamos que el grupo de pacientes con patología depresiva comórbida presenta un mayor nivel de afectación para todos los dominios evaluados mediante la aplicación de la escala de calidad de vida percibida SF-36, como son la salud general percibida, la función física, la salud mental y la función social.

Asimismo, cabe destacar que el grupo de pacientes con LES sin presencia de patología del estado de ánimo comórbida, presentan una reducción de la calidad de vida en los mismos dominios, aunque en menor grado. Estos resultados van en la línea de los encontrados en trabajos previos, donde los pacientes con LES presentan un perfil heterogéneo de afectación de la calidad de vida percibida relacionada con la salud (Doria et al., 2004; Gu et al., 2019).

Por el contrario, nuestros hallazgos van en contra a los reportados por otros autores, en cuyo caso los pacientes con LES presentan una peor calidad de vida relacionada con la salud (HQoL) (Gu et al., 2019). Sin embargo, estas diferencias pueden encontrarse mediadas por el escaso número de estudios que incluyen muestras de pacientes desagregadas entre pacientes con LES y LES-NP.

En términos generales, se ha descrito que los pacientes con LES presentan una peor calidad de vida, relacionada con la presencia de mayores niveles de fatiga, ansiedad, depresión y con una peor calidad del sueño, en comparación con la población general y otras enfermedades reumatológicas (Fortin et al., 1988; Lynall, 2018; Sweet, Doninger, Zee & Wagner, 2004).

## Discusión

Nuestros resultados indican que, atendiendo al conjunto global de pacientes con LES, observamos que las puntuaciones en el subdominio de salud física son algo inferiores a las de los dominios de salud mental, lo que sugiere que la salud física parece ser más susceptible de verse afectada en los pacientes con LES (Gu et al., 2019). En este sentido, el tratamiento a dosis bajas de glucocorticoides puede influir en estos resultados, ya que estudios previos han relacionado niveles mayores de tratamiento con fármacos corticoides con una peor salud emocional (Miyawaki et al., 2021).

Entre las posibles explicaciones señaladas para esta reducción de la calidad de vida general, y considerando que nuestra muestra está compuesta en su mayoría por mujeres, estudios previos llevados a cabo en otras patologías inmunomediadas han objetivado puntuaciones más bajas para el dominio de salud general percibida (Matcham et al., 2014). Entre las explicaciones vertidas para comprender dichas diferencias se ha señalado la mayor prevalencia de sintomatología depresiva en mujeres (Gu et al., 2019).

Sin embargo, desde una perspectiva biopsicosocial, debemos considerar que la sobrerrepresentación del género femenino podría estar sesgada debido a factores individuales que influyen en la presentación de sintomatología psiquiátrica (Saénz-Herrero et al., 2023). Entre ellas, se destaca que la mayor tasa de depresión en mujeres no solo se debe a factores biológicos, sino a la compleja interacción de circunstancias psicosociales que afectan a la salud. Aunque estos factores de estrés también se aplican a los hombres, investigaciones previas han demostrado que los determinantes sociales como la pobreza y los factores de riesgo de género, se entrelazan con otras desigualdades estructurales y ejercen un impacto significativo en la salud mental (Kuehner, 2017; Oram et al., 2017).

Además, la propia patología autoinmune suele ir acompañada de complicaciones médicas relacionadas con los síntomas clínicos característicos del LES, como la presencia de inflamación y dolor articular (Kaul et al., 2016). Estas complicaciones médicas pueden tener un impacto en la salud física y emocional de los pacientes, donde la fatiga y la presencia de sintomatología psiquiátrica asociada parecen desempeñar un papel mediador en esta relación (Sweet, Doninger, Zee & Wagner, 2004). En este sentido, nuestros resultados resaltan la presencia de un impacto significativo de la patología neuropsiquiátrica asociada al LES, especialmente en el grupo de pacientes con LES-TDM, quienes exhiben puntuaciones más bajas en el dominio del dolor corporal. La presencia de afectaciones físicas y el dolor articular crónico pueden también influir en el desarrollo de síntomas ansiosos y depresivos (Doria et al., 2014).

Por último, los pacientes con LES-TDM presentan una mayor afectación de la salud mental, vitalidad y el rol social. Entre las principales variables que pueden explicar la presencia de dichas alteraciones, el papel de la propia patología puede influir en una mayor afectación del rol social de las personas con LES, mediada por la patología depresiva (Hanly, 2007). Asimismo, el impacto del dolor articular y la fatiga pueden influir en las capacidades de una persona para participar en actividades sociales y laborales, impactando en su funcionamiento psicosocial (Gu et al., 2019; Sweet, Doninger, Zee & Wagner, 2004). La ansiedad, la depresión y el dolor articular pueden a su vez, influir en la percepción de la persona de la QoL, determinando un empeoramiento de la autoestima de las personas con LES (Sweet, Doninger, Zee & Wagner, 2004).

En resumen, los pacientes con LES presentan una reducción de la calidad de vida general, siendo más acusado dicho impacto entre

## Discusión

aquellos pacientes con presencia de trastornos del estado del ánimo. La depresión en pacientes con lupus no solo agrava los síntomas físicos, como el dolor y la fatiga, sino que también interfiere en la adherencia al tratamiento y en la gestión de la enfermedad. Además, puede afectar negativamente la función cognitiva y social, limitando la participación en actividades cotidianas. Un enfoque integral que incluya tratamiento médico, apoyo psicológico y atención social puede mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes, abordando sus necesidades físicas, emocionales y sociales de manera efectiva.

### **Parte III. Perfil de afectación hematológica, inflamatoria y metabólica en pacientes con LES y NLES**

Considerando el último punto del presente proyecto, nos hemos propuesto evaluar la existencia de un perfil diferencial del estatus inflamatorio en pacientes con LES-TDM y TDM en comparación con pacientes con LES y controles sanos.

El LES se destaca como una enfermedad autoinmune crónica prototípica, que se caracteriza por su afectación sistémica. En este contexto, varios estudios han evidenciado una relación entre un aumento de la actividad de la enfermedad en el LES y un mayor riesgo de desarrollar síntomas depresivos (Hanly et al., 2014; Schwartz et al., 2019). Este hallazgo subraya el papel central que desempeñan los sistemas inmunitario e inflamatorio en la manifestación de los trastornos del estado de ánimo.

Adicionalmente, estudios observacionales han informado sobre un incremento de la producción de citocinas proinflamatorias tanto a nivel periférico como en el SNC en individuos con depresión, entre las cuales se destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) y reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR). Asimismo, se ha observado la presencia de alteraciones en el perfil metabólico de pacientes con depresión, así como niveles más elevados de marcadores hematológicos (Shafiee et al., 2017).

### **3.1 Perfil diferencial de parámetros metabólicos**

Dentro del análisis de los parámetros analíticos analizados, hemos considerado los parámetros metabólicos como variables independientes, con el objetivo de evaluar su posible influencia en los resultados de otros parámetros analíticos que impliquen estados inflamatorios, dada su estrecha relación con los posibles mecanismos inflamatorios que podrían desempeñar un papel en la depresión.

Al indagar en los parámetros metabólicos, hemos observado diferencias notables que merecen ser destacadas en nuestro estudio. En particular, hemos identificado variaciones significativas en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) y en los niveles de triglicéridos totales en pacientes con LES-TDM y TDM. Del mismo modo, los pacientes con TDM presentan niveles incrementados de colesterol LDL, lo que concuerda con una alteración del perfil metabólico en pacientes con depresión (Marazziti et al., 2014).

Es importante señalar que, en el caso del colesterol HDL, hemos encontrado una disminución significativa en este parámetro analítico en pacientes que únicamente presentan sintomatología depresiva. Estos resultados subrayan aún más la compleja interrelación entre los aspectos metabólicos y la depresión. En términos generales, niveles más bajos de colesterol HDL se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El HDL tiene un papel protector que ayuda a eliminar el exceso de colesterol de las arterias y a prevenir la acumulación de placa aterosclerótica (Lehto et al., 2008; Marazziti et al., 2014).

En este sentido, la relación existente entre la alteración del perfil metabólico y la depresión ha sido un tema de gran interés en el campo de la biomedicina. Aunque los mecanismos patofisiológicos que subyacen la presencia de asociaciones entre dichas alteraciones y la

patología depresiva aún están por dilucidar, varios estudios han señalado la relación entre depresión y alteración del perfil metabólico en diversas cohortes de pacientes, incluidas alteraciones en el metabolismo lipídico, la regulación de la glucosa y mayores niveles de marcadores inflamatorios (Lehto et al., 2008; Marijnissen et al., 2013; Marazziti et al., 2014)

Por ejemplo, la disminución de los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se ha asociado sistemáticamente con la depresión (Jokela et al., 2016; Rethorst, Bernstein, Trivedi, 2004). Además, se han observado niveles elevados de triglicéridos y resistencia a la insulina en personas con síntomas depresivos (Pan et al., 2012; Milanéscho et al., 2012). Estos cambios metabólicos no sólo contribuyen a la fisiopatología de la depresión, sino que también aumentan el riesgo de enfermedades comórbidas.

### **3.1.1 Influencia de las variables clínicas y sociodemográficas en el perfil metabólico**

Cabe mencionar que los parámetros sociodemográficos y clínicos en los niveles de lípidos, incluyendo el sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC), entre otros, han sido identificados como mediadores susceptibles de influir en el perfil metabólico de personas con depresión (Jokela et al., 2016; Marazziti et al., 2014).

La edad y los cambios en el metabolismo desempeñan un papel crucial, ya que las personas con mayor sintomatología depresiva presentan un perfil de alteraciones metabólicas de los lípidos y resistencia a la insulina heterogéneo (Lehto et al, 2008; Marazziti et al., 2014; Penninx et al, 2013). Se han observado diferencias en función del sexo, ya que las mujeres suelen mostrar una mayor prevalencia de

## Discusión

depresión y una mayor probabilidad de alteraciones metabólicas, como dislipemia y adiposidad central (Jokela et al., 2016). Además, valores antropométricos como el IMC, se han señalado como un mediador importante, ya que un incremento del IMC se asocia a una mayor inflamación y resistencia a la insulina, factores ambos estrechamente relacionados con la depresión (Marazziti et al., 2014). La obesidad, característica clínica frecuentemente observada en pacientes con depresión, se ha asociado con un aumento de en la secreción de citocinas proinflamatorias desde el tejido adiposo (Ambrósio et al., 2018).

Estos factores sociodemográficos y clínicos contribuyen a la compleja interacción entre la desregulación metabólica y la depresión, lo que subraya la importancia de tener en cuenta estas variables tanto en la investigación como en la práctica clínica a la hora de abordar las alteraciones metabólicas en personas con patología depresiva.

### **3.1.2 Relación entre el perfil metabólico e inflamación**

Nuestros resultados señalan una relación entre los niveles de triglicéridos y del reactante de fase aguda PCR. En este sentido, la relación entre el perfil metabólico y la inflamación en la depresión es compleja y bidireccional. Como ya hemos descrito previamente, los individuos con depresión suelen presentar un perfil de alteraciones metabólicas heterogéneo, como dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad, que pueden contribuir a un estado de inflamación de bajo grado a través de la producción de moléculas proinflamatorias (Ambrósio et al., 2018).

La dislipidemia, en particular los triglicéridos elevados y la disminución del colesterol HDL, se ha asociado a un aumento de la producción de

citocinas, mientras que la resistencia a la insulina activa principalmente las vías inflamatorias (Wium-Andersen, Ørsted, Nielsen, & Nordestgaard, 2013). En el sentido inverso, la depresión se caracteriza por una desregulación del sistema inmunitario y un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias. El incremento en la liberación de estas citocinas, tales como la IL-1 $\beta$ , la IL-6 y el TNF, puede alterar aún más los procesos metabólicos, resultando en una compleja interacción entre la disfunción metabólica y la inflamación en la patología depresiva (Miller & Raison, 2016; Wium-Andersen, Ørsted, Nielsen, & Nordestgaard, 2013).

Estas alteraciones metabólicas pueden contribuir a la presencia de inflamación crónica de bajo grado a través de diversos mecanismos, jugando un papel fundamental en la compleja relación en la etiopatogenia de la depresión. Asimismo, esta conexión entre la alteración del perfil lipídico y la inflamación en la patología depresiva refuerza la importancia de ahondar en los mecanismos subyacentes de dichas interacciones, con el fin de comprender la compleja relación y mejorar tanto la evaluación como el tratamiento de las personas afectadas con depresión.

## **3.2 Perfil diferencial inflamatorio en el LES: el papel de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en pacientes con patología depresiva**

### **3.2.1 Interleucina 6 (IL-6)**

Respecto al perfil de parámetros analíticos proinflamatorios, entre ellos la citocina IL-6 y el IFN- $\gamma$ , en términos generales, no observamos diferencias estadísticamente significativas en el nivel de parámetros proinflamatorios en pacientes con LES con o sin presencia de patología depresiva. Del mismo modo, tampoco encontramos un incremento significativo de dichas citocinas para el grupo de pacientes con TDM en comparación con sujetos control.

Se han observado niveles elevados de interleucina 6 (IL-6) en personas con depresión, lo que pone de relieve su papel en la fisiopatología de este trastorno. La investigación ha demostrado que la IL-6, como citocina proinflamatoria, puede contribuir a la gravedad de los síntomas depresivos y puede interferir con los procesos de neuroplasticidad, así como presentar una interacción con los sistemas de neurotransmisión, subrayando la compleja interrelación entre la inflamación y la depresión (Miller & Raison, 2016).

Asimismo, la relación entre la interleucina IL-6 y la presencia de sintomatología depresiva en individuos con LES-NP ha generado gran interés en el ámbito científico, principalmente debido a la compleja interacción de los mecanismos subyacentes entre la presencia de procesos inflamatorios y la patología afectiva. Investigaciones recientes en el campo han indicado la posible existencia de un incremento de los niveles de IL-6 en pacientes con LES, lo que refleja

la inflamación autoinmune subyacente (Dammati et al., 2023; Nepal & Gazeley, 2023; Schwartz et al., 2019). Estos niveles elevados de IL-6 pueden no sólo contribuir a los síntomas relacionados con el LES, sino también a un mayor riesgo de depresión, ya que la IL-6 se ha implicado en la sintomatología depresiva (Miller & Raison, 2016).

Entre aquellas variables que se asocian a la IL-6, encontramos una correlación positiva con varios parámetros clínicos, como son los niveles de PCR y de la MADRS. La elevación de los niveles de IL-6 y PCR, marcadores de inflamación, se ha asociado en algunos estudios a una mayor gravedad de los síntomas depresivos evaluados mediante la escala MADRS (Haapakoski, Mathieu, Ebmeier, Alenius, Kivimäki, 2015; Valkanova, Ebmeier, Allan, 2013). Esto sugiere una posible relación entre la inflamación sistémica, indicada por los niveles de IL-6 y PCR, y la manifestación de síntomas depresivos.

### **3.2.2 Interferón gamma (IFN- $\gamma$ )**

Respecto al IFN- $\gamma$ , a pesar de no alcanzar la significación estadística, observamos que el grupo de pacientes LES-TDM presenta un ligero incremento en los valores de dicha proteína.

El IFN- $\gamma$  es una citocina fundamental en la respuesta inmunológica y el proceso inflamatorio. Aunque se ha establecido claramente el papel crítico de la sobreactivación del interferón de tipo I, específicamente el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) en la patogénesis del LES, el papel que juega el interferón de tipo II o IFN- $\gamma$  aún se desconoce.

En términos generales, en pacientes con LES sin presencia de patología neuropsiquiátrica se han observado niveles elevados de IFN- $\gamma$ , lo que indica un papel relevante de dicha proteína en la patogénesis de la enfermedad. El incremento del IFN- $\gamma$  se ha

## Discusión

relacionado con la inflamación sistémica, una mayor producción de autoanticuerpos y un incremento del daño tisular en diversos órganos (Bengtsson et al., 2000). Sin embargo, no todos los pacientes con LES presentan niveles elevados de IFN- $\gamma$ , y existe una heterogeneidad significativa en los perfiles de citocinas entre los individuos con LES.

Con relación a pacientes con LES-NP, diversos estudios han sugerido que los niveles elevados de IFN- $\gamma$  pueden estar asociados a manifestaciones neuropsiquiátricas, como la disfunción cognitiva, los trastornos del estado de ánimo y las psicosis (Arinuma, Yanagida, Hirohata, 2008; Hsieh et al., 2018). Los mecanismos exactos por los que el IFN- $\gamma$  contribuye a los síntomas neuropsiquiátricos del LES no se conocen del todo, pero pueden estar relacionados con sus efectos proinflamatorios y su impacto en la neuroinflamación sistémica.

Así como se ha establecido el papel crucial que desempeña una activación excesiva de interferón de tipo I, concretamente el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) en la etiopatogenia del LES, el papel que desempeña el interferón de tipo II o IFN- $\gamma$  aún queda lejos de estar esclarecido. Sin embargo, cabe señalar su posible papel mediador en la presentación de sintomatología psiquiátrica en pacientes con LES.

### **3.2.3 Interleucina 10 (IL-10)**

En relación con la presencia de citocinas antiinflamatorias, nuestros resultados señalan un incremento de dicha citocina en pacientes con LES con y sin presencia de patología depresiva, lo que parece indicar que dicha elevación es representativa de la patología autoinmune.

Por lo general, la IL-10 se considera una citocina antiinflamatoria ejerciendo un papel regulador fundamental ante las respuestas inmunitarias, con el fin de contrarrestar la inflamación. En el contexto

del LES, sin embargo, el papel de la IL-10 resulta de mayor complejidad. Algunos estudios han descrito un aumento de los niveles de IL-10 en el suero o plasma de pacientes con LES (Llorente et al., 1995; Winikajtis-Burzyńska, Brzosko, & Przepiera-Będzak, 2023; Zhou et al., 2018). Esta elevación puede ser una respuesta compensatoria a la presencia de inflamación excesiva y activación inmunitaria observadas en la propia patología.

Asimismo, los niveles elevados de IL-10 en el LES, se han asociado a características clínicas específicas, como la afectación cutánea y articular (Zhou et al., 2018). La presencia de niveles elevados de IL-10 puede influir en la actividad de la enfermedad y en el desarrollo de diversas manifestaciones orgánicas. La IL-10 puede tener efectos inmunorreguladores, amortiguando la respuesta inmunitaria y evitando una inflamación excesiva. En el LES, puede representar un mecanismo regulador que intenta contrarrestar las citocinas proinflamatorias implicadas en la enfermedad.

### **3.3 Marcadores de inflamación de fase aguda:**

#### **3.3.1 Proteína C reactiva (PCR)**

Respecto al análisis de los marcadores reactivos inflamatorios de fase aguda, observamos un incremento de la PCR para los grupos de pacientes LES-TDM y TDM en comparación con el resto de los grupos de pacientes. Nuestros resultados parecen indicar que la PCR sirve como medida de marcador de inflamación en pacientes deprimidos, viéndose incrementada en nuestra muestra tanto en pacientes con LES-TDM como en TDM.

## Discusión

El LES se caracteriza por la presencia de una inflamación crónica de bajo grado, la cual desempeña un papel importante en la patogénesis de la enfermedad (Lisnevskaja, Murphy & Isenberg, 2014). Esta inflamación persistente se asocia a un sistema inmunitario desregulado que produce autoanticuerpos dirigidos contra los tejidos y órganos del propio cuerpo (Lisnevskaja, Murphy & Isenberg, 2014). En este sentido, la inflamación crónica puede afectar a múltiples sistemas y provocar diversas manifestaciones clínicas, como dolor articular, erupciones cutáneas y fatiga, incluso en ausencia de brotes manifiestos de la enfermedad (Kaul et al., 2016).

La asociación entre el LES y el marcador de PCR implica un entramado de complejas interacciones entre la inflamación y otras características clínicas de la enfermedad, como la actividad sistémica de la enfermedad (Zhou et al., 2018). En este sentido, el LES se caracteriza por la inflamación crónica y la actividad autoinmunitaria, que pueden dar lugar a niveles elevados de marcadores inflamatorios, incluida la PCR (Zhou et al., 2018). Adicionalmente, la presencia de depresión también se asocia a niveles elevados de marcadores inflamatorios, incluida la PCR, y la inflamación crónica puede contribuir al desarrollo y la gravedad de los síntomas depresivos (Dowlati et al., 2010). En consecuencia, en pacientes con lupus y presencia de sintomatología depresiva, puede haber una superposición de niveles aumentados de PCR, lo que refleja la carga inflamatoria general (Karlsson et al., 2022; Shang et al., 2014).

Sin embargo, resulta difícil determinar cuál es la causa específica de la elevación de la PCR debido a la existencia de diferentes factores mediadores.

Se han observado discrepancias en relación con ciertos factores clínicos del LES, como la presencia de actividad sistémica y niveles elevados de PCR (Dima, Opris, Jurcut, Baicus, 2016; Rezaieyazdi et

al., 2011). En este contexto, los resultados de nuestro estudio contradicen la hipótesis de una relación entre la presencia de actividad sistémica y niveles más altos de PCR ( $p=0.976$ ). Del mismo modo, los tratamientos farmacológicos prescritos para el tratamiento de la patología, como el uso de los corticosteroides, también pueden aumentar los niveles de PCR (Fanouriakis et al., 2019, Kaul et al., 2016).

Otros factores como el estilo de vida, la obesidad, el tabaquismo y la inactividad física, están vinculados a niveles elevados de PCR, pudiendo contribuir tanto a la patología autoinmune como a la sintomatología depresiva (Dowlati et al., 2014). Además, la presencia de comorbilidades, incluidas las infecciones, pueden elevar los niveles de PCR y pueden coincidir con ambas afecciones. Finalmente, factores psicosociales como el estrés, han sido descritos por influir en los niveles de citocinas, influyendo en los procesos inflamatorios y en los niveles de PCR (Miller & Raison, 2016).

### **3.3.2 Marcadores de inflamación asociados a las ratios hematológicas**

Del mismo modo, se detectaron alteraciones en las ratios de células sanguíneas blancas del sistema inmunitario, con niveles más elevados de estas ratios en la población de pacientes con LES.

En los últimos años ha crecido el interés por la utilidad de los marcadores inflamatorios para el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades. Entre estos marcadores, la proteína C reactiva (PCR) ha sido tradicionalmente un indicador representativo de la inflamación sistémica (Karlsson et al., 2022). Sin embargo, en la última década, la

## Discusión

investigación ha puesto de relieve el potencial de otros marcadores que aportan información valiosa sobre la diferenciación y el pronóstico de las enfermedades.

En concreto, el cociente neutrófilo-linfocito (NLR), el cociente monocito-linfocito (MLR) y el cociente plaqueta-linfocito (PLR) han ganado reconocimiento como índices útiles para evaluar el estado inflamatorio en diversas afecciones biomédicas (Zahorec, 2001). Estos índices han sido descritos como marcadores de fácil acceso en la práctica rutinaria, que permiten observar la interacción dinámica entre las células inmunitarias y la inflamación, ofreciendo una perspectiva más amplia de la respuesta del organismo ante diversas enfermedades (Zahorec, 2001).

Estudios recientes en patología autoinmune han señalado la presencia de niveles más elevados de dichas ratios inflamatorias. Entre los principales hallazgos, destaca que los índices NLR y el MLR, están elevados en pacientes con LES activo en comparación con aquellos en remisión, lo que sugiere que estos marcadores pueden reflejar la actividad de la enfermedad (Aksoy, Durdu, Gokmen, 2019; Soliman, Sherif, Ghanima, & EL-Badawy, 2020). Asimismo, algunos estudios han asociado mayores niveles de MLR con la presencia de patología depresiva, lo que indica la compleja interrelación de dichos procesos inflamatorios ante la presencia de patología psiquiátrica (Hwang, Kim, & Chung 2017).

### **3.4 Marcadores de lesión glial y astrocítica en el SNC: el papel de la proteína S100B y la enolasa neuronal específica (NSE)**

#### **3.4.1 Proteína S100B**

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, la actividad microglial se encuentra incrementada tanto en el grupo de pacientes con LES-TDM como en el de pacientes con TDM. En este sentido, y según los resultados obtenidos, los niveles de plasma de la proteína S100B se encuentran incrementados en patología neuropsiquiátrica, lo que apunta a una afectación del SNC.

Estos resultados van en consonancia con los resultados obtenidos en la literatura por Portela y colaboradores (2002), donde niveles más elevados de dicha proteína son asociados a lupus neuropsiquiátrico y presencia de patología depresiva asociada.

La S100B es una proteína que se encuentra principalmente en los astrocitos del cerebro y suele utilizarse como biomarcador de daño en el SNC y presencia de neuroinflamación. Aunque principalmente su estudio se ha centrado en diferentes trastornos neurológicos, su relación con el LES y la depresión en el contexto del lupus es un área de investigación emergente, por el papel potencial de S100B en las patologías autoinmunes, especialmente en relación con las manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad.

Aunque los mecanismos que subyacen a la depresión en el lupus son complejos y multifactoriales, la presencia de inflamación crónica, medida a través de biomarcadores como el S100B, parece jugar un

## Discusión

papel en el desarrollo de sintomatología depresiva. En este contexto, estudios previos han indicado que las citocinas proinflamatorias y los procesos neuroinflamatorios asociados a niveles elevados de S100B, se encuentran relacionados con la coexistencia de trastornos del estado de ánimo, incluida la depresión (Arora et al., 2019; Rothermundt et al., 2001).

Entre los principales hallazgos encontrados, algunos autores han explorado el uso de la S100B como biomarcador de la afectación neuropsiquiátrica en el LES. En este sentido, se han descrito niveles elevados de S100B en líquido cefalorraquídeo y suero en pacientes con LES-NP, lo que sugiere una posible relación entre S100B y la inflamación del SNC en patología psiquiátrica (Arora et al., 2019; Fragoso-Loyo, Atisha-Fregoso, Núñez-Alvarez, & Llorente, 2017; Magro-Checa, Zirkzee, & Huizinga, 2015).

### **3.4.2 Enolasa neuronal específica (NSE)**

La Enolasa Neuronal Específica (NSE) es una enzima glucolítica neuronal que se ha investigado como posible biomarcador del LES-NP. Nuestros resultados indican que tanto los pacientes con LES y los pacientes con TDM presentan niveles disminuidos de NSE en comparación con el grupo control.

Investigaciones previas han señalado que los niveles séricos de NSE tienden a aumentar después de lesiones cerebrales agudas, como ictus isquémicos, hemorragias intracraneales y episodios de epilepsia. Esto resulta en una rápida liberación de NSE en las neuronas dañadas hacia el líquido cefalorraquídeo y la sangre periférica (Haque et al.,

2018; Isgro et al, 2015). Sin embargo, en estadios más crónicos de trastornos que afectan al SNC, como la demencia multiinfarto o vascular, la esclerosis múltiple y la depresión, los niveles de NSE disminuyen (Hawro et al., 2015).

En este contexto, la disminución de los niveles de NSE en el grupo de pacientes con LES puede sugerir la presencia de estadios más crónicos de la enfermedad, lo cual se ve respaldado por una duración promedio de la enfermedad de 10 años.

De forma adicional, y como medidas de daño glial y astrocítico del SNC, algunos autores han propuesto la combinación de la proteína S100B junto con la enzima NSE, como marcadores de daño del SNC en pacientes con LES (Chen et al., 2022).

Respecto a los pacientes con TDM, diversos estudios han señalado una disminución de los niveles de NSE tanto en pacientes drüg-naive con depresión (Wiener et al., 2013), como en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, lo que indicaría la presencia de afectación del SNC y en los procesos de maduración neuronal (Andreou et al., 2023)

Adicionalmente, aunque no se observa una diferencia estadísticamente significativa, sí se observa una ligera disminución en los niveles del grupo LES-TDM en comparación con el grupo control. Estos resultados pueden deberse al número limitado de pacientes en el grupo LES-TDM, lo que conlleva una mayor variabilidad en las concentraciones de NSE medidas.



## Conclusiones

1. La prevalencia de TDM en pacientes con LES en nuestro estudio es menor de lo que se ha venido reportando en la literatura. Entre las posibles explicaciones, cabe destacar que el uso de pruebas clínicas no estandarizadas para evaluar la sintomatología psiquiátrica en población LES por parte de internistas o reumatólogos, debe considerarse como una herramienta orientativa y de apoyo y no como un diagnóstico clínico definitivo. En su lugar, resulta necesaria la intervención de especialistas en salud mental para la elaboración de un diagnóstico apropiado, y el establecimiento de un tratamiento y atención específicos en estas patologías.
  
2. Los pacientes con LES y TDM presentan en nuestro trabajo un rendimiento cognitivo normal-bajo en comparación con los pacientes con LES y controles. Se observan dificultades leves en dominios como la memoria a largo plazo, la velocidad de procesamiento de la información y la velocidad motora. Cabe destacar el impacto de ciertas variables clínicas, como la presencia de fatiga, alteraciones del sueño y sintomatología ansioso-depresiva, en el rendimiento funcional global de los pacientes con LES-TDM.
  
3. Los pacientes con LES, según nuestra experiencia, presentan una disminución en la calidad de vida y el rendimiento funcional en comparación con el grupo control. En el caso de los pacientes con LES-TDM, estas diferencias son aún más pronunciadas, lo que sugiere una afectación significativa en su calidad de vida y en su salud percibida.

## Discusión

4. Los pacientes con LES-TDM presentan un perfil diferencial de marcadores de lesión glial y astrocítica en plasma, con niveles más elevados de proteína S100b en comparación con LES y controles. Sin embargo, estas diferencias no se detectan en el caso de la NSE, donde únicamente los pacientes con LES sin comorbilidad depresiva y el grupo de TDM muestran niveles disminuidos de esta enzima, lo que puede indicar la presencia de otros factores mediadores, como los estadios más crónicos de la enfermedad.
5. Respecto a la evaluación de parámetros inflamatorios y metabólicos, los pacientes con LES-TDM presentan un perfil similar de afectación de dichos parámetros en los pacientes con depresión, con un incremento de los niveles de colesterol LDL y de la PCR, y un descenso de los niveles del colesterol HDL, característicos del estado depresivo.
6. La presencia de fenómenos inflamatorios en el LES contribuye a la aparición de lesiones nerviosas, especialmente a nivel de SNC, características del TDM. Estas lesiones se objetivan periféricamente en plasma a través del aumento de la proteína sérica S100B y la disminución de la NSE.





# Bibliografía



Ainiala, H., Loukkola, J., Peltola, J., Korpela, M., & Hietaharju, A. (2001). The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, *57*(3), 496-500. doi:10.1212/WNL.57.3.496

Albert, P.R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *40*(4), 219-221. doi:10.1503/jpn.150205

Andreou, D., Steen, N. E., Jørgensen, K. N., Smelror, R. E., Wedervang-Resell, K., Nerland, S., . . . Agartz, I. (2023). Lower circulating neuron-specific enolase concentrations in adults and adolescents with severe mental illness. *Psychological Medicine*, *53*(4), 1479-1488. doi:10.1017/S0033291721003056

The american college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. (1999). *Arthritis and Rheumatism*, *42*(4), 599-608. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (Fifth edition ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Arbuckle, M. R., McClain, M. T., Rubertone, M. V., Scofield, R. H., Dennis, G. J., James, J. A., & Harley, J. B. (2003). Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, *349*(16), 1526-1533. doi:10.1056/NEJMoa021933

Aringer, M., Dörner, T., Leuchten, N., & Johnson, S. R. (2016). Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus*, *25*(8), 805-811. doi:10.1177/0961203316644338

Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., . . . Johnson, S. R. (2019). 2019 european league against rheumatism/american college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *71*(9), 1400-1412. doi:10.1002/art.40930

## Bibliográfia

Aringer, M., Leuchten, N., & Johnson, S. R. (2020). New criteria for lupus. *Current Rheumatology Reports*, 22(6), 18. doi:10.1007/s11926-020-00896-6

Arinuma, Y., Yanagida, T., Hirohata, S. (2008). Association of cerebrospinal fluid cytokine levels with neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 58(3), 799-807.

Arora, P., Sagar, R., Mehta, M., Pallavi, P., Sharma, S., & Mukhopadhyay, A. (2019). Serum S100B levels in patients with depression. *Indian Journal of Psychiatry*, 61(1), 70-76. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_391\_16

Barber, M. R. W., Falasinnu, T., Ramsey-Goldman, R., & Clarke, A. E. (2023). The global epidemiology of SLE: Narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology (Oxford, England)*, 62(Suppl 1), i4-i9. doi:10.1093/rheumatology/keac610

Benedict, R. H. B., Shucard, J. L., Zivadinov, R., & Shucard, D. W. (2008). Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: A comparison with multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*, 18(2), 149-166. doi:10.1007/s11065-008-9061-2

Bengtsson, A. A., Sturfelt, G., Truedsson, L., Blomberg, J., Alm, G., Vallin, H., ... & Sjöholm, A. G. (2000). Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus*, 9(9), 664-671.

Bengtsson, A. A., & Rönnblom, L. (2017). Systemic lupus erythematosus: Still a challenge for physicians. *Journal of Internal Medicine*, 281(1), 52-64. doi:10.1111/joim.12529

Bentham, J., Morris, D. L., Cunninghame Graham, D. S., Pinder, C. L., Tomblason, P., Behrens, T. W., . . . Vyse, T. J. (2015). Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Genetics*, 47(12), 1457-1464. doi:10.1038/ng.3434.

Bertsias, G. K., Ioannidis, J. P. A., Aringer, M., Bollen, E., Bombardieri, S., Bruce, I. N., . . . Boumpas, D. T. (2010). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(12), 2074-2082. doi:10.1136/ard.2010.130476

Bertsias, G. K., Pamfil, C., Fanouriakis, A., & Boumpas, D. T. (2013). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: Has the time come? *Nature Reviews. Rheumatology*, 9(11), 687-694. doi:10.1038/nrrheum.2013.103

Boogert, N. J., Madden, J. R., Morand-Ferron, J., & Thornton, A. (2018). Measuring and understanding individual differences in cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 373(1756), 20170280. doi:10.1098/rstb.2017.0280

Borchers, A. T., Naguwa, S. M., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. E. (2010). The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A277-A287. doi:10.1016/j.autrev.2009.12.008

Bornstein, R. A., Baker, G. B., & Douglass, A. B. (1991). Depression and memory in major depressive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(1), 78-80. doi:10.1176/jnp.3.1.78

Borowoy, A. M., Pope, J. E., Silverman, E., Fortin, P. R., Pineau, C., Smith, C. D., . . . Peschken, C. (2012). Neuropsychiatric lupus: The prevalence and autoantibody associations depend on the definition: Results from the 1000 faces of lupus cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 42(2), 179-185. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.03.011

Bortoluzzi, A., Scirè, C. A., Bombardieri, S., Caniatti, L., Conti, F., De Vita, S., . . . Govoni, M. (2015). Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 54(5), 891-898. doi:10.1093/rheumatology/keu384

## Bibliografía

Boumpas, D. T., & Bertsias, G. K. (2010). Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nature Reviews. Rheumatology*, 6(6), 358-367. doi:10.1038/nrrheum.2010.62

Brey, R. L., Holliday, S. L., Rhine, C. B., Padilla, P., Mcglasson, D., Saklad, A. R., . . . Gronseth, G. (2002). Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology*, 58(8), 1214-1220. doi:10.1212/WNL.58.8.1214

Calderón, J., Flores, P., Babul, M., Aguirre, J., Slachevsky, A., Padilla, O., . . . Massardo, L. (2014). Systemic lupus erythematosus impairs memory cognitive tests not affected by depression. *Lupus*, 23(10), 1042-1053. Doi :10.1177/0961203314536247

Carrión-Barberà, I., Salman-Monte, T. C., Vílchez-Oya, F., & Monfort, J. (2021). Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmunity Reviews*, 20(4), 102780. doi:10.1016/j.autrev.2021.102780

Carter, E. E., Barr, S. G., & Clarke, A. E. (2016). The global burden of SLE: Prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nature Reviews. Rheumatology*, 12(10), 605-620. doi:10.1038/nrrheum.2016.137

Castelino, M., Abbott, J., McElhone, K., & Teh, L. (2013). Comparison of the psychometric properties of health-related quality of life measures used in adults with systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Rheumatology (Oxford, England)*, 52(4), 684-696. doi:10.1093/rheumatology/kes370

Cerovec, M., Anić, B., Padjen, I., & Čikeš, N. (2012). Prevalence of the american college of rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croatian medical journal*, 53(2), 149–154. <https://doi.org/10.3325/cmj.2012.53.149>

Cervera, R., Rúa-Figueroa, I., Gil-Aguado, A., Sabio, J. M., Pallarés, L., Hernández-Pastor, L. J., & Iglesias, M. (2013). Direct cost of management

and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: The LUCIE study. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 213(3), 127-137. doi:10.1016/j.rce.2012.11.018

Chen, J., Yan cheng, Zhang, X., Wang, F., & Chuai, X. (2022). Clinical value of serum neuron-specific enolase combined with serum S100B protein in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2022, 9390991-8. doi:10.1155/2022/9390991

Choi, J., Kim, S. T., & Craft, J. (2012). The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update. *Current Opinion in Immunology*, 24(6), 651-657. doi:10.1016/j.coi.2012.10.004

Coluccia, D., Wolf, O. T., Kollias, S., Roozendaal, B., Forster, A., & de Quervain, D. J. F. (2008). Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: Acute versus chronic effects. doi:10.5167/uzh-6765

Cortés Verdú, R., Pego-Reigosa, J. M., Seoane-Mato, D., Morcillo Valle, M., Palma Sánchez, D., Moreno Martínez, M. J., . . . Bustabad, S. (2020). Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: Higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(9), 2556-2562. doi:10.1093/rheumatology/kez668

Crispín, J. C., & Tsokos, G. C. (2009). Human TCR-alpha beta+ CD4- CD8- T cells can derive from CD8+ T cells and display an inflammatory effector phenotype. *The Journal of Immunology (1950)*, 183(7), 4675-4681. doi:10.4049/jimmunol.0901533

Crow, M. K. (2023). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(8), 999-1014. doi:10.1136/ard-2022-223741

Damiati, L. A., Denetiu, I., Bahlas, S., Damiati, S., & Pushparaj, P. N. (2023). Immunoprofiling of cytokines, chemokines, and growth factors in female patients with systemic lupus erythematosus- a pilot study. *BMC Immunology*, 24(1), 13. doi:10.1186/s12865-023-00551-6

## Bibliografía

Deary, I. J., Penke, L., Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(3), 201-211. doi:10.1038/nrn2793

Denburg, S. D., Carbotte, R. M., & Denburg, J. A. (1987). Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: A neuropsychological study of individual and group deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(4), 323-339. doi:10.1080/01688638708405054

Denburg, S. D., & Denburg, J. A. (2003). Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 12(12), 883-890. Doi :10.1191/0961203303lu497oa

Dima, A., Opris, D., Jurcut, C., & Baicus, C. (2016). *Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus?*. London, England: SAGE Publications. doi:10.1177/0961203316651742

Doherty, A. M. (2023). Screening for depressive illness in adult populations. *BJPsych Open*, 9(5), e162. doi:10.1192/bjo.2023.560

Doria, A., Rinaldi, S., Ermani, M., Salaffi, F., Iaccarino, L., Ghirardello, A., . . . Todesco, S. (2004). Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. role of clinical, immunological and psychological determinants. *British Journal of Rheumatology*, 43(12), 1580-1586. doi:10.1093/rheumatology/keh392

Doria, A., Amoura, Z., Cervera, R., Khamastha, M. A., Schneider, M., Richter, J., . . . Boucot, I. (2014). Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 154-160. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202443

Duarte-García, A., Hocaoglu, M., Valenzuela-Almada, M., Osei-Onomah, S., Dabit, J. Y., Sanchez-Rodriguez, A., . . . Crowson, C. S. (2022). Rising incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A population-

based study over four decades. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(9), 1260-1266. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222276

Efthimiou, P., & Blanco, M. (2009). Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Modern Rheumatology*, 19(5), 457-468. doi:10.3109/s10165-009-0198-5

Elera-Fitzcarrald, C., Fuentes, A., González, L. A., Burgos, P. I., Alarcón, G. S., & Ugarte-Gil, M. F. (2018). Factors affecting quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: Important considerations and potential interventions. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14(11), 915-931. doi:10.1080/1744666X.2018.1529566

Elwenspoek, M. M. C., Kuehn, A., Muller, C. P., & Turner, J. D. (2017). The effects of early life adversity on the immune system. *Psychoneuroendocrinology*, 82, 140-154. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.012

Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., . . . Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(6), 736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089

Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., & Boumpas, D. T. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(1), 14-25. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218272

Fors Nieves, C. E., & Izmirly, P. M. (2016). Mortality in systemic lupus erythematosus: An updated review. *Current Rheumatology Reports*, 18(4), 21. doi:10.1007/s11926-016-0571-2

Fortin, P. R., Abrahamowicz, M., Neville, C., du Berger, R., Fraenkel, L., Clarke, A. E., & Danoff, D. (1998). Impact of disease activity and cumulative

## Bibliografía

damage on the health of lupus patients. *Lupus*, 7(2), 101-107.  
doi:10.1191/096120398678919813

Global Health Data Exchange (GHDx). Discover the World's Health Data. 2017. Prevalence of depression. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Mackinnon, A., Slonim, D., Glanz, B., Carlen, P., . . . Darby, P. (2000). Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 27(10), 2367-2371.

González, L. A., Ugarte-Gil, M. F., Pons-Estel, G. J., & Alarcón, G. S. (2023). The rise and rise of lupus. *Lupus*, 32(6), 713-726.  
doi:10.1177/09612033231169896

Gwinnutt, J. M., Toyoda, T., Barraclough, M., Verstappen, S. M. M., Hornberger, M., & MacGregor, A. (2023). Cognitive impairment in the immune-mediated inflammatory diseases compared with age-matched controls: Systematic review and meta-regression. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 58, 152131. doi:10.1016/j.semarthrit.2022.152131

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206-215. doi:10.1016/j.bbi.2015.06.001

Hanly, J. G. (2014). Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature Reviews. Rheumatology*, 10(6), 338-347.  
doi:10.1038/nrrheum.2014.15

Hanly, J. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Diaz, J., Gordon, C., Bae, S., . . . Farewell, V. (2015). Mood disorders in systemic lupus erythematosus: Results from an international inception cohort study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(7), 1837-1847. doi:10.1002/art.39111

Hanly, J. G., Fisk, J. D., Mccurdy, G., Fougere, L., & Douglas, J. (2005). Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 32(8), 1459-1466.

Hanly, J. G., Kozora, E., Beyea, S. D., & Birnbaum, J. (2019). Review: Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Current status and future directions. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(1), 33-42. doi:10.1002/art.40591

Hanly, J. G., Urowitz, M. B., Su, L., Bae, S. C., Gordon, C., Wallace, D. J., Clarke, A., Bernatsky, S., Isenberg, D., Rahman, A., Alarcón, G. S., Gladman, D. D., Fortin, P. R., Sanchez-Guerrero, J., Romero-Diaz, J., Merrill, J. T., Ginzler, E., Bruce, I. N., Steinsson, K., Khamashta, M., ... Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (2010). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(3), 529–535. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.106351>

Hanly, J. G., Su, L., Omisade, A., Farewell, V. T., & Fisk, J. D. (2012). Screening for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 39(7), 1371-1377. doi:10.3899/jrheum.111504

Hawro, T., Bogucki, A., Krupińska-Kun, M., Maurer, M., & Woźniacka, A. (2015). Serum neuron specific enolase – a novel indicator for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 24(14), 1492-1497. doi:10.1177/0961203315593818

Hochberg, M. C. (1997). Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 40(9), 1725. doi:10.1002/art.1780

Hsieh, Y. T., Chang, C. C., Liao, H. T., Lee, M. S., Lin, Y. C., Chiu, Y. C., ... & Tsai, C. Y. (2018). Elevated interferon-gamma-induced protein 10 and its receptor CXCR3 impair cognitive function in systemic lupus erythematosus patients. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 673.400928

## Bibliografía

Illesley, J. E., Moffoot, A. P. R., & O'Carroll, R. E. (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 35(1), 1-9. doi:10.1016/0165-0327(95)00032-I

Jauch, E. C., Lindsell, C., Broderick, J., Fagan, S. C., Tilley, B. C., Levine, S. R., & NINDS rt-PA Stroke Study Group. (2006). Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: The national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study. *Stroke*, 37(10), 2508-2513. doi:10.1161/01.STR.0000242290.01174.9e

Jeltsch-David, H., & Muller, S. (2014). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and biomarkers. *Nature Reviews. Neurology*, 10(10), 579-596. doi:10.1038/nrneurol.2014.148

Jessar, R. A., Lamont-Havers, R. W., & Ragan, C. (1953). Natural history of lupus erythematosus disseminatus. *Annals of Internal Medicine*, 38(4), 717-731. doi:10.7326/0003-4819-38-4-717

Jokela, M., Hintsanen, M., Hakulinen, C., Batty, G. D., Nabi, H., Singh-Manoux, A., & Kivimäki, M. (2013). Association of personality with the development and persistence of obesity: A meta-analysis based on individual-participant data. *Obesity Reviews*, 14(4), 315-323. doi:10.1111/obr.12007

Jones, J. M., & Jørgensen, T. N. (2020). Androgen-mediated anti-inflammatory cellular processes as therapeutic targets in lupus. *Frontiers in Immunology*, 11, 1271. doi:10.3389/fimmu.2020.01271

Kabani, N., & Ginzler, E. M. (2019). Is ethnicity linked to the severity of SLE manifestations? *Nature Reviews. Rheumatology*, 15(9), 515-516. doi:10.1038/s41584-019-0271-1

Kalim, H., Pratama, M. Z., Mahardini, E., Winoto, E. S., Krisna, P. A., & Handono, K. (2020). Accelerated immune aging was correlated with lupus-associated brain fog in reproductive-age systemic lupus erythematosus

patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 23(5), 620-626. doi:10.1111/1756-185X.13816

Karassa, F. B., Afeltra, A., Ambrozic, A., Chang, D., De Keyser, F., Doria, A., . . . Ioannidis, J. P. A. (2006). Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 54(1), 312-324. doi:10.1002/art.21539

Karol, D. E., Criscione-Schreiber, L. G., Lin, M., & Clowse, M. E. B. (2013). Depressive symptoms and associated factors in systemic lupus erythematosus. *Psychosomatics (Washington, D.C.)*, 54(5), 443-450. doi:10.1016/j.psych.2012.09.004

Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., Ruiz-Irastorza, G., . . . van Vollenhoven, R. F. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2(1), 16039. doi:10.1038/nrdp.2016.39

Kellahan, S. R., Huang, X., Lew, D., Xian, H., Eisen, S., & Kim, A. H. J. (2023). Depressed symptomatology in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care & Research (2010)*, 75(4), 749-757. doi:10.1002/acr.24833

Kello, N., Anderson, E., & Diamond, B. (2019). Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: A case for initiating trials. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(9), 1413-1425. doi:10.1002/art.40933

Kim, J., Kim, H., Suh, C., & Jung, J. (2022). Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Medicine*, 9, 906475. doi:10.3389/fmed.2022.906475

Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zandman-Goddard, G., Chapman, J., & Shoenfeld, Y. (2015). Neuropsychiatric lupus: A mosaic of clinical presentations. *BMC Medicine*, 13(1), 43. doi:10.1186/s12916-015-0269-8

## Bibliografía

Kozora, E., Filley, C., Zhang, L., Brown, M., Miller, D., Arciniegas, D., . . . West, S. (2012). Immune function and brain abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*, *21*(4), 402-411. doi:10.1177/0961203311429116

Kozora, E., Arciniegas, D. B., Zhang, L., & West, S. (2007). Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Research & Therapy*, *9*(3), R48. doi:10.1186/ar2203

Kozora, E., Ellison, M. C., & West, S. (2004). Reliability and validity of the proposed american college of rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, *51*(5), 810-818. doi:10.1002/art.20692

Kozora, E., Ellison, M. C., & West, S. (2006). Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE) : Relationship to the american college of rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Care and Research*, *55*(4), 628-635.

Kronzer, V. L., Bridges, S. L., & Davis, J. M. (2021). Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. *Evolutionary Applications*, *14*(3), 629-633. doi:10.1111/eva.13167

Lee, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D., & Song, G. G. (2016). Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus*, *25*(7), 727-734. doi:10.1177/0961203315627202

Lehto, S. M., Hintikka, J., Niskanen, L., Tolmunen, T., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K., & Viinamäki, H. (2008). Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *32*(6), 1557-1561. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.05.021

Lisnevskaja, L., Murphy, G., & Isenberg, D. (2014). Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, *384*(9957), 1878-1888

Lord, J. M., Midwinter, M., Chen, Y., Bellini, A., Brohi, K., Kovacs, E., . . . Lilford, R. (2014). The systemic immune response to trauma : An overview of pathophysiology and treatment. *The Lancet*, *384*(9952), 1455-1465. doi:10.1016/S0140-6736(14)60687-5

Loukkola, J., Laine, M., Ainiola, H., Peltola, J., Metsänoja, R., Auvinen, A., & Hietaharju, A. (2003). Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A population-based neuropsychological study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(1), 145-151. doi:10.1076/jcen.25.1.145.13621

Lynall, M. (2018). Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus*, *27*(1\_suppl), 18-20. doi:10.1177/0961203318801672

Mackay, M. (2015). Lupus brain fog: A biologic perspective on cognitive impairment, depression, and fatigue in systemic lupus erythematosus. *Immunologic Research*, *63*(1-3), 26-37. doi:10.1007/s12026-015-8716-3

Mak, A., Cheung, M. W., Chiew, H. J., Liu, Y., & Ho, R. C. (2012). Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: Meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *41*(6), 830-839. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.11.002

Marazziti, D., Rutigliano, G., Baroni, S., Landi, P., & Dell'Osso, L. (2014). Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectrums*, *19*(4), 293-304. doi:10.1017/S1092852913000667

Marijnissen, R. M., Smits, J. E. M. P., Schoevers, R. A., van den Brink, R. H. S., Holewijn, S., Franke, B., . . . Oude Voshaar, R. C. (2013). Association between metabolic syndrome and depressive symptom profiles—Sex-specific? *Journal of Affective Disorders*, *151*(3), 1138-1142. doi:10.1016/j.jad.2013.07.029

## Bibliográfia

McIntyre, R. S., Woldeyohannes, H. O., Soczynska, J. K., Maruschak, N. A., Wium-Andersen, I. K., Vinberg, M., . . . Kennedy, S. H. (2016). Anhedonia and cognitive function in adults with MDD: Results from the international mood disorders collaborative project. *CNS Spectrums*, *21*(5), 362-366. doi:10.1017/S1092852915000747

Mclaurin, E. Y., Holliday, S. L., Williams, P., & Brey, R. L. (2005). Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*, *64*(2), 297-303. doi:10.1212/01.WNL.0000149640.78684.EA

Meacock, R., Dale, N., & Harrison, M. J. (2013). The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus. *Pharmacoeconomics*, *31*(1), 49-61. doi:10.1007/s40273-012-0007-4

Mikdashy, J. A. (2007). Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus*, *16*(6), 418-425. doi:10.1177/0961203307079044

Miyawaki, Y., Shimizu, S., Ogawa, Y., Sada, K., Katayama, Y., Asano, Y., . . . Fukuhara, S. (2021). Association of glucocorticoid doses and emotional health in lupus low disease activity state (LLDAS): A cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, *23*(1), 79. doi:10.1186/s13075-021-02466-2

Moghaddam, B., Marozoff, S., Li, L., Sayre, E. C., & Zubieta, J. A. A. (2021). All-cause and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: A population-based study. *Rheumatology (Oxford, England)*, *61*(1), 367-376. doi:10.1093/rheumatology/keab362

Mohan, C., & Putterman, C. (2015). Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nature Reviews. Nephrology*, *11*(6), 329-341. doi:10.1038/nrneph.2015.33

Monahan, R. C., Beart-van de Voorde, L. J. J., Steup-Beekman, G. M., Magro-Checa, C., Huizinga, T. W. J., Hoekman, J., & Kaptein, A. A. (2017). Neuropsychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: Impact on quality of life. *Lupus*, 26(12), 1252-1259. doi:10.1177/0961203317694262

Monastero, R., Bettini, P., Del Zotto, E., Cottini, E., Tincani, A., Balestrieri, G., . . . Padovani, A. (2001). Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Journal of the Neurological Sciences*, 184(1), 33-39. doi:10.1016/S0022-510X(00)00492-5

Mosca, M., Tani, C., Aringer, M., Bombardieri, S., Boumpas, D., Brey, R., . . . Carmona, L. (2010). European league against rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(7), 1269-1274. doi:10.1136/ard.2009.117200

Moustafa, A. T., Moazzami, M., Engel, L., Bangert, E., Hassanein, M., Marzouk, S., . . . Touma, Z. (2020). Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(1), 84-94. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.06.017

Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology*, 16(1), 22-34. doi:10.1038/nri.2015.5

Nepal, D., & Gazeley, D. (2023). Role of IL-6 and IL-6 targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, doi:10.1093/rheumatology/kead416

Nery, F. G., Borba, E. F., Viana, V. S. T., Hatch, J. P., Soares, J. C., Bonfá, E., & Neto, F. L. (2008). Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(3), 695-700. doi:10.1016/j.pnpbbp.2007.11.014

## Bibliografía

Nery, F. G., Borba, E. F., Hatch, J. P., Soares, J. C., Bonfá, E., & Neto, F. L. (2007). Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Comprehensive Psychiatry*, *48*(1), 14-19. doi:10.1016/j.comppsy.2006.04.002

Olesińska, M., & Saletra, A. (2018). Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*, *56*(1), 45-54. doi:10.5114/reum.2018.74750

Paran, D., Litinsky, I., Shapira-Lichter, I., Navon, S., Hendler, T., Caspi, D., & Vakil, E. (2009). Impaired memory and learning abilities in patients with systemic lupus erythematosus as measured by the rey auditory verbal learning test. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(6), 812-816. doi:10.1136/ard.2008.091538

Parks, C. G., Walitt, B. T., Pettinger, M., Chen, J., de Roos, A. J., Hunt, J., . . . Howard, B. V. (2011). Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the women's health initiative observational study. *Arthritis Care & Research* (2010), *63*(2), 184-194. doi:10.1002/acr.20335

Parodis, I., Girard-Guyonvarc'h, C., Arnaud, L., Distler, O., Domján, A., Van den Ende, C. H. M., . . . Boström, C. (2023). EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, , ard-224416. doi:10.1136/ard-2023-224416

Parodis, I., Gomez, A., Tsoi, A., Chow, J. W., Pezzella, D., Girard, C., . . . Boström, C. (2023). Systematic literature review informing the EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *RMD Open*, *9*(3), e003297. doi:10.1136/rmdopen-2023-003297

Peralta-Ramírez, M. I., Coín-Mejías, M. Á, Jiménez-Alonso, J., Ortego-Centeno, N., Callejas-Rubio, J. L., Caracuel-Romero, A., & Pérez-García, M.

(2006). Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus*, 15(12), 858-864. doi:10.1177/0961203306071404

Petri, M., Naqibuddin, M., Carson, K. A., Sampedro, M., Wallace, D. J., Weisman, M. H., . . . Brey, R. L. (2008). Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. *Journal of Rheumatology*, 35(9), 1776-1781.

Petri, M., Naqibuddin, M., Carson, K. A., Wallace, D. J., Weisman, M. H., Holliday, S. L., . . . Brey, R. L. (2010). Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 37(10), 2032-2038. doi:10.3899/jrheum.091366

Petri, M., Orbai, A., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., . . . Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677-2686. doi:10.1002/art.34473

Philip, E. J., Lindner, H., & Lederman, L. (2009). Relationship of illness perceptions with depression among individuals diagnosed with lupus. *Depression and Anxiety*, 26(6), 575-582. doi:10.1002/da.20451

Pisetsky, D. S. (2020). Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102356. doi:10.1016/j.jaut.2019.102356

Pons-Estel, G. J., Ugarte-Gil, M. F., & Alarcón, G. S. (2017). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(8), 799-814. doi:10.1080/1744666X.2017.1327352

Postal, M., Lapa, A. T., Sinicato, N. A., de Oliveira Peliçari, K., Peres, F. A., Costallat, L. T. L., . . . Appenzeller, S. (2016). Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *Journal of Neuroinflammation*, 13(4), 5. doi:10.1186/s12974-015-0471-9

## Bibliografía

Raghunath, S., Glikmann-Johnston, Y., Golder, V., Kandane-Rathnayake, R., Morand, E. F., Stout, J. C., & Hoi, A. (2023). Clinical associations of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine*, *10*(1), e000835. doi:10.1136/lupus-2022-000835

Rayes, H. A., Tani, C., Kwan, A., Marzouk, S., Colosimo, K., Medina-Rosas, J., . . . Touma, Z. (2018). What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *48*(2), 240-255. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.02.007

Recio-Barbero, M., Segarra, R., Perez-Arbide, E., & Ruiz-Irastorza, G. (2023). Letter to the editor: Gwinnutt JM, Toyoda T, Barraclough M, Verstappen SMM, Hornberger M, MacGregor A. Cognitive impairment in the immune-mediated inflammatory diseases compared with age-matched controls: Systematic review and meta-regression. *Seminars in arthritis and rheumatism*, *62*, 152236. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152236>

Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford, England)*, *56*(11), 1945-1961. doi:10.1093/rheumatology/kex260

Rethorst, C. D., Bernstein, I., & Trivedi, M. H. (2014). Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: Analysis of the 2009-2010 national health and nutrition examination survey (NHANES). *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(12), e1428-e1432. doi:10.4088/jcp.14m09009

Rezaieyazdi, Z., Sahebari, M., Hatef, M., Abbasi, B., Rafatpanah, H., Afshari, J. T., & Esmaily, H. (2011). Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, *20*(14), 1494-1500. doi:10.1177/0961203311418706

Rhiannon, J. J. (2008). Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: Presentation, pathogenesis, and management. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *34*(3), 356-360. doi:10.1007/s12016-007-8052-z

Rönblom, L., & Leonard, D. (2019). Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Science & Medicine*, 6(1), e000270. doi:10.1136/lupus-2018-000270

Rozenendaal, B., de Quervain, D. J. -, & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature (London)*, 394(6695), 787-790. doi:10.1038/29542

Ruiz-Arruza, I., Lozano, J., Cabezas-Rodriguez, I., Medina, J., Ugarte, A., Erdozain, J., & Ruiz-Irastorza, G. (2018). Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening Long-Term disease control: An observational study. *Arthritis Care & Research (2010)*, 70(4), 582-591. doi:10.1002/acr.23322

Ruiz-Irastorza, G. (2019). Can we effectively treat lupus and reduce the side-effects of glucocorticoids? *The Lancet. Rheumatology*, 2(1), e3-e5. doi:10.1016/S2665-9913(19)30132-8

Rutherford, A. V., McDougale, S. D., & Joormann, J. (2023). "Don't [ruminate], be happy": A cognitive perspective linking depression and anhedonia. *Clinical Psychology Review*, 101, 102255. doi:10.1016/j.cpr.2023.102255

Sabbadini, M. G., Manfredi, A. A., Bozzolo, E., Ferrario, L., Rugarli, C., Scorza, R., . . . Passaleva, A. (1999). Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*, 8(1), 11-19. doi:10.1191/096120399678847344

Sáenz-Herrero, M., Recio-Barbero, M., López-Atanes, M., Santorcuato, A., Bacigalupe, A., & Segarra, R. (2023). Gender differences in the management of acute psychiatric episodes in the emergency department: a cross-sectional analysis of the 2017-2019 triennium. *Archives of women's mental health*, 10.1007/s00737-023-01360-x. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00737-023-01360-x>

## Bibliografía

Shang, J., Wittenberg, N. J., Swift, M. E., Bonner, M. J., Duffield, J. S., & Bonner, M. (2014). Depression and anxiety symptoms are associated with proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production during acute stress. *Psychosomatic Medicine*, 76(3), 193-199.

Schwartz, N., Stock, A. D., & Putterman, C. (2019). Neuropsychiatric lupus: New mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews. Rheumatology*, 15(3), 137-152. doi:10.1038/s41584-018-0156-8

Seet, D., Allameen, N. A., Tay, S. H., Cho, J., & Mak, A. (2021). Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Immunopathology, clinical manifestations, neuroimaging and management. *Rheumatology and Therapy*, 8(2), 651-679. doi:10.1007/s40744-021-00312-0

Singh, R. R., & Yen, E. Y. (2018). SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus*, 27(10), 1577-1581. doi:10.1177/0961203318786436

Singh, R. P., & Bischoff, D. S. (2021). Sex hormones and gender influence the expression of markers of regulatory T cells in SLE patients. *Frontiers in Immunology*, 12, 619268. doi:10.3389/fimmu.2021.619268

Smith, P. P., & Gordon, C. (2010). Systemic lupus erythematosus: Clinical presentations. *Autoimmunity Reviews*, 10(1), 43-45. doi:10.1016/j.autrev.2010

Smith, E. M. D., Lythgoe, H., Midgley, A., Beresford, M. W., & Hedrich, C. M. (2019). Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 209, 108274. doi:10.1016/j.clim.2019.108274 0.08.016

Squance, M. L., Reeves, G., Attia, J., Bridgman, H., & Guest, M. (2015). Self-reported lupus flare: Association with everyday home and personal product exposure. *Toxicology Reports*, 2(C), 880-888. doi:10.1016/j.toxrep.2015.05.010

Sutanto, B., Singh-Grewal, D., McNeil, H. P., O'Neill, S., Craig, J. C., Jones, J., & Tong, A. (2013). Experiences and perspectives of adults living with systemic lupus erythematosus: Thematic synthesis of qualitative studies. *Arthritis Care & Research* (2010), 65(11), 1752-1765. doi:10.1002/acr.22032

Swaak, A. J. G., Nieuwenhuis, E. J., & Smeenk, R. J. T. (1992). Changes in clinical features of patients with systemic lupus erythematosus followed prospectively over 2 decades. *Rheumatology International*, 12(2), 71-75. doi:10.1007/BF00300980

Sweet, J. J., Doninger, N. A., Zee, P. C., & Wagner, L. I. (2004). Factors influencing cognitive function, sleep, and quality of life in individuals with systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Clinical Neuropsychologist*, 18(1), 132-147. doi:10.1080/13854040490507244

Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., . . . Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 25(11), 1271-1277. doi:10.1002/art.1780251101

Tay, S. H., Celhar, T., & Fairhurst, A. (2020). Low-Density neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 72(10), 1587-1595. doi:10.1002/art.41395

Teruel, M., & Alarcón-Riquelme, M. E. (2016). The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *Journal of Autoimmunity*, 74(3), 161-175. doi:10.1016/j.jaut.2016.08.001

Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., & Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(3), 351-356. doi:10.1136/ard-2022-223035

## Bibliografía

Tsokos, G. C., Lo, M. S., Costa Reis, P., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews. Rheumatology*, 12(12), 716-730. doi:10.1038/nrrheum.2016.186

Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 736-744. doi:10.1016/j.jad.2013.06.004

van Exel, E., Jacobs, J., Korswagen, L. A., Voskuyl, A. E., Stek, M. L., Dekker, J., & Bultink, I. E. M. (2013). Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus*, 22(14), 1462-1469. doi:10.1177/0961203313508443

Vieta, E., Alonso, J., Pérez-Sola, V., Roca, M., Hernando, T., Sicras-Mainar, A., . . . Gabilondo, A. (2021). Epidemiology and costs of depressive disorder in spain: The EPICO study. *European Neuropsychopharmacology*, 50, 93-103. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.04.022

Vogel, A., Bhattacharya, S., Larsen, J., & Jacobsen, S. (2011). Do subjective cognitive complaints correlate with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A danish outpatient study. *Lupus*, 20(1), 35-43. doi:10.1177/0961203310382430

Walsh, S. J., & Rau, L. M. (2000). Autoimmune diseases: A leading cause of death among young and middle-aged women in the united states. *American Journal of Public Health* (1971), 90(9), 1463-1466. doi:10.2105/AJPH.90.9.1463

Wekking, E. M., Nossent, J. C., vanDam, A. P., & Swaak, A. J. J. G. (1991). Cognitive and emotional disturbances in systemic lupus erythematosus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 55(2-4), 126-131. doi:10.1159/000288419

Wiener, C. D., Jansen, K., Ghisleni, G., Kaster, M. P., de Mattos Souza, L. D., Lara, D. R., . . . Oses, J. P. (2013). Reduced serum levels of neuron

specific enolase (NSE) in drug-naïve subjects with major depression and bipolar disorder. *Neurochemical Research*, 38(7), 1394-1398. doi:10.1007/s11064-013-1036-x

Winikajtis-Burzyńska, A., Brzosko, M., & Przepiera-Będzak, H. (2023). Increased serum interleukin 10 levels are associated with increased disease activity and increased risk of anti-SS-A/ro antibody positivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*, 13(6), 974. doi:10.3390/biom13060974

Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., Nielsen, S. F., & Nordestgaard, B. G. (2013). Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 individuals. *Archives of General Psychiatry*, 70(2), 1-9. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.102

Woertgen, C., Rothoerl, R. D., Holzschuh, M., Metz, C., & Brawanski, A. (1997). Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochirurgica*, 139(12), 1161-1165. doi:10.1007/BF01410977

Yuen, K., Green, R., Bingham, K., Ruttan, L., Lee-Kim, V., Tartaglia, M. C., . . . Touma, Z. (2021). Metrics and definitions used in the assessment of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(4), 819-830. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.05.018

Yurkovich, M., Vostretsova, K., Chen, W., & Aviña-Zubieta, J. A. (2014). Overall and Cause-Specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A Meta-Analysis of observational studies. *Arthritis Care & Research (2010)*, 66(4), 608-616. doi:10.1002/acr.22173

Zabala, A., Salgueiro, M., Sáez-Atxukarro, O., Ballesteros, J., Ruiz-Irastorza, G., & Segarra, R. (2018). Cognitive impairment in patients with neuropsychiatric and non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the International*

## Bibliografía

*Neuropsychological Society*, 24(6), 629-639.  
doi:10.1017/S1355617718000073

Zhang, L., Fu, T., Yin, R., Zhang, Q., & Shen, B. (2017). Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 17(1), 70. doi:10.1186/s12888-017-1234-1

Zhou, H., Hu, B., Huang, N., Mo, X., Li, W., Zhang, B., . . . Liao, J. (2018). Aberrant T cell subsets and cytokines expression profile in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 37(9), 2405-2413. doi:10.1007/s10067-018-4124-0

Zucchi, D., Elefante, E., Calabresi, E., Signorini, V., Bortoluzzi, A., & Tani, C. (2019). One year in review 2019: Systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(5), 715–722.

# **Anexos**



## Anexo 1. Informe favorable CEIC



Euskadiko Medikamendu-  
gaineko Ikerkuntza Batzorde Etikoa  
Comité de Ética de la Investigación  
con medicamentos de Euskadi



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO  
OSASUN SAHIA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS  
DE EUSKADI (CEIm-E)**

Nagore García Goitiandia  
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

**CERTIFICA**

Que este Comité de acuerdo a la ley 14/2007 de Investigación Biomédica, principios éticos de la declaración de Helsinki, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica y resto de principios éticos y legislación aplicables, en su reunión del día 22/07/2020 y recogido en Acta 17/2020, ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice la modificación al Protocolo, hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado en el estudio:

**Título: Biomarcadores de neuroINflamación, sintomatología DEpresiva y disfunción COgnitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico - Proyecto indecoLES**

**Código Promotor:** Código Interno: PI2017029

Versión Protocolo evaluada: Versión 3.3., 20 de Julio de 2020

Versión Hoja Información al Paciente evaluada: GRUPO CONTROL / Versión 3.3., 20 de Julio de 2020  
GRUPO LES / Versión 3.3., 20 de Julio de 2020  
GRUPO LES-TDM / Versión 3.3., 20 de Julio de 2020  
GRUPO TDM / Versión 3.3., 20 de Julio de 2020

Y que este Comité ha decidido emitir INFORME FAVORABLE A LA REALIZACIÓN DE DICHA ENMIENDA.

Lo que firmo en Vitoria, a 03 de agosto de 2020

|   |   |
|---|---|
| <p><b>NAGORE<br/>GARCÍA<br/>GOITIANDIA</b> -<br/><b>45667207V</b></p> <p>Nagore García Goitiandia<br/>Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)</p> | <p>Firmado digitalmente<br/>por NAGORE GARCIA<br/>GOITIANDIA -<br/>45667207V<br/>Fecha: 2020.08.03<br/>12:28:56 +02'00'</p> |
|---|---|

**Nota:** Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un **informe de seguimiento anual e informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E:  
<http://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-clinica/>

## **Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos: variables clínicas y neuropsicológicas**

### **CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)**

**Biomarcadores de neuroINflamación, sintomatología DEpresiva y  
disfunción COgnitiva en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico**

**Proyecto  
INDECOLES**

### **EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA**

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Código evaluador: \_\_\_\_\_

Código paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

**Antecedentes personales de interés:**

**Antecedentes familiares de interés:**

**Tratamiento farmacológico actual pautado:**

**Hábitos de consumo:**

**Datos antropométricos:**

Peso: \_\_\_\_\_ kg

Estatura: \_\_\_\_\_ cm

**Extracción analítica:**

Día:

**Entrevista clínica estructurada para los trastornos del DSM-5 (SCID-5)**

| ACTUAL | PREVIO | TRASTORNO  |
|--------|--------|--|
|        |        | Esquizofrenia (F20.9)  |
|        |        | Trastorno esquizofreniforme (F20.81)   |
|        |        | Trastorno esquizoafectivo  |
|        |        | Tipo bipolar (F25.0)   |
|        |        | Tipo depresivo (F25.1)   |
|        |        | Trastorno delirante (F22)  |
|        |        | Psicosis breve (F23)   |
|        |        | Trastorno psicótico debido a otra condición médica   |
|        |        | Con delirios (F06.2)   |
|        |        | Con alucinaciones (F06.0)  |
|        |        | Trastorno psicótico inducido por el uso de sustancias/medicación   |
|        |        | Otro trastorno psicótico del espectro de la esquizofrenia especificado o no especificado, u otro trastorno psicótico |
|        |        | Otro especificado (F28)  |
|        |        | No especificado (F29)  |

**Trastorno bipolar u otros trastornos relacionados:**

| ACTUAL | PREVIO | TRASTORNO |
|--------|--------|-----------|
|--------|--------|-----------|

**Trastorno bipolar I**

*Trastorno bipolar I, Episodio actual o más reciente maníaco*

- Episodio actual maníaco, leve (F31.11)
- Episodio actual maníaco, moderado (F31.12)
- Episodio actual maníaco, grave (F31.13)
- Episodio actual maníaco, con rasgos psicóticos (F31.2)
- Episodio más reciente maníaco, en remisión parcial (F31.73)
- Episodio más reciente maníaco, en remisión completa (F31.74)

*Trastorno bipolar I, Episodio actual o más reciente depresivo*

- Episodio actual depresivo, leve (F31.31)
- Episodio actual depresivo, moderado (F31.32)
- Episodio actual depresivo, grave (F31.4)
- Episodio actual depresivo, con rasgos psicóticos (F31.5)
- Episodio más reciente depresivo, en remisión parcial (F31.75)
- Episodio más reciente depresivo, en remisión completa (F31.76)

*Trastorno bipolar I, Episodio actual o más reciente hipomaníaco*

- Episodio actual hipomaníaco (F31.0)
- Episodio más reciente hipomaníaco, en remisión parcial (F31.71)
- Episodio más reciente hipomaníaco, en remisión completa (F31.72)

*Trastorno bipolar I, episodio actual o más reciente no especificado (F31.9)*

ACTUAL PREVIO TRASTORNO

**Trastorno bipolar II***Trastorno bipolar II, Episodio actual o más reciente hipomaniáco*

Episodio actual hipomaniáco (F31.81)

Episodio más reciente hipomaniáco, en remisión parcial (F31.81)

Episodio más reciente hipomaniáco, en remisión completa (F31.81)

*Trastorno bipolar II, Episodio actual o más reciente depresivo*

Episodio actual depresivo, leve (F31.31)

Episodio actual depresivo, moderado (F31.32)

Episodio actual depresivo, grave (F31.4)

Episodio actual depresivo, con rasgos psicóticos (F31.5)

Episodio más reciente depresivo, en remisión parcial (F31.75)

Episodio más reciente depresivo, en remisión completa (F31.76)

*Trastorno bipolar y trastornos relacionados debido a otra condición médica*

Con rasgos maniácos (F06.33)

Parecido a episodio maniáco o hipomaniáco (F06.33)

Con rasgos mixtos (F06.34)

*Trastorno bipolar inducido por el uso de sustancias/medicación**Otro trastorno bipolar especificado o no especificado, u otro trastorno relacionado*

Otro especificado (F31.89)

No especificado (F31.9)

**Trastornos depresivos**

ACTUAL PREVIO TRASTORNO

*Trastorno depresivo mayor, episodio único*

Leve (actual) (F32.0)

Moderado (actual) (F32.1)

Grave (actual) (F32.2)

Con rasgos psicóticos (actual) (F32.3)

En remisión parcial (F32.4)

En remisión completa (F32.5)

*Trastorno depresivo mayor, episodio recurrente*

Leve (actual) (F33.0)

Moderado (actual) (F33.1)

Grave (actual) (F33.2)

Con rasgos psicóticos (actual) (F33.3)

En remisión parcial (F33.4)

En remisión completa (F33.5)

*Trastorno depresivo persistente (F34.1)*

*Trastorno depresivo debido a otra condición médica*

Con rasgos mixtos (F06.34)

Con rasgos depresivos (F06.31)

Parecido a un episodio depresivo mayor (F06.23)

*Trastorno depresivo inducido por el uso de sustancias/medicación*

*Otro trastorno depresivo especificado o no especificado, u otro trastorno relacionado*

Otro especificado (F31.89)

No especificado (F31.9)

## **Otros trastornos**

ACTUAL    PREVIO    TRASTORNO

*Trastorno adaptativo (en los últimos 6 meses)*

Con ánimo deprimido (F43.21)

Con ansiedad (F43.22)

Con ánimo mixto ansioso depresivo (F43.23)

Con alteraciones de conducta (F43-24)

Con alteraciones mixtas de las emociones y la conducta (F43.25)

No especificado (F43.20)

**ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON**

Seleccione para cada ítem la puntuación que corresponda, según su experiencia. Las definiciones que siguen al enunciado del ítem son ejemplos que sirven de guía. Marque en el casillero situado a la derecha la cifra que mejor defina la intensidad de cada síntoma en el paciente. Todos los ítems deben ser puntuados.

|   | Ausente | Leve | Moderado | Grave | Muy grave /<br>incapacitante |
|---|---------|------|----------|-------|------------------------------|
| <b>1. Estado de ánimo ansioso.</b><br>Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>2. Tensión.</b><br>Sensaciones de tensión, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud.   | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>3. Temores.</b><br>A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>4. Insomnio.</b><br>Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>5. Intelectual (cognitivo).</b><br>Dificultad para concentrarse, mala memoria.   | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>6. Estado de ánimo deprimido.</b><br>Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día.   | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>7. Síntomas somáticos generales (musculares).</b><br>Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>8. Síntomas somáticos generales (sensoriales).</b><br>Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>9. Síntomas cardiovasculares.</b><br>Taquicardia, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>10. Síntomas respiratorios.</b><br>Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>11. Síntomas gastrointestinales.</b><br>Dificultad para tragar, gases, dispepsia (dolor antes y después de comer), sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborigmos (ruido intestinal), diarrea, pérdida de peso, estreñimiento. | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>12. Síntomas genitourinarios.</b><br>Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia.  | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |
| <b>13. Síntomas autónomos.</b><br>Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección (pelos de punta).   | 0       | 1    | 2        | 3     | 4                            |

|  |          |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| <p><b>14. Comportamiento en la entrevista (general y fisiológico).</b><br/>                 Tenso, no relajado, agitación nerviosa (manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo), inquietud (pasearse de un lado a otro, temblor de manos), ceño fruncido, cara tirante, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial.<br/>                 Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20res/min, sacudidas enérgicas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados.</p> | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |
|  |          |          |          |          |          |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Ansiedad psíquica</b><br/>(1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 14)</p>    |  |
| <p><b>Ansiedad somática</b><br/>(7 + 8 + 9 + 10 + 11 + 12 + 13)</p> |  |
| <p><b>Puntuación TOTAL</b></p>                                      |  |

## **ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ASBERG (MADRS)**

|   |
|---|
| <p><b>1. Tristeza aparente:</b> El paciente expresa abatimiento, tristeza y desesperación a través de la voz, el gesto y la expresión mímica. Evalúese en función de la gravedad e incapacidad para ser animado.</p> <p>0. No tristeza<br/>                 1.<br/>                 2. Parece desanimado, pero se le anima fácilmente<br/>                 3.<br/>                 4. Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo<br/>                 5.<br/>                 6. Parece desgraciado todo el tiempo. Extremadamente abatido</p>   |
| <p><b>2. Tristeza expresada:</b> El paciente aporta datos verbales sobre su humor deprimido, independientemente de lo que exprese por su apariencia o no. Incluye ánimo bajo, abatimiento, desesperanza, sentimiento de desamparo. Evalúese de acuerdo a la intensidad, duración e influenciabilidad del humor por las circunstancias.</p> <p>0. Tristeza ocasional en consonancia con las circunstancias ambientales<br/>                 1.<br/>                 2. Tristeza que cede (se anima) sin dificultad<br/>                 3.<br/>                 4. Sentimientos de tristeza o abatimiento profundo, pero el humor es todavía ligeramente influenciable por las circunstancias externas<br/>                 5.<br/>                 6. Continua e invariable tristeza, abatimiento, sentimiento de desgracia</p> |

**3. Tensión interior:** El paciente expresa sentimientos de malestar indefinido, nerviosismo, confusión interna, tensión mental que se vuelve pánico, temor o angustia. Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuencia o duración de la tranquilidad perdida.

- 0. Placidez aparente. Sólo manifiesta tensión interna
- 1.
- 2. Ocasionales sentimientos de nerviosismo y malestar indefinido
- 3.
- 4. Continuos sentimientos de tensión interna o sentimientos de pánico que aparecen intermitentemente y que el paciente puede dominar, pero con dificultad
- 5.
- 6. Angustia o temor no mitigado. Pánico abrumador.

**4. Sueño reducido:** El paciente expresa una reducción en la duración o en la profundidad de su sueño en comparación a cómo duerme cuando se encuentra bien.

- 0. Sueño como los normales
- 1.
- 2. Leve dificultad para dormir o sueño ligeramente reducido: sueño ligero
- 3.
- 4. Sueño reducido o interrumpido al menos durante 2 horas
- 5.
- 6. Menos de 2 o 3 horas de sueño

**5. Disminución del apetito:** El paciente expresa una reducción del apetito respecto al que tiene cuando se encuentra bien. Evalúese la pérdida del deseo de alimento o la necesidad de forzarse a uno mismo a comer.

- 0. Apetito normal o aumentado
- 1.
- 2. Apetito ligeramente disminuido
- 3.
- 4. No apetito. Los alimentos saben mal
- 5.
- 6. Necesidad de persuasión para comer

**6. Dificultades de concentración:** El paciente expresa dificultades para mantener su propio pensamiento o para concentrarse. Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuencia o grado de la incapacidad producida.

- 0. Ninguna dificultad de concentración
- 1.
- 2. Dificultades ocasionales para mantener los propios pensamientos
- 3.
- 4. Dificultades en la concentración y el mantenimiento del pensamiento que reduce la capacidad para mantener una conversación o leer
- 5.
- 6. Incapacidad para leer o conversar sin gran dificultad

**7. Laxitud. Abulia:** El paciente expresa o presenta dificultad para iniciar y ejecutar las actividades diarias.

- 0. Apenas hay dificultades para iniciar tareas. No hay inactividad
- 1.
- 2. Dificultad para iniciar actividades
- 3.
- 4. Dificultades para comenzar sus actividades rutinarias, que exigen un esfuerzo para ser llevadas a cabo
- 5.
- 6. Completa laxitud, incapacidad para hacer nada sin ayuda

**8. Incapacidad para sentir:** El paciente expresa un reducido interés por lo que le rodea o las actividades que normalmente producían placer. Reducción de la capacidad para reaccionar adecuadamente a circunstancias o personas

- 0. Interés normal por las cosas y la gente
- 1.
- 2. Reducción de la capacidad para disfrutar de los intereses habituales
- 3.
- 4. Pérdida de interés en lo que le rodea, incluso con los amigos o conocidos
- 5.
- 6. Manifiesta la experiencia subjetiva de estar emocionalmente paralizado, anestesiado, con incapacidad para sentir placer o desagrado y con una falta absoluta y/o dolorosa pérdida de sentimientos hacia parientes y amigos

**9. Pensamientos pesimistas:** El paciente expresa pensamientos de culpa, autorreproche, remordimiento, inferioridad, ideas de ruina, ideas de pecado.

- 0. No hay pensamientos pesimistas
- 1.
- 2. Ideas fluctuantes de fallos, autorreproches, o autodepreciaciones
- 3.
- 4. Persistentes autoacusaciones, o ideas definidas, pero todavía razonables de culpabilidad o pecado. Pesimismo
- 5.
- 6. Ideas irrefutables de ruina, remordimiento o pecado irremediable. Autoacusaciones absurdas e irreducibles

**10. Ideación suicida:** El paciente expresa la idea de que la vida no merece vivirse, de que una muerte natural sería bienvenida, o manifiesta ideas o planes suicidas

- 0. Se alegra de vivir. Toma la vida como viene
- 1.
- 2. Cansado de vivir. Ideas suicidas fugaces
- 3.
- 4. Manifiesta deseos de muerte, ideas suicidas frecuentes. El suicidio es considerado como una solución, pero no se han elaborado planes o hecho intención
- 5.
- 6. Planes explícitos de suicidio cuando exista una oportunidad. Activa preparación para el suicidio

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>Puntuación TOTAL</b> |  |
| (suma)                  |  |

| Puntos de corte propuestos (Bobes, 2004) | No depresión | Ligera/menor | Moderada | Grave |
|--|--------------|--------------|----------|-------|
|  | 0-6          | 7-19         | 20-34    | 35-60 |

**ESCALA DE YOUNG PARA EVALUACIÓN DE LA MANÍA (YMRS)**

|   |
|---|
| <p><b>1. Euforia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta</li> <li>2. Clara, aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de sí mismo, alegre</li> <li>3. Elevada e inapropiada</li> <li>4. Claramente eufórico, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.</li> </ul>  |
| <p><b>2. Hiperactividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Subjetivamente aumentada</li> <li>2. Vigoroso, hipergestual</li> <li>3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado)</li> <li>4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado)</li> </ul>   |
| <p><b>3. Impulso sexual</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Normal, no aumentado</li> <li>1. Posible o moderadamente aumentado</li> <li>2. Claro aumento al preguntar</li> <li>3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales</li> <li>4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)</li> </ul>                            |
| <p><b>4. Sueño</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. No reducido</li> <li>1. Disminución en menos de 1 hora</li> <li>2. Disminución en más de 1 hora</li> <li>3. Refiere disminución de la necesidad de dormir</li> <li>4. Niega necesidad de dormir</li> </ul>   |
| <p><b>5. Irritabilidad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>2. Subjetivamente aumentada</li> <li>4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado</li> <li>6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante</li> <li>8. Hostil, no colaborador, entrevista imposible</li> </ul>  |
| <p><b>6. Expresión verbal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. No aumentada</li> <li>2. Sensación de locuacidad</li> <li>4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional</li> <li>6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva</li> <li>8. Verborrea ininterrumpible y continua</li> </ul>   |
| <p><b>7. Trastornos del curso del pensamiento y lenguaje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ausentes</li> <li>1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento</li> <li>2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia</li> <li>3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia</li> <li>4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible</li> </ul> |

|  |
|--|
| <p><b>8. Trastornos del contenido del pensamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ausentes</li> <li>2. Planes discutibles, nuevos intereses</li> <li>4. Proyectos especiales, misticismo</li> <li>6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia</li> <li>8. Delirios, alucinaciones</li> </ul>   |
| <p><b>9. Agresividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente, colaborador</li> <li>2. Sarcástico, enfático, lacónico</li> <li>4. Querulante, pone en guardia</li> <li>6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil</li> <li>8. Claramente agresivo, destructivo, entrevista imposible</li> </ul>                                    |
| <p><b>10. Apariencia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Higiene e indumentaria apropiada</li> <li>1. Ligeramente descuidada</li> <li>2. Mal arreglado, moderadamente despeinado, indumentaria sobrecargada</li> <li>3. Despeinado, semidesnudo, maquillaje llamativo</li> <li>4. Completamente desaseado, adornado, indumentaria extravagante</li> </ul>  |
| <p><b>2. Conciencia de enfermedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento</li> <li>1. Según él, posiblemente enfermo</li> <li>2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad</li> <li>3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad</li> <li>4. Niega cualquier cambio de conducta</li> </ul> |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>Puntuación TOTAL</b> |  |
|-------------------------|--|

| Puntos de corte propuestos | No manía o subclínico | Manía moderada | Manía grave |
|----------------------------|-----------------------|----------------|-------------|
|                            | 0-19                  | 20-29          | 30-60       |

**ESCALA DE RIESGO SUICIDA DE PLUTCHICK**

|   |           |           |
|---|-----------|-----------|
| <i>Instrucciones: Las siguientes preguntas tratan sobre cosas que usted ha sentido o hecho. Por favor, conteste cada pregunta simplemente con un sí o no.</i> |           |           |
| 1. ¿Toma de forma habitual algún medicamento como aspirinas o pastillas para dormir?  | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 2. ¿Tiene dificultades para conciliar el sueño?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 3. ¿A veces nota que podría perder el control sobre sí mismo/a?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 4. ¿Tiene poco interés en relacionarse con la gente?  | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 5. ¿Ve su futuro con más pesimismo que optimismo?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 6. ¿Se ha sentido alguna vez inútil o inservible?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 7. ¿Ve su futuro sin ninguna esperanza?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 8. ¿Se ha sentido alguna vez tan fracasado/a que sólo quería meterse en la cama y abandonarlo todo?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 9. ¿Está deprimido/a ahora?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 10. ¿Está usted separado/a, divorciado/a o viudo/a?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 11. ¿Sabe si alguien de su familia ha intentado suicidarse alguna vez?  | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 12. ¿Alguna vez se ha sentido tan enfadado/a que habría sido capaz de matar a alguien?  | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 13. ¿Ha pensado alguna vez en suicidarse?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 14. ¿Le ha comentado a alguien, en alguna ocasión, que quería suicidarse?   | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| 15. ¿Ha intentado alguna vez quitarse la vida?  | <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| <b>Puntuación total</b>   |           |           |

## **CUESTIONARIO OVIEDO DE CALIDAD DEL SUEÑO (COS)**

### Durante el último mes

COS-1. ¿Cómo de satisfecho ha estado con su sueño?

- |                    |                         |                       |
|--------------------|-------------------------|-----------------------|
| 1 muy insatisfecho | 2 bastante insatisfecho | 3 insatisfecho        |
| 4 término medio    | 5 satisfecho            | 6 bastante satisfecho |
| 7 muy satisfecho   |                         |                       |

COS-2. ¿Cuántos días a la semana ha tenido dificultades para ...

|                                      | <i>Ninguno</i> | <i>1-2 d/s</i> | <i>3 d/s</i> | <i>4-5 d/s</i> | <i>6-7 d/s</i> |
|--------------------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
| COS-21. Conciliar el sueño           | 1              | 2              | 3            | 4              | 5              |
| COS-22. Permanecer dormido           | 1              | 2              | 3            | 4              | 5              |
| COS-23. Lograr un sueño reparador    | 1              | 2              | 3            | 4              | 5              |
| COS-24. Despertar a la hora habitual | 1              | 2              | 3            | 4              | 5              |
| COS-25. Excesiva somnolencia         | 1              | 2              | 3            | 4              | 5              |

COS-3. ¿Cuánto tiempo ha tardado en dormirse, una vez que lo intentaba?

- |                 |                     |                 |
|-----------------|---------------------|-----------------|
| 1 0-15 minutos  | 2 16-30 minutos     | 3 31-45 minutos |
| 4 46-60 minutos | 5 más de 60 minutos |                 |

COS-4. ¿Cuántas veces se ha despertado por la noche?

- |               |                  |           |
|---------------|------------------|-----------|
| 1 Ninguna vez | 2 1 vez          | 3 2 veces |
| 4 3 veces     | 5 más de 3 veces |           |

Si normalmente se despertó, usted piensa que se debe a...

Dolor                      Necesidad de orinar                      Ruido

Otros. Especificar: \_\_\_\_\_

COS-5. ¿Ha notado que se despertaba antes de lo habitual? En caso afirmativo, ¿cuánto tiempo antes?

- |                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| 1 Se ha despertado como siempre | 2 media hora antes        |
| 3 1 hora antes                  | 4 entre 1 y 2 horas antes |
| 5 más de 2 horas antes          |                           |

COS-6. Eficiencia del sueño (horas dormidas/horas en cama)

Por término medio, ¿cuántas horas ha dormido cada noche? \_\_\_\_\_

¿Cuántas horas ha permanecido habitualmente en la cama? \_\_\_\_\_

- |            |                |           |
|------------|----------------|-----------|
| 1 91-100 % | 2 81-90 %      | 3 71-80 % |
| 4 61-70 %  | 5 60 % o menos |           |

COS-7. ¿Cuántos días a la semana ha estado preocupado/a o ha notado cansancio o disminución en su funcionamiento sociolaboral por no haber dormido bien la noche anterior?

- |              |           |         |
|--------------|-----------|---------|
| 1 Ningún día | 2 1-2 d/s | 3 3 d/s |
| 4 4-5 d/s    | 5 6-7 d/s |         |

COS-8. ¿Cuántos días a la semana se ha sentido demasiado somnoliento/a, llegando a dormirse durante el día o durmiendo más de lo habitual por la noche?

- |              |           |         |
|--------------|-----------|---------|
| 1 Ningún día | 2 1-2 d/s | 3 3 d/s |
| 4 4-5 d/s    | 5 6-7 d/s |         |

COS-9. Si se ha sentido con demasiado sueño durante el día o ha tenido periodos de sueño diurno, ¿cuántos días a la semana ha estado preocupado/a o ha notado disminución en su funcionamiento sociolaboral por ese motivo?

- |              |           |         |
|--------------|-----------|---------|
| 1 Ningún día | 2 1-2 d/s | 3 3 d/s |
| 4 4-5 d/s    | 5 6-7 d/s |         |

COS-10. ¿Cuántos días a la semana ha tenido (o le han dicho que ha tenido) ...

|                                     | <i>Ninguno</i> | <i>1-2d/s</i> | <i>3d/s</i> | <i>4-5d/s</i> | <i>6-7d/s</i> |
|-------------------------------------|----------------|---------------|-------------|---------------|---------------|
| COS-101. Ronquidos                  | 1              | 2             | 3           | 4             | 5             |
| COS-102. Ronquidos con ahogo        | 1              | 2             | 3           | 4             | 5             |
| COS-103. Movimientos de las piernas | 1              | 2             | 3           | 4             | 5             |
| COS-104. Pesadillas                 | 1              | 2             | 3           | 4             | 5             |
| COS-105. Otros                      | 1              | 2             | 3           | 4             | 5             |

COS-11. ¿Cuántos días a la semana ha tomado fármacos o utilizado cualquier otro remedio (infusiones, aparatos, etc.), prescrito o no, para ayudarse a dormir?

- |              |           |         |
|--------------|-----------|---------|
| 1 Ningún día | 2 1-2 d/s | 3 3 d/s |
| 4 4-5 d/s    | 5 6-7 d/s |         |

Si ha utilizado alguna ayuda para dormir (pastillas, hierbas, aparatos, etc.), describir: \_\_\_\_\_

**CUESTIONARIO SF-36 SOBRE EL ESTADO DE SALUD**

*Instrucciones:* Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

**1. En general, usted diría que su salud es:**

1. Excelente
2. Muy buena
3. Buena
4. Regular
5. Mala

**2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?**

1. Mucho mejor ahora que hace un año
2. Algo mejor ahora que hace un año
3. Más o menos igual que hace un año
4. Algo peor ahora que hace un año
5. Mucho peor ahora que hace un año

**3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. ¿Su salud le limita para...?**

|   | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No me limita nada |
|---|---------------------|-----------------------|-------------------|
| a. Esfuerzos intensos (correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores)              | 1                   | 2                     | 3                 |
| b. Esfuerzos moderados (mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora) | 1                   | 2                     | 3                 |
| c. Coger o llevar la bolsa de la compra   | 1                   | 2                     | 3                 |
| d. Subir varios pisos por la escalera   | 1                   | 2                     | 3                 |
| e. Subir un solo piso por la escalera   | 1                   | 2                     | 3                 |
| f. Agacharse o arrodillarse   | 1                   | 2                     | 3                 |
| g. Caminar 1 kilómetro o más  | 1                   | 2                     | 3                 |
| h. Caminar varias manzanas (varios centenares de metros)  | 1                   | 2                     | 3                 |
| i. Caminar una sola manzana (unos 100 metros)   | 1                   | 2                     | 3                 |
| j. Bañarse o vestirse por sí mismo  | 1                   | 2                     | 3                 |

**4. Durante las 4 últimas semanas ¿ha tenido algunos de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

|   | Sí | No |
|---|----|----|
| a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?                | 1  | 2  |
| b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?   | 1  | 2  |
| c. ¿Tuvo que dejar de hacer tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?                 | 1  | 2  |
| d. ¿Tuvo dificultades para hacer su trabajo o actividades cotidianas (le costó más de lo normal)? | 1  | 2  |

**5. Durante las 4 últimas semanas ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?**

|   | Sí | No |
|---|----|----|
| a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?    | 1  | 2  |
| b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?                                       | 1  | 2  |
| c. ¿No hizo su trabajo o actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre? | 1  | 2  |

**6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

**7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?**

1. No, ninguno
2. Sí, muy poco
3. Sí, un poco
4. Sí, moderado
5. Sí, mucho
6. Sí, muchísimo

**8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido elestar fuera de casa y las tareas domésticas)?**

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

**9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosa durante las últimas4 semanas. En cada pregunta, responda lo que más se parezca a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo...?**

|   | Siempre | Casi siempre | Muchas veces | Algunas veces | Solo alguna vez | Nunca |
|---|---------|--------------|--------------|---------------|-----------------|-------|
| a...se sintió lleno de vitalidad?                         | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| b... estuvo muy nervioso?                                 | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| c...se sintió tan bajo de moral que nada podía aliviarle? | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| d...se sintió calmado y tranquilo?                        | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| e...tuvo mucha energía?                                   | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| f...se sintió desanimado y triste?                        | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| g...se sintió agotado?                                    | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| h...se sintió feliz?                                      | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |
| i...se sintió cansado?                                    | 1       | 2            | 3            | 4             | 5               | 6     |

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos o familiares)?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Algunas veces
4. Sólo algunas veces
5. Nunca

11. Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases:

|  | Totalmente cierta | Bastante cierta | No lo sé | Bastante falsa | Totalmente falsa |
|--|-------------------|-----------------|----------|----------------|------------------|
| a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas | 1                 | 2               | 3        | 4              | 5                |
| b. Estoy tan sano como cualquiera                              | 1                 | 2               | 3        | 4              | 5                |
| c. Creo que mi salud va a empeorar                             | 1                 | 2               | 3        | 4              | 5                |
| d. Mi salud es excelente                                       | 1                 | 2               | 3        | 4              | 5                |

## **ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CGI)**

### **Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)**

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

## EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Código evaluador: \_\_\_\_\_

Código paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Nivel de estudios terminados: \_\_\_\_\_

Estudios padre / madre: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### Consumos previos a la exploración:

Consumo de tabaco/día:

¿El paciente ha fumado tabaco antes de la exploración? SI  NO

Tiempo transcurrido \_\_\_\_\_ min

Consumo de cafeína/día:

¿El paciente ha consumido café, té, etc. antes de la exploración? SI  NO

Tiempo transcurrido \_\_\_\_\_ min

Consumo de cannabis/día:

¿El paciente ha consumido cannabis antes de la exploración? SI  NO

Tiempo transcurrido \_\_\_\_\_ min

**Fármacos tomados antes de la exploración (nombre, dosis y hora):**

OBSERVACIONES:

**Secuencia de aplicación de las pruebas:**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 1) Letras y números (WAIS-III)      | 7) Clave de números (WAIS-R)            |
| 2) Figura de Rey – Copia            | 8) Trail making test – A y B            |
| 3) TAVEC – Listas A y B             | 9) TAVEC – Largo plazo y reconocimiento |
| 4) Test de Stroop                   | 10) COWAT – FAS                         |
| 5) Finger Tapping Test (variable)   | 11) COWAT - Animales                    |
| 6) Figura De Rey – Memoria (30 min) |   |

**LETRAS Y NUMEROS**

PD: \_\_\_\_\_ PE: \_\_\_\_\_

**FIGURA COMPLEJA DE REY****COPIA**

PD: \_\_\_\_\_ PE: \_\_\_\_\_

**Recuerdo Inmediato**

PD: \_\_\_\_\_ PE: \_\_\_\_\_

**Recuerdo a Largo Plazo**

PD: \_\_\_\_\_ PE: \_\_\_\_\_

**TAVEC****▪ APRENDIZAJE**

Ensayo 1, PD: \_\_\_\_\_ PZ: \_\_\_\_\_

Ensayo 5, PD: \_\_\_\_\_ PZ: \_\_\_\_\_

Aprendizaje Total, PD: \_\_\_\_\_ PZ: \_\_\_\_\_

**▪ RECUERDO LIBRE INMEDIATO**

Respuestas correctas, PD: \_\_\_\_\_ PZ: \_\_\_\_\_

▪ **RECUERDO LIBRE INMEDIATO CON CLAVES**

Respuestas correctas, PD: \_\_\_\_\_ PZ: \_\_\_\_\_

▪ **RECUERDO A LARGO PLAZO**

Respuestas correctas, PD: \_\_\_\_\_ PZ: \_\_\_\_\_

▪ **RECUERDO LIBRE A LARGO PLAZO CON CLAVES**

Respuestas correctas, PD: \_\_\_\_\_ PZ: \_\_\_\_\_

**TEST DE STROOP**

|                                     | PUNTUACION DIRECTA | PUNTUACION TÍPICA |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|
| PALABRA (P)                         |                    |                   |
| COLOR (C)                           |                    |                   |
| PALABRA-COLOR (PC)                  |                    |                   |
| INTERFERENCIA<br>PC-[(P X C)/(P+C)] |                    |                   |

**FINGER TAPPING TEST**

Preferencia manual: Diestra  Zurda

|             | Derecha | Izquierda |
|-------------|---------|-----------|
| Pulsaciones |         |           |
|             |         |           |
|             |         |           |
|             |         |           |

**CLAVE DE NÚMEROS (WAIS R)**

|                                  |                               |
|----------------------------------|-------------------------------|
|                                  | Terminación=120" o 4<br>filas |
| Tiempo límite                    | 120 seg                       |
| Tiempo empleado                  |                               |
| Puntuación directa<br>(máx. 133) |                               |

**TRAIL MAKING TEST (PARTES A Y B)**

|       | TIEMPO (seg.) | Nº errores |
|-------|---------------|------------|
| TMT-A |               |            |
| TMT-B |               |            |

**COWAT (F-A-S y ANIMALES)**

|  |
|--|
| Palabras que empiecen por la letra "F" (1 min.): |
| Palabras que empiecen por la letra "A" (1 min.): |
| Palabras que empiecen por la letra "S" (1 min.): |
| Nombres de animales (1 min.):                    |

|           | Respuestas<br>correctas | Errores de<br>perseveración | Errores de<br>intrusión | Errores de<br>derivación |
|-----------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| "F"       |                         |                             |                         |                          |
| "A"       |                         |                             |                         |                          |
| "S"       |                         |                             |                         |                          |
| Total FAS |                         |                             |                         |                          |

|          | Respuestas<br>correctas |
|----------|-------------------------|
| Animales |                         |



