



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIO DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

***HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN DETERIORO COGNITIVO***

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

Presenta

MARÍA DE LOURDES GALAVIZ SILVA

DIRECTORES

**D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO
D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO
M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES**

Puebla, Pue.

Octubre 2021

DIRECTORES DE TESIS



D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO



D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO



M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES



MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

REVISORES DE TESIS



M.C. TERESITA ROMERO OGAWA



D.C. MAURA CARDENAS GARCÍA



D.C. SOCORRO MÉNDEZ MARTÍNEZ

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por haberme brindado la oportunidad de desarrollarme profesionalmente, a través del Programa Anual de Becas dentro del rubro “Maestrías y Doctorados”; otorgando número de registro R-2020-2106-005.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT México) le agradezco la beca con No. CVU 1004195, recibida durante la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y a todos los Maestros y Doctores que tuvieron que ver en mi formación académica.

Expreso mi profundo agradecimiento a mis directores de tesis, D.C. Claudia Mendoza Pinto, D.C. Mario García Carrasco, M.C. Ivet Etchegaray Morales, por su confianza, sus instrucciones, por compartirme sus conocimientos y siempre ayudándome a mejorar como estudiante e investigadora.

A mis tutores de tesis, D.C. Socorro Méndez Martínez, M.C. Teresita Romero Ogawa, D.C. Maura Cárdenas García, por sus colaboraciones y enseñanzas durante el desarrollo de esta investigación.

Un agradecimiento muy especial a la M.C. Pamela Munguía Realpozo, por su apoyo invaluable en esta Maestría.

A los pacientes incluidos en el estudio, por su participación.

Y sobre todo, agradezco a Dios permitirme estar aquí en estos momentos cumpliendo mis metas y disfrutando de salud.

DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a mi familia, que son las personas que más amo.

A mis padres Lulú y Pepé por haberme educado, formado para ser la persona que ahora soy y a quienes les debo tanto.

A mi esposo Yosel por estar a mi lado, apoyarme para alcanzar cada una de las metas que me propongo, por alentarme a cada momento para seguir adelante y por comprender el tiempo dedicado en esta etapa.

A mi hijo Joselito quien entendió que toda la dedicación que puse en estos dos años sirvió también para que me viera como un ejemplo a seguir para crecer profesionalmente y que nunca hay que rendirse ante ninguna adversidad.

A mis hermanas Miriam, Alina y Mariela por su amor.

Y en forma póstuma a mi suegra, la Sra. Fide †, quien también esperaba este momento tan importante.

También a todas las personas con las que compartí durante estos dos años, profesores y amigos. Gracias.

RESUMEN

ANTECEDENTES: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que puede presentar afectaciones vasculares y manifestaciones de deterioro cognitivo. En particular, la capilaroscopia del pliegue ungueal es un método no invasivo para evaluar la morfología de la microcirculación y monitorear los cambios que se presentan. Hasta el momento, no se ha definido un patrón característico en pacientes con LES y deterioro cognitivo.

OBJETIVO: Comparar los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo.

MÉTODOS: Este estudio observacional, transversal incluyó a 65 pacientes, de agosto 2019 a junio 2021, quienes cumplían los criterios diagnósticos de ACR de 1997 para LES, se estudiaron en 2 grupos: 35 con deterioro cognitivo y 30 sin deterioro cognitivo. Se registraron características demográficas, clínicas y los pacientes fueron evaluados utilizando la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), CESD y exámenes de capilaroscopia. Para comparar proporciones se utilizó Chi 2.

RESULTADOS: Evaluamos a 65 pacientes con LES, el 96.92% de los pacientes fueron mujeres con una edad media de 44.08 ± 11.87 , se encontraron 47 pacientes con alteraciones capilaroscópicas, donde los entrecruzamientos fueron los más frecuentes y cuando se realizó la evaluación cognitiva, se dividieron a los pacientes en dos grupos, casos para los pacientes con deterioro cognitivo y controles para pacientes sin deterioro cognitivo. En el grupo de casos, de acuerdo al puntaje MoCA, se encontraron 91.43% con deterioro cognitivo leve y las alteraciones capilaroscópicas se presentaron en 53.84%, donde los capilares dilatados se encontraron en este grupo en un 22.85%, con una diferencia significativa de 0.023.

CONCLUSIÓN: Mostramos que al realizar capilaroscopia en este grupo de pacientes podríamos identificar un patrón capilaroscópico específico para este grupo. Y realizando el estudio con un diseño longitudinal podríamos mejorarlo.

Palabras clave: Hallazgos Capilaroscópicos, Deterioro Cognitivo, Lupus Eritematoso Sistémico.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1	1
1.ANTECEDENTES	1
1.1 ANTECEDENTES GENERALES	1
1.1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	1
1.1.1.1 Epidemiología	1
1.1.1.2 Etiopatogenia	1
1.1.1.3 Manifestaciones Clínicas	2
1.1.1.4 Diagnóstico	3
1.1.1.5 Tratamiento	4
1.1.1.6 Pronóstico	4
1.1.2 DETERIORO COGNITIVO	5
1.1.2.1 Epidemiología	5
1.1.2.2 Factores de Riesgo	5
1.1.2.3 Patogenia	6
1.1.2.4 Diagnóstico	6
1.1.2.5 Tratamiento	6
1.1.3 CAPILAROSCOPIA	7
1.1.3.1 Alteraciones detectadas en la capilaroscopia	7
1.1.3.2 Aplicabilidad clínica	8
1.1.3.3 Importancia	8
1.1.4 DETERIORO COGNITIVO EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	8
1.1.4.1 Epidemiología	8
1.1.4.2 Factores de Riesgo	9
1.1.4.3 Etiopatogenia	9
1.1.4.4 Diagnóstico	9
1.1.4.5 Pruebas que se han utilizado para medir el deterioro cognitivo	10
1.1.4.6 Técnicas de imagen para el diagnóstico	10
1.1.4.7 Tratamiento	10
1.1.5 CAPILAROSCOPIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	10
1.1.6 DETERIORO COGNITIVO Y CAPILAROSCOPIA	11
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	12
2.1 DETERIORO COGNITIVO EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	12
2.2 CAPILAROSCOPIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	13
2.3 DETERIORO COGNITIVO Y CAPILAROSCOPIA	15
CAPÍTULO 2	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4. HIPÓTESIS	19

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

5. JUSTIFICACIÓN	20
6. OBJETIVOS	21
6.1 OBJETIVO GENERAL	21
6.2 OBJETIVOS PARTICULARES	21
7. METODOLOGÍA	22
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	22
7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TIEMPO	22
7.3 MARCO MUESTRAL	22
7.3.1 UNIVERSO DE ESTUDIO	22
7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CASOS	23
7.4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES	23
7.4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CASOS Y CONTROLES	23
7.4.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DE CASOS Y CONTROLES	23
7.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN	24
7.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	24
7.6.1. INSTRUMENTOS	24
7.6.2. ESTRATEGIAS DE TRABAJO	26
7.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
8. RESULTADOS	31
8.2. Hallazgos Capilaroscópicos	33
8.3. Evaluación Cognitiva por MoCA	36
8.4. Comparación de variables demográficas y clínicas en grupos de estudio	36
8.5. Características de dominios cognitivos en pacientes con LES con y sin Deterioro Cognitivo	37
8.6. Comparación de Hallazgos Capilaroscópicos en pacientes con y sin Deterioro Cognitivo	38
9. DISCUSIÓN	40

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

10. CONCLUSIONES	47
CAPÍTULO 3	48
11. SESGOS Y LIMITACIONES	48
12. BENEFICIOS A LA SOCIEDAD	48
13. FORTALEZAS	49
14. PERSPECTIVAS	50
15. BIBLIOGRAFÍA	51
16. ANEXOS	61
Anexo 1. Cuadros	61
Anexo 1.1. Criterios Clínicos e Inmunológicos usados en los Criterios de Clasificación de las Clínicas de Colaboración para el Lupus Sistémico	61
Anexo 1.2. Tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico	62
Anexo 1.3. Características de Prevalencias en distintos estudios de Deterioro Cognitivo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	62
Anexo 1.4. Características de Pruebas para evaluar Deterioro cognitivo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	63
Anexo 2. Registros de Comité de Investigación	64
Anexo 2.1. Registro BUAP	64
Anexo 2.2. Registro IMSS	65
Anexo 3. Variables con Escala de medición	66
Anexo 4. Variables con Definiciones Operacionales y Conceptuales	67
Anexo 5. Consentimiento Informado	68
Anexo 6. Hoja de Recolección de Datos	72
Anexo 7. Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (MEX-SLEDAI)	73
Anexo 8. Puntaje de Daño Crónico en LES (SLICC)	74
Anexo 9. Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)	76
Anexo 10. Formato de Recolección de Datos de Capilaroscopia	77

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo	
Anexo 11. Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)	78
Anexo 12. Certificación de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)	79
Anexo 13. Aspectos Éticos	80
Anexo 14. Logística (Recursos humanos, Recursos materiales, Recursos financieros)	82
Anexo 15. Aceptación e impresión de tesis	83

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1	Características demográficas de los pacientes con LES	pág. 32
Cuadro 2	Características clínicas de los pacientes con LES	pág. 33
Cuadro 3	Comparación de variables demográficas y clínicas de pacientes con y sin Deterioro Cognitivo	pág. 37
Cuadro 4	Comparación de dominios cognitivos de pacientes con y sin Deterioro Cognitivo	pág. 38
Cuadro 5	Comparación de hallazgos capilaroscópicos en pacientes con y sin Deterioro Cognitivo	pág. 38
Cuadro 6	Análisis de regresión logística de variables en pacientes con deterioro cognitivo	pág. 39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama de flujo del proceso de inclusión	pág. 31
Figura 2	Frecuencia de Hallazgos Capilaroscópicos en los pacientes con LES	pág. 34
Figura 3	Frecuencia de cada uno de los hallazgos capilaroscópicos en los pacientes con LES	pág. 34
Figura 4	Fotografía de capilaroscopia normal en paciente con LES	pág. 35
Figura 5	Fotografías de pacientes con LES con hallazgos capilaroscópicos	pág. 35
Figura 6	Frecuencia de deterioro cognitivo en los pacientes con LES	pág. 36

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	Colegio Americano de Reumatología
AINE'S	Antiinflamatorios no Esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti-ds-DNA	Anticuerpos anti – ADN de doble cadena
aPL	Anticuerpos Antifosfolípidos
CES-D	Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos
CMN	Centro Médico Nacional
CMR	Colegio Mexicano de Reumatología
DE	Desviación Estándar
ECLAM	Medición de la Actividad Lúpica de Consenso Europeo
EULAR	Liga Europea contra el Reumatismo
EVC	Enfermedad Vasculat Cerebral
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
IC	Intervalo de Confianza
IFN	Interferón
LA	Anticoagulante lúpico
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MEX-SLEDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico Mexicano
MHC	Complejo Principal de Histocompatibilidad
MoCA	Evaluación Cognitiva de Montreal
NP	Neuropsiquiátricas
OR	Odds Ratio
RNP	Anti Ribonucleoproteína
SAAF	Síndrome antifosfolípido
SLEDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico
SLICC	Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico
Sm	Anti – Smith
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad

CAPÍTULO 1

1.ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

1.1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con un alto impacto en la Salud Pública y se encuentra entre las principales 20 causas de muerte en mujeres entre 5 y 64 años ¹.

1.1.1.1 Epidemiología

En 2017 Rees F y col ², nos resumen las estimaciones de incidencia mundial reportadas de LES, en donde la incidencia más alta es en América del Norte con 23.2/100,000 personas-año y la más baja en África 0.3/100,000 personas-año. Y para la prevalencia, encontraron la más alta en Estados Unidos con 241/100,000 personas; y la prevalencia más baja encontrada fue en Australia. Y en un estudio realizado en México, incluyendo 19,213 individuos, se observó una media de 42.8 ± 17.9 Desviación Estándar (DE), ocupando el quinto lugar para prevalencia en LES con 0.06% Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0.03 a 0.10 ³. Además es ampliamente conocido que el LES es mucho más común en mujeres que en hombres con una proporción cercana a 9:1 en la población adulta ⁴.

1.1.1.2 Etiopatogenia

Para que una condición autoinmune evolucione a su manifestación clínica en forma de enfermedad se han demostrado factores determinantes, siendo estos factores de susceptibilidad que al agregarse suman riesgos genéticos al individuo. Es de importancia saber, que también existen deficiencias en los productos génicos

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo de la vía del complemento, que pueden contribuir a la patogénesis del LES y al complejo principal de histocompatibilidad (MHC), incluyéndose los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) HLA-B8 y HLA-DR3 ⁵. Recientemente en el 2003, gracias a los investigadores del grupo de Tim Behrens, publicaron su descubrimiento de que la sangre del paciente con LES contiene activos de interferón tipo I (IFN) y un alto nivel de expresión de genes estimulados por IFN y que actualmente se les conoce como la firma de IFN ⁶, que es una mayor expresión de genes regulados por IFN tipo I ⁷.

Cabe destacar que también los factores ambientales también influyen en el desarrollo del LES como la exposición a la luz ultravioleta debido a que impulsa la apoptosis y proporciona un estímulo inmunológico. También el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus se consideran desencadenantes del LES; así como las hormonas (estrógenos) se han asociado a la predisposición de LES ⁸. En el LES la etiopatogenia es causada por una reacción autoinmune donde participan los sistemas innato y adaptativo, y estos dirigen una respuesta inmune inapropiada a las partículas celulares que contienen ácido nucleico ⁵. Por lo tanto, los autoanticuerpos más implicados en la patogenia del LES son aquellos dirigidos contra el componente nuclear (ANA) de células, que incluyen autoanticuerpos contra el DNA, Sm, SSA/Ro, SSB/La, ribonucleoproteína U1 y proteínas ribosómicas P ⁹.

1.1.1.3 Manifestaciones Clínicas

Las más habituales constitucionales son la fatiga, fiebre y cambios de peso ⁹. Posteriormente tenemos a las manifestaciones esqueléticas que están involucradas en alrededor del 90% con mialgias y artralgias; de ahí las manifestaciones cutáneas que ocurren en el 75%; también se ha descrito la afección renal en alrededor del 50% y es la más grave; dentro de las manifestaciones cardiovasculares encontramos a la endocarditis o pericarditis; y con menos

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo porcentajes tenemos las manifestaciones pulmonares en un 40 a 60%; sin faltar mencionar a las alteraciones neuropsiquiátricas en donde el Sistema Nervioso Central se ve afectado aproximadamente el 15 a 50% de los pacientes con LES. Además de las manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) como psicosis, deterioro cognitivo y depresión, se pueden presentar convulsiones, mielitis transversa, así como eventos vasculares y neuropatía periférica ¹⁰. Y el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) ha descrito 19 síndromes NP diferentes; 12 del sistema nervioso central (SNC) y 7 del sistema nervioso periférico (SNP) ¹¹. En donde, las manifestaciones del SNC se pueden dividir en cuatro síndromes psiquiátricos y ocho síndromes neurológicos, y también en focales y difusos (incluyendo trastorno cognitivo, trastorno del estado de ánimo, psicosis, estado de confusión aguda y trastorno de ansiedad) ¹²; y éstas son responsables de aproximadamente el 75% de los eventos ¹¹.

Es por ello, importante mencionar que la depresión se asocia al LES y el ACR recomendó la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) de 20 ítems, para la depresión en LES. De un estudio prospectivo de 957 individuos con diagnóstico confirmado de LES, se encontró sensibilidad 87%, especificidad 87%, Valor Predictivo Positivo (VPP) 69%, Valor Predictivo Negativo (VPN) 95%; y sugirieron un punto de corte de 24 o más ¹³. Además, esta versión se ha aplicado en población indígena de México, con una buena consistencia interna (coeficiente alfa ordinal = 0.90) ¹⁴.

1.1.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de LES se realiza con una combinación de manifestaciones clínicas, paraclínicos, serología e histología de los órganos afectados. Los criterios de clasificación de LES se utilizan para garantizar que los pacientes sean comparables en los estudios de investigación, en lugar de como criterios de diagnóstico en la atención clínica ¹⁵. En donde por primera vez se publicaron en

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
1982 por el Dr. Daniel J. McCarty y nombró un subcomité del Comité de Criterios de Diagnóstico y Terapéuticos, encargándose de actualizar y revisar los criterios de 1971 ¹⁶. Por lo tanto, los criterios más utilizados son los desarrollados por la ACR, estos criterios fueron publicados en 1982 y revisados por un comité en 1997 para eliminar el criterio de células LE y cambiar el criterio inmunológico para incluir anticuerpos anticardiolipina ¹⁷. Y ya en el 2019, la ACR y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) llevaron a cabo el desarrollo de nuevos criterios de clasificación para LES, cuyo objetivo fue enfocarse verdaderamente en la enfermedad autoinmune y promover la aplicabilidad en el LES juvenil ¹⁸. En anexo de Cuadros (ver anexo 1.1) se muestran los criterios validados de 1997.

1.1.1.5 Tratamiento

Debido a lo heterogéneo del comportamiento del LES no hay un tratamiento general y debe individualizarse con base en las características del paciente y la actividad de la enfermedad e incluso con la posibilidad de acceso a algunos fármacos como las terapias biológicas. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento para evitar los efectos adversos es suspender los inmunosupresores y/o glucocorticoides, o por lo menos, mantener las dosis más bajas posibles para alcanzar la remisión de la enfermedad o, por lo menos, llevar al paciente a la actividad mínima posible ¹⁹. Y dentro de los fármacos más utilizados para el tratamiento de LES son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S), glucocorticoides, terapias inmunosupresoras y los agentes biológicos ²⁰. Como lo vemos en anexos de Cuadros (ver anexo 1.2).

1.1.1.6 Pronóstico

La supervivencia en el LES ha mejorado durante los últimos 70 años, especialmente la mejora de la supervivencia a 5 años es notable desde alrededor del 50% en 1950 hasta el 95% en el 2000 ²¹. Por lo tanto, es importante conocer que la tasa de mortalidad en pacientes con LES en comparación con individuos sanos sigue siendo de 2 a 4 veces mayor ⁹. Sin embargo, existen complicaciones

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo del LES y las que se registran con más frecuencia son las renales, hematológicas y neurológicas ²². Por lo que, la detección en este caso del deterioro cognitivo y la prevención son claves para evitar las complicaciones de la enfermedad ²³.

1.1.2 DETERIORO COGNITIVO

Es importante saber que los trastornos neurocognitivos tienen dominios de la función cognitiva y es probable que estos se vean afectados en alguno de los 6 dominios principales de la cognición como: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción-motor, función y cognición social. Y dentro de los tres síndromes del grupo de trastornos neurocognitivos está el deterioro cognitivo leve ²⁴. El deterioro cognitivo leve es una etapa clínica entre lo que se considera envejecimiento normal y demencia, caracterizándose por un deterioro en la cognición ²⁵.

1.1.2.1 Epidemiología

La prevalencia oscila entre el 16% y el 20% en la mayoría de los estudios, a diferencia de éstos, existen menos estudios de incidencia, con una tasa de 5.1 a 168/1000 personas-año ²⁶.

1.1.2.2 Factores de Riesgo

En cuanto a los factores de riesgo, están bien establecidos como lo son la edad avanzada, sexo masculino, escasa cantidad de años de educación, antecedentes familiares de deterioro cognitivo, presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, tabaquismo, accidente cerebrovascular; así como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y el estilo de vida sedentario cognitivamente o físicamente ^{27 28}.

1.1.2.3 Patogenia

La reducción crónica del flujo cerebral, lleva a un estado de hipoperfusión crónica, destacando la relación de las células cerebrales y la vasculatura. Esto conduce a lesiones en la sustancia blanca, infartos, atrofia cerebral y deterioro de la memoria. Otros factores, como la hipertensión arterial y estilos de vida, considerados modificables; factores genéticos y el envejecimiento deterioran en conjunto la capacidad cognitiva del individuo ²⁹.

1.1.2.4 Diagnóstico

Existen criterios diagnósticos, dentro de los cuales incluyen la preocupación por un cambio en la cognición, función cognitiva anormal en uno o más dominios (atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, cognición perceptual-motora o social) y con actividad diaria normal. Por lo que, las pruebas de detección cognitiva son fundamentales para la evaluación clínica y la más recomendada es la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) ^{30 24}, en donde una puntuación ≤ 25 se considera positiva para deterioro cognitivo, con una sensibilidad 84% y especificidad 100% ³¹, por lo tanto, el punto de corte es de 26 puntos, y se considera sin deterioro cognitivo con un puntaje de 26 a 30 puntos, cada uno de estos puntos obtenidos de cada uno de los dominios de la prueba ³². Esta prueba se realiza en 10 minutos, se suma un punto a los sujetos con escolaridad ≤ 12 años, se encuentra validada en diferentes idiomas y fue diseñada para evaluar deterioro cognitivo leve ³³.

1.1.2.5 Tratamiento

A la fecha aún no existen tratamientos claros para el deterioro cognitivo, algunos respaldan el papel potencial de las terapias noradrenérgicas para retrasar o prevenir la neurodegeneración progresiva en el deterioro cognitivo; o también abordar los factores de riesgo vascular ³⁴.

1.1.3 CAPILAROSCOPIA

La capilaroscopia con pliegue ungueal es una técnica fácil y no invasiva para evaluar la afectación microvascular en enfermedades reumáticas ³⁵. Consiste en la observación in vivo de la microcirculación capilar en el lecho ungueal proximal de las manos, que permite caracterizar alteraciones en la arquitectura vascular y al mismo tiempo del flujo en la microcirculación ³⁶. En la actualidad, el análisis videocapilaroscópico se considera la más sofisticada herramienta para investigar microvasculatura, y también puede detectar el flujo sanguíneo a nivel de los microvasos ³⁷. Y en pacientes ya diagnosticados con una enfermedad sistémica, el daño a los capilares puede reflejar la participación de los órganos internos y ayudar a determinar la etapa de la enfermedad ³⁸.

1.1.3.1 Alteraciones detectadas en la capilaroscopia

La caracterización de los capilares puede ser morfológica y en forma cualitativa, considerando la densidad capilar (con o sin áreas avasculares), dilataciones capilares, deformidades capilares, ramificaciones capilares y la visibilidad del plexo venoso subpapilar ³⁷.

Fiuza y col. en 2018 ³⁹, en un estudio cuyo objetivo fue evaluar la relación entre diagnóstico de glaucoma y los patrones capilaroscópicos de lecho ungueal, realizaron un estudio piloto observacional en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica, midiendo la presión intraocular; sin encontrar una asociación de significancia estadística entre el diagnóstico de glaucoma y el patrón capilaroscópico ($p= 0.86$); en conclusión, no pareció haber una asociación significativa entre el patrón de capilaroscopia y el glaucoma en la esclerosis sistémica.

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

1.1.3.2 Aplicabilidad clínica

Las alteraciones en la capilaroscopia del lecho ungueal se han descrito en diferentes patologías, siendo las mejor caracterizadas en las colagenopatías, por tal motivo lo relacionaremos al LES ³⁶.

1.1.3.3 Importancia

La principal ventaja de la capilaroscopia es la detección temprana de los cambios microvasculares que pueden ocurrir en algunas enfermedades inflamatorias del tejido conectivo ⁴⁰.

1.1.4 DETERIORO COGNITIVO EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El LES puede presentar múltiples síndromes neuropsiquiátricos y entre estos los pacientes pueden presentar en su evolución alteraciones neurocognitivas ⁴¹. El compromiso difuso del sistema nervioso central se puede encontrar en hasta el 80% de los pacientes y conlleva manifestaciones de deterioro cognitivo ⁴². La prevalencia reportada oscila entre 14 a 79% ⁴³. El deterioro cognitivo se define como un déficit en uno o más de los dominios cognitivos que son el lenguaje, memoria, atención y visoespacial/ejecutivo; y representa un síndrome neuropsiquiátrico asociado al LES ⁴⁴.

1.1.4.1 Epidemiología

El deterioro cognitivo representa una de las características neuropsiquiátricas más comunes en pacientes con LES, con una prevalencia que oscila entre el 3% y el 80% ⁴⁵. En el anexo de Cuadros (ver anexo 1.3) se mencionan diferentes artículos con prevalencias encontradas en deterioro cognitivo.

1.1.4.2 Factores de Riesgo

Dentro de los factores de riesgo para un peor pronóstico se encuentran la positividad para autoanticuerpos antifosfolípidos (aPL), en particular anticoagulante lúpico, y la presencia de una dislipidemia concomitante ⁴⁵.

1.1.4.3 Etiopatogenia

La fisiopatología y la patogénesis detrás de las manifestaciones del LES son de naturaleza multifactorial, se atribuyen principalmente a anomalías vasculares e interacción entre autoanticuerpos y mediadores inflamatorios ³². El deterioro cognitivo en el LES está mediado por la actividad de autoanticuerpos y los mecanismos con la isquemia ⁴⁶. Por lo tanto, los dos procesos fisiopatológicos que se consideran responsables del desarrollo de la manifestación neuropsiquiátrica del LES son: lesión mediada por anticuerpos y complejos inmunes en los vasos pequeños y grandes ³². Además, recientemente se ha investigado que lo que contribuye a la condición de inflamación crónica en el LES es el envejecimiento inmunológico acelerado y se ha observado inmunosenescencia temprana en las mujeres de edad relativamente más jóvenes con LES, y un rasgo distintivo de esta es el perfil de riesgo inmunológico en los pacientes con LES que mostraron funciones cognitivas disminuidas ⁴⁷.

1.1.4.4 Diagnóstico

La cognición generalmente se estudia mediante la administración e interpretación de pruebas conductuales estandarizadas para examinar dominios cognitivos como la atención, la memoria, las habilidades de razonamiento/ejecutivo, el lenguaje, la visuopercepción y el sensor sensoriomotor; y en el LES, los déficits suelen aparecer en la atención y el procesamiento de la información, el aprendizaje y la memoria, y la función ejecutiva; por lo que la mayoría de los pacientes tienen un patrón fluctuante y evanescente de deterioro cognitivo, y solo una minoría muestra una disminución progresiva ⁴⁸.

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

1.1.4.5 Pruebas que se han utilizado para medir el deterioro cognitivo

Existen varias pruebas para medir el deterioro cognitivo que se han utilizado en LES, y en el anexo de Cuadros (ver anexo 1.4) se muestran varios parámetros para poder saber cual tiene más validez y confiabilidad; además, la batería neuropsicológica es el estándar de oro, requiere mucho tiempo; por lo tanto, Paez-Venegas y col³¹, recomiendan a los reumatólogos aplicar la prueba MoCA porque es una herramienta valiosa y de fácil implementación para detectar el deterioro cognitivo en pacientes con LES.

1.1.4.6 Técnicas de imagen para el diagnóstico

También existen técnicas de imagen para el diagnóstico y los estudios de resonancia magnética demuestran anomalías en pacientes con LES con deterioro cognitivo, debido a que revelan una disminución de los volúmenes del hipocampo⁴⁹.

1.1.4.7 Tratamiento

La estrategia inicial para el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con LES debe ser identificar y tratar cualquier causa secundaria o exacerbante del deterioro, y el uso regular de aspirina en pacientes con LES se asoció con un mejor rendimiento cognitivo; la rehabilitación cognitiva es un enfoque terapéutico alternativo o complementario⁴⁸.

1.1.5 CAPILAROSCOPIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Los pacientes con LES presentan en un 25% a 30% un patrón normal capilaroscópico y cuando se presentan alteraciones capilaroscópicas es cuando el LES se asocia a fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti U1-RNP o anticuerpos anticardiolipinas³⁶. Por lo que, es importante realizar capilaroscopia en pacientes con LES, ya que la afectación vascular en el LES es común e involucra múltiples

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo sistemas como la piel, los glomérulos renales, el sistema cardiovascular, el cerebro, etc ³⁵.

1.1.6 DETERIORO COGNITIVO Y CAPILAROSCOPIA

Tenemos que recordar que el endotelio desempeña un papel crucial en la regulación del tono vascular y el mantenimiento de la homeostasis vascular, debido a que equilibra la vasoconstricción y la vasodilatación para proporcionar una presión de perfusión adecuada a los órganos diana. Por lo tanto, la disfunción endotelial crónica juega un papel importante en dañar los vasos sanguíneos pequeños, lo que resulta en isquemia cerebral manifestada por cambios subcorticales focales; Concoli y col en el 2018, estudiaron la asociación entre el deterioro cognitivo y la disfunción endotelial en pacientes hipertensos con cambios cerebrales isquémicos subcorticales durante la resonancia magnética, pero sin síntomas de enfermedad cerebrovascular; encontrando que los pacientes con hipertensión de grado II-III sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular tenían signos de deterioro cognitivo; el deterioro cognitivo empeora a medida que disminuye el potencial vasodilatador de las arterias cerebrales grandes y eventualmente conduce a perturbaciones microcirculatorias ⁵⁰.

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1 DETERIORO COGNITIVO EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

De acuerdo con D'Amico M.A y col. en 2015 ⁴⁴, observaron que, es importante la planificación de estrategias de rehabilitación de las funciones mentales superiores para enlentecer la evolución de los trastornos cognitivos, y con base a los resultados de 86 pacientes con LES en cinco centros de Reumatología, incluyendo pacientes con trastornos atencionales y de memoria sin estudios cognitivos previos, reportó frecuencia del deterioro cognitivo del 65%, depresión en 41 pacientes (48%) por medio del cuestionario de Beck, 22 con grado leve, 16 con grado moderado y 3 grado severo; y al comparar los pacientes con grados moderados y severos (7 y 8 pacientes respectivamente) y su rendimiento cognitivo (con deterioro focal y deterioro multifocal, 28 de cada grupo) no hallaron diferencias significativas, $p= 0.731$; y al comparar los pacientes con menor escolaridad, no se encontraron diferencias entre los que no presentaron deterioro cognitivo y los que presentaron deterioro focal o multifocal ($p=0.37$); por lo que se destacó la importancia de incorporar el estudio neurocognitivo en los pacientes con LES.

Yue y col. 2020 ⁵¹, incluyeron 78 pacientes con LES, dentro de los cuales 88.5% mujeres y 11.5% hombres, encontrando 53 con deterioro cognitivo con una media 34.40 ± 11.94 y 25 sin deterioro cognitivo con una media 26.92 ± 9.70 ; además de 20 controles sanos; en comparación con el grupo de LES sin deterioro cognitivo (26.92 ± 9.70), los participantes del grupo de LES con deterioro cognitivo eran mayores (34.40 ± 11.94 , $p= 0.005$) y con menos años de educación (8.70 ± 3.20 , 11.96 ± 3.28 , respectivamente con una $p <0.001$), por lo que no hubo diferencias significativas entre los grupos con y sin deterioro cognitivo acerca de factores como ansiedad (11 y 8 pacientes), depresión (24 y 7 pacientes) y SLEDAI (10 pacientes en cada grupo), $p= 0.662$, 0.363 y 0.429 respectivamente; y por otra

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo parte, encontraron que en el grupo de participantes de LES con deterioro cognitivo el desempeño fue significativamente peor (20.40 ± 3.54), mientras que en el grupo de LES sin deterioro cognitivo el desempeño fue similar al del grupo sano (27.32 ± 1.52 , 25.95 ± 3.15 respectivamente).

Raeeskarami y col. 2020⁵², descubrieron cambios de capilaroscopia en el pliegue ungueal y correlacionaron estos hallazgos con parámetros clínicos y de laboratorio, estudiando a 49 pacientes pediátricos con LES y 30 niños sanos, con una media para la edad 11.55 ± 3.84 y 12.33 ± 3.84 respectivamente; excluyendo a pacientes con síntomas y signos del SNC como deterioro cognitivo leve y trastorno del estado de ánimo; los pacientes con LES juvenil tenían un 55.1% de morfología anormal (22.4% ramificado y 32.7% con tortuosidad), de diámetro agrandado 93.9% (85.7% irregular y 8.2% regular), de arquitectura desorganizada 8.2% y de densidad reducida 26.5%; utilizando el método de regresión lineal se observó que el patrón ramificado de capilaroscopia y la afectación del SNC se correlacionó significativamente ($p = <0.03$) en una niña de 8 años con LES juvenil con retraso del desarrollo motor, en su capilaroscopia se demostró pérdida de densidad ($<7/mm$) y patrón de ramas; y no se encontró correlación entre anticuerpos antifosfolípidos y anti-DNA.

2.2 CAPILAROSCOPIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Shenavandeh y col. en 2017⁵³, en un estudio cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre los cambios capilaroscópicos del pliegue ungueal y la actividad de la enfermedad, la afectación cutánea y renal en pacientes con LES; a 108 pacientes con LES de entre 16 y 74 años, con una media para la edad (34.1 ± 10.5), en donde 91 eran mujeres (84.3%) y 17 eran hombres (15.7%); se les realizó capilaroscopia y se observaron cambios morfológicos en el lecho ungueal en 102 pacientes (94.4%) y de éstos pacientes el patrón de esclerodermia específico de

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo capilaroscopia se encontró en 9 pacientes (8.3%) con LES, la actividad de la enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes con cambios mayores ($p < 0.002$); y entre los hallazgos capilaroscópicos entre pacientes con LES activo e inactivo se observó una incidencia significativamente mayor de hemorragia en los pacientes con LES activo ($p < 0.04$); además, se evaluaron los hallazgos capilaroscópicos de 20 pacientes con LES y el alargamiento de las asas capilares se asoció directamente con la afectación cutánea y renal ($p < 0.04$); no se encontró otra correlación entre anomalías capilares y la presencia de estas afectaciones orgánicas ($p > 0.05$).

Ricciari y col. en 2005⁵⁴, describieron las características típicas de la capilaroscopia en lecho ungueal en 44 pacientes con LES hospitalizados, cuya distribución fue de 40 mujeres y cuatro hombres, con una media de 36.2 años (rango 25 - 47); en resumen, tres pacientes (6.8%) con pérdida de capilares, 18 (41%) con variabilidad de longitud capilar, 16 (36.5%) con capilares más cortos y dos (4.5%) capilares más largos; además, 26 (59%) capilares tortuosos, siete (16%) serpenteantes, tres (7%) extraños y dos (4.5%) ramificados. Por lo que, en los pacientes con LES con un puntaje capilaroscópico >1 se asoció con mayor frecuencia con puntuaciones de actividad de la Medición de la Actividad Lúpica del Consenso Europeo (ECLAM) y SLEDAI ($p = 0.005$ y 0.01 respectivamente); en conclusión, los pacientes con LES hospitalizados que en su mayoría eran pacientes con enfermedad activa, no se encontraron en un grupo específico de hallazgos capilaroscópicos.

Fatemi y col. en 2019⁵⁵, tuvieron como objetivo determinar los cambios capilaroscópicos en pacientes con LES, y lo realizaron en 59 pacientes con LES y 31 controles sanos, con edades medias de los pacientes y de los controles de 34.7 y 31.3 años respectivamente, evaluaron parámetros capilaroscópicos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos; para evaluar la asociación entre los cambios

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo capilaroscópicos y los diferentes aspectos del LES, se calculó la puntuación de las anomalías de la capilaroscopia; en donde la avascularidad fue significativamente más común en pacientes con LES que en los controles ($p= 0.0001$), es decir, 55 (93%) frente a 19 (61%) pacientes, respectivamente, la puntuación total media fue significativamente mayor en los pacientes que en los controles ($p= 0.0001$, 2.90 ± 0.64 , 2.18 ± 0.91 respectivamente); se realizó análisis de regresión lineal univariable para comprender la asociación del predictor y la puntuación total, en donde SLEDAI fue un posible predictor de avascularidad con OR (95% CI) 2.50 (0.89 – 6.97), $p= 0.08$, por lo tanto el estudio demostró asociaciones entre la actividad de la enfermedad y cambios capilaroscópicos más severos (avascularidad).

2.3 DETERIORO COGNITIVO Y CAPILAROSCOPIA

Cousins y col. en 2018 ⁵⁶, tuvieron como objetivo examinar la morfología capilar del lecho ungueal utilizando vídeo capilaroscopia ungueal en sujetos con demencia por Alzheimer, con deterioro cognitivo y con cognición normal; el estudio se realizó en 61 participantes (28 sin deterioro cognitivo, 15 con deterioro cognitivo y 18 con demencia por Alzheimer), en donde la mayor severidad de tortuosidad se asoció con Alzheimer con un OR: 10.6, IC 95% ($p = 0.0018$) y en pacientes con deterioro cognitivo con un OR: 7.4, IC 95% ($p = 0.023$); como conclusión en comparación con los sujetos con y sin deterioro cognitivo, los que tuvieron significativamente mayor tortuosidad capilar fueron los de demencia por Alzheimer y no existió diferencia entre los sujetos con y sin deterioro cognitivo. Y hasta la fecha no ha sido estudiado en pacientes con LES.

Groșeanu y col. en 2016 ⁵⁷, evaluaron la prevalencia de deterioro cognitivo en Esclerosis Sistémica, la asociación con las características de la enfermedad y el impacto en la vida diaria; los pacientes se evaluaron para determinar la afectación de los órganos, el perfil de autoanticuerpos, la actividad y la gravedad de la

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo enfermedad; de un total de 70 pacientes con Esclerosis Sistémica, se identificaron con deterioro cognitivo 65.71%, con una puntuación media de MoCA de 26 (± 2.83) y se relacionó con la edad avanzada ($p= 0.001$), la procedencia rural ($p= 0.003$), la gravedad de la enfermedad ($p=0.029$) y la mala calidad de vida ($p= 0.003$); además, se identificaron correlaciones con un patrón de capilaroscopia avanzada ($p= 0.006$); en donde, se observó una mayor prevalencia de deterioro cognitivo en Esclerosis Sistémica asociada a la edad, la afectación muscular y la mala calidad de vida; pero se necesitan más estudios para compararlos con controles sanos y evaluar el papel del daño microvascular.

CAPÍTULO 2

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune que se encuentra entre las principales 20 causas de muerte en mujeres entre 5 y 64 años, y que tiene varios tipos de manifestaciones en múltiples órganos. Dentro de los cuales, los pacientes pueden estar afectados por síntomas neurológicos y psiquiátricos con un amplio rango de prevalencia y gravedad. Y el compromiso difuso del Sistema Nervioso Central se puede encontrar hasta el 80% de los pacientes y esto conlleva a manifestaciones del deterioro cognitivo.

Si bien el diagnóstico temprano de deterioro cognitivo puede permitir una intervención temprana, la batería que es el estándar de oro recomendada por el ACR, requiere mucho tiempo y está asociada con una carga de costos, lo que limita la practicidad de su administración como herramienta de detección en todos los pacientes con un posible deterioro cognitivo.

Por lo tanto, la evaluación cognitiva de Montreal puede ser una herramienta útil para la detección de deterioro cognitivo en la atención clínica de rutina, ya que es una prueba breve, disponible en diferentes idiomas, con sensibilidad del 84% y especificidad del 100% y fácil de administrar; todo ello sugiere que es una herramienta de detección efectiva que puede identificar a los pacientes con LES y se beneficiarían de una evaluación neuropsicológica adicional.

Además, se ha demostrado que, dentro de los mecanismos fisiopatológicos del LES, se encuentra el daño endotelial, con alteraciones microvasculares y conduce a una disfunción orgánica múltiple grave. Debido a esto, es importante conocer acerca de la capilaroscopia del lecho ungueal, que es una técnica de

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo imagen no invasiva y ha sido utilizada como herramienta diagnóstica complementaria, la cual permite detectar daño microvascular precoz mediante el análisis de la arquitectura y funcionalidad de la microcirculación. Esto parece valer la pena, ya que la afectación vascular en el LES es común e involucra múltiples sistemas como la piel, los glomérulos renales, el sistema cardiovascular, el cerebro, entre otros. Además se han descrito hallazgos capilaroscópicos en LES, pero en ningún artículo se han descrito relacionadas con el deterioro cognitivo. Por lo anterior surge la siguiente pregunta:

¿Son los hallazgos por capilaroscopia diferentes entre pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo?

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

4. HIPÓTESIS

Los hallazgos por capilaroscopia entre pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo son diferentes

5. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la vasculitis constituye una amenaza para la vida, es importante conocer que el endotelio desempeña un papel en la regulación del tono vascular ya que equilibra la vasoconstricción y la vasodilatación para proporcionar una perfusión adecuada. Por lo que cuando existe disfunción endotelial crónica se llegan a dañar los vasos sanguíneos pequeños.

Por lo tanto, la investigación tiene una gran importancia debido a que aportaremos para aumentar el índice de innovación en México con la investigación y además, porque en el LES existe daño endotelial con alteraciones microvasculares, que sumado a los factores de riesgo para el desarrollo de Deterioro Cognitivo como son enfermedades cardiovasculares y diabetes, que al disminuir el potencial vasodilatador de los grandes vasos conduce a perturbaciones microcirculatorias. Encontrando que esta alteración en la capacidad vasodilatadora de las arterias cerebrales aumenta el riesgo de alteraciones cognitivas.

Tomando en cuenta los antecedentes y dado que se han mencionado las alteraciones vasculares en el LES, el estudio de la capilaroscopia por medio de los hallazgos capilaroscópicos da información precoz de cambios microvasculares y da la oportunidad de dar tratamiento oportuno, para tener un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

- Comparar los hallazgos capilaroscópicos en pacientes LES con y sin deterioro cognitivo

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con LES
- Determinar la frecuencia de hallazgos capilaroscópicos en pacientes con deterioro cognitivo
- Comparar cada uno de los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con y sin deterioro cognitivo

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio fue comparativo, observacional, transversal, prolectivo y homodémico.

7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TIEMPO

Esta investigación se llevó a cabo con los pacientes de la cohorte en el servicio de Reumatología en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional (CMN) Lic. Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla, de agosto de 2019 a junio 2021.

7.3 MARCO MUESTRAL

7.3.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo conformada por pacientes que cumplieron con los criterios clasificatorios del ACR 1997 para Lupus Eritematoso Sistémico y que acudieron a la consulta de Reumatología en UMAE Hospital de Especialidades CMN Lic. Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla. Con aprobación del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) y registrado con el número 814 (ver Anexo 2.1). Y con el registro del Comité de Investigación del IMSS con número R-2020-2106-005 (ver Anexo 2.2)

El muestreo realizado fue de tipo no probabilístico. Y la muestra fue calculada con la fórmula de comparación de proporciones independientes, dando como resultado 52 sujetos en el primer grupo y 52 en el segundo grupo. Y debido a que contamos con una población finita, el tamaño de la muestra fue por conveniencia.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CASOS

1. Pacientes de ambos sexos, de 18 a 65 años
2. Pacientes que firmen consentimiento informado para participar en el estudio
3. Pacientes que cuenten con zona periungueal con adecuada visibilidad para la realización de capilaroscopia
4. Puntaje de MoCA < 26

7.4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES

1. Pacientes de ambos sexos, de 18 a 65 años
2. Pacientes que firmen consentimiento informado para participar en el estudio
3. Pacientes que cuenten con zona periungueal con adecuada visibilidad para la realización de capilaroscopia
4. Puntaje de MoCA \geq 26

7.4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CASOS Y CONTROLES

1. Analfabetas y discapacidad visual
2. Con daño neuropsiquiátrico con psicosis
3. Con antecedentes de enfermedad vascular cerebral (EVC), epilepsia, Síndrome Antifosfolípido (SAAF) y/o Esclerosis Sistémica
4. Con hábito tabáquico activo
5. Embarazadas

7.4.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DE CASOS Y CONTROLES

1. Pacientes que una vez iniciada la evaluación cognitiva no quisieron seguir participando
2. Pacientes a los cuales no se les pueda realizar capilaroscopia adecuadamente por presentar poca visibilidad por las características de la piel (hiperpigmentación o edema)

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

3. Pacientes que no acudan a citas para realización de capilaroscopia
4. Pacientes que decidan no continuar participando en el estudio

7.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

Variables de Estudio

Variable Dependiente: Deterioro Cognitivo

Variable Independiente: Hallazgos capilaroscópicos

Variables de Ajuste: Edad, Diabetes Mellitus 2 (DM2), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), glucocorticoides

Variables Demográficas: Género, Escolaridad, Tiempo de evolución de la enfermedad de LES, Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico Mexicano (MEX-SLEDAI), Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico (SLICC), Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) (ver Anexo 3 y 4).

7.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

7.6.1. INSTRUMENTOS

1) DE DATOS. Se citaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para llenar a partir de interrogatorios los siguientes formatos:

a) CONSENTIMIENTO INFORMADO. Carta de consentimiento informado para la participación en proyectos de investigación clínica. (Anexo 5).

b) HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y OTROS FORMATOS. Documento que describe los datos demográficos, duración de la enfermedad,

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo manifestaciones clínicas, tratamiento, otras patologías. (Anexo 6), con el fin de obtener datos demográficos, clínicos con actividad, tratamiento y la duración de su enfermedad. Además de aplicar MEX SLEDAI que es el Índice de actividad del LES (Anexo 7) y SLICC que es el Índice de daño crónico (Anexo 8) y el CES-D que es una escala para clasificar a las personas con la presencia o ausencia de síntomas depresivos (Anexo 9).

c) FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE CAPILAROSCOPIA. Documento para colocar los tipos de parámetros encontrados en cada una de las manos desde el 2do al 5to dedo y colocar el folio de las fotografías. (Anexo 10).

2) PASOS PARA LA CAPILAROSCOPIA. Para realizar el estudio, el Reumatólogo experto, fue el encargado de verificar que se encontrará el área donde se realizaría la capilaroscopia a una temperatura entre 20°C y 23°C. Posteriormente, el Reumatólogo se colocó frente al paciente, colocó la mano del paciente frente a él (inició con la mano dominante, por el segundo hasta el 5to dedo) sobre una superficie plana y colocó una gota de aceite mineral para evitar la refringencia de la piel en cada unión de la uña con el dedo (donde evaluó del 2do al 5to dedo de cada mano), y posteriormente colocó el microscopio USB Magnifier que va conectado a una computadora para obtener ampliaciones de 200 x en la unión de la uña con la cutícula para la visualización de los capilares. Se limpiaron restos de aceite mineral en cada uno de los dedos. Posteriormente se realizó mismo procedimiento en mano no dominante. Durante el estudio se tomaron fotografías de las lesiones más representativas con el mismo programa del microscopio y se identificó cada una de las fotografías con un número secuencial para guardarlo en la computadora del alumno de maestría.

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

3) EVALUACIÓN COGNITIVA DE MONTREAL. Prueba desarrollada para detectar deterioro cognitivo leve. Evalúa 8 dominios y a cada uno se le otorga determinado puntaje, los detalles son los siguientes: visoejecutivo 5 puntos, identificación 3 puntos, atención 6 puntos, lenguaje 3 puntos, abstracción 2 puntos, memoria diferida 5 puntos y dominio de orientación 6 puntos; MoCA demostró una alta fiabilidad prueba-reprueba, buena consistencia interna y se estableció la validez de contenido ⁵⁸. La puntuación abarca de 0 a 30 puntos y se suma un punto a los sujetos con escolaridad ≤ 12 años, con punto de corte de 26 puntos para deterioro cognitivo leve ³³ (Anexo 11).

7.6.2. ESTRATEGIAS DE TRABAJO

- 1) REGISTRO. Se cuenta con registro por parte del Comité local de Ética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, siendo el número 814 y el registro en el Instituto Mexicano del Seguro Social con el número R-2020-2106-005.
- 2) ENTRENAMIENTO PARA CERTIFICACIÓN. Se realizó el programa de capacitación y certificación de la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) (Anexo 12) para tener más confianza en la forma en que se administran, califican e interpretan las pruebas.
- 3) PRUEBA PILOTO. Se realizaron dos pruebas piloto a 10 pacientes lúpicas que no se incluyeron como casos o controles de nuestro estudio. En la primera para evaluar la consistencia intraobservador para capilaroscopia y que tuvieran las siguientes características: que no hubiesen tenido tratamiento en las uñas el último mes, aplicación de esmalte en las uñas, ni antecedente de alteraciones ungueales ⁵⁹. Y la segunda prueba piloto fue para la evaluación cognitiva de Montreal posterior al entrenamiento de la

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
certificación, informándoles en que consiste la evaluación cognitiva; ambas con previa firma del consentimiento informado.

Para la realización del proyecto:

- 1) IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN. Ya que se autorizó por parte de los Comités de Ética, se invitó de manera verbal a los pacientes con diagnóstico de LES que acudieron a la consulta de Reumatología en UMAE Hospital de Especialidades CMN Lic. Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla y que reunieron criterios de selección, a participar en forma voluntaria en nuestro estudio. Además, se entregó una lista de instrucciones para cuando acudieran a la realización de capilaroscopia, se presentaran en esas condiciones, dentro de las cuales incluyeron: no haber presentado trauma local reciente en los dedos, no haber llevado esmalte en las uñas, no haber tomado café o fumado 4 horas antes del estudio y no haberse quitado las cutículas de las uñas durante un mes para evitar traumatismos.
- 2) FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO. Se citó a la consulta externa de Reumatología a los pacientes que aceptaron la realización del estudio; y se les proporcionó y explicó el consentimiento informado (Anexo 5).
- 3) EXPLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO. Se informó en que consistía el proyecto, los riesgos, beneficios y su participación, además se hizo hincapié en el manejo confidencial de sus datos. Para realizar este estudio, se le pidió al paciente que contestara unas preguntas para evaluar los datos generales en la hoja de recolección de datos (Anexo 6), datos de la enfermedad como: medir la actividad de la enfermedad (MEX SLEDAI) (Anexo 7) y medir si tenía daño en alguna parte de su cuerpo como la piel, articulaciones, cerebro, riñón o en su sangre (SLICC) (Anexo 8); y un instrumento para clasificar a las personas con la presencia o ausencia de síntomas de depresión durante la última semana que se llama la Escala para Depresión del Centro de Estudios

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo Epidemiológicos (CES-D) (Anexo 9). Se realizó la capilaroscopia por Reumatólogo certificado (Pamela Munguía Realpozo) con la toma de fotografías y se colocó el número de folio en el formato de recolección de datos de capilaroscopia (Anexo 10). Por último, se otorgó una evaluación que fue aplicada por el investigador entrenado y certificado (María de Lourdes Galaviz Silva) para valorar algunas funciones del cerebro, la cual sólo duró menos de 10 minutos y se le sumó un punto a los sujetos con escolaridad ≤ 12 años y el instrumento se llama Montreal (MoCA) (Anexo 11).

- 4) REALIZACIÓN DE CUESTIONARIOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS. Con la hoja de recolección de datos se realizó una entrevista estructurada, con el fin de obtener datos demográficos (Anexo 6), clínicos con actividad, tratamiento y la duración de su enfermedad. Además, se aplicó MEX SLEDAI que es el Índice de actividad del LES (Anexo 7) y SLICC que es el Índice de daño crónico (Anexo 8), CES-D que es la escala para clasificar a las personas con ausencia o presencia de síntomas depresivos (Anexo 9).
- 5) REALIZACIÓN DE CAPILAROSCOPIA. Se llevó a cabo la capilaroscopia por parte del Reumatólogo experto y entrenado, el cual estuvo cegado a los resultados de la evaluación de deterioro cognitivo.
- 6) REALIZACIÓN EVALUACIÓN COGNITIVA. Se aplicó la evaluación cognitiva de Montreal, por parte del investigador entrenado y certificado para realizar la conformación de los grupos y estuvo cegado a los resultados de la capilaroscopia.
- 7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO, DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN. Posteriormente la información obtenida fue capturada en una base de datos del programa

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
Excel, se realizó análisis estadístico mediante el software estadístico SPSS (IBM SPSS statistics) y se realizó interpretación de resultados.

7.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida se concentró en una base de datos de Excel y se analizó con el programa estadístico Statistics Program Sciences Socials for Mac, version 23 (SPSS). Se evaluó concordancia intraobservador utilizando kappa. Se realizaron pruebas de normalidad por medio de contraste de hipótesis (prueba de Kolmogorov-Smirnov) para evaluar las distribuciones de las variables y para el análisis descriptivo de las variables numéricas se utilizó media y desviación estándar cuando fueron de distribución normal. Y para las que presentaron distribución no normal se expresaron en mediana y rangos intercuartílicos. Y para las variables categóricas, medidas de frecuencia con proporciones. Por lo que, se presentó la información en números absolutos y proporciones; los gráficos de barra se generaron para mostrar las frecuencias.

Se utilizaron prueba T de Student, U de Mann-Whitney para la diferencia de promedios en variables numéricas con distribución normal y distribución no normal respectivamente; y prueba de Chi cuadrada para la diferencia de proporciones en variables nominales. Posteriormente, se llevó a cabo análisis inferencial, se aplicó la prueba estadística de acuerdo con los objetivos de estudio y la escala de medición de las variables, fue por medio de Chi cuadrada para comparar la diferencia de proporciones que existe entre los grupos en variables categóricas de 2 grupos independientes (hallazgos capilaroscópicos y deterioro cognitivo) comparando los valores esperados con los valores observados, de acuerdo con la Hipótesis Nula, por medio del tipo de Chi cuadrada de pruebas de bondad de ajuste y pruebas de homogeneidad.

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

Se realizó regresión logística multivariada, tomando en cuenta al deterioro cognitivo como la variable dependiente, para las variables independientes los capilares dilatados, además, ajustado a variables de ajuste (edad, glucocorticoides, Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus 2) y la variable significativa en el análisis bivariado como el tiempo de diagnóstico de la enfermedad; en el cual se empleó un valor significativo de $p \leq 0.05$ y se obtuvo el OR e intervalos de confianza al 95%. No se incluyeron otras variables potenciales de ajuste debido a que el tamaño de la muestra no tiene el poder estadístico para ejecutarlo.

8. RESULTADOS

En el estudio aceptaron participar 105 pacientes, de los cuales no fueron incluidos 40, debido a que 31 fueron eliminados: 27 porque no acudieron a la cita para realizarse la capilaroscopia por motivos de la pandemia y 4 por presentar poca visibilidad al realizar la capilaroscopia; y 9 fueron excluidos por motivos de salud: 2 por EVC que les impedía realizar la evaluación de MoCA, 1 por daño neuropsiquiátrico, 1 por Esclerosis Sistémica, 1 por Epilepsia, 1 por embarazo y 3 por Síndrome antifosfolípido. Figura 1.

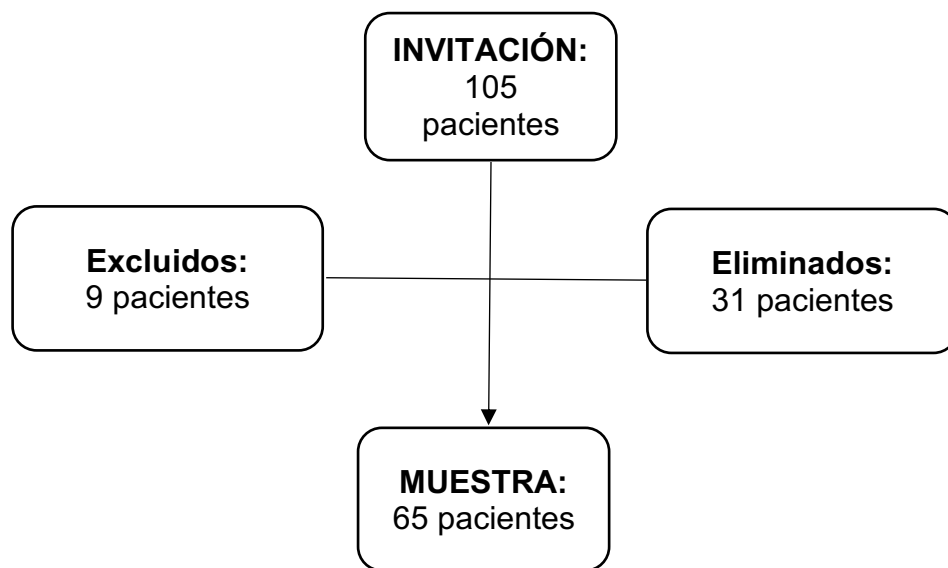


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de inclusión

Por lo tanto, el total de participantes en el estudio fue de 65 pacientes con LES de la consulta externa de Reumatología, con una edad de 18 a 65 años, sus características demográficas se muestran en el Cuadro 1. En dicho cuadro es de remarcar que la mayoría de los pacientes son mujeres y únicamente se presentan 2 hombres (3.07%). Con una mediana de escolaridad de 12 años, considerando a 3 pacientes que no tenían escolaridad, pero sí sabían leer y escribir.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con LES

N = 65		
Variables Demográficas		
Género Femenino (n, %)	63	(96.92)
Edad en años (media ± DE)	44.08 ± 11.87	
Ocupación (n, %)		
Profesional	7	(10.76)
Técnico	2	(3.07)
Empleado	22	(33.84)
Jubilado	1	(1.53)
Ama de Casa	28	(43.07)
Estudiante	3	(4.61)
Comerciante	2	(3.07)
Años de escolaridad	12.00 (RIQ 9-16) *	
Grado de escolaridad (n, %)		
Ninguna	3	(4.61)
Primaria	5	(7.69)
Secundaria	12	(18.46)
Preparatoria	10	(15.38)
Carrera Técnica	12	(18.46)
Licenciatura	21	(32.30)
Posgrado	2	(3.07)

LES. Lupus Eritematoso Sistémico. *: mediana y rango intercuartil. RIQ: rango intercuartil. DE: desviación estándar.

A continuación, en el Cuadro 2 se resumen los principales datos relacionados a la enfermedad. De los 65 pacientes, sólo un paciente se encontró con actividad del LES por medio de MEX-SLEDAI; además, por medio del CES-D, 42 pacientes (64.56%) no presentaron síntomas de depresión en la última semana, ya que el puntaje fue menor a 24. Otras comorbilidades presentadas fueron hipotiroidismo en un 16.92% y otras enfermedades, como osteoporosis, osteopenia, insuficiencia venosa periférica y rinitis alérgica en 23.07%.

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes con LES

N = 65		
<i>Variables de la Enfermedad</i>		
Tiempo de evolución de LES (años)	15.00 (RIQ 12-19) *	
Puntaje MEX-SLEDAI (media ± DE)	0.85 ± 2.11	
Puntaje SLICC (media ± DE)	0.26 ± 0.66	
CESD puntaje (depresión)	21.00 (RIQ 15.50-27.50) *	
Comorbilidades		
DM2, (n, %)	6	(9.23)
HAS, (n, %)	17	(26.15)
Dislipidemia, (n, %)	10	(15.38)
Tratamiento		
AINE'S, (n, %)	32	(49.23%)
Inmunosupresores, (n, %)	34	(52.30%)
Antimaláricos, (n, %)	38	(58.46%)
Glucocorticoides, (n, %)	56	(86.15%)

LES. Lupus Eritematoso Sistémico. *: mediana y rango intercuartil, RIQ: rango intercuartil, DM2. Diabetes Mellitus 2, HAS. Hipertensión Arterial Sistémica, AINE'S. Antiinflamatorios no esteroideos

Al momento del estudio, los pacientes se encontraron con una mediana de dosis de glucocorticoides de 5 mg/día y un rango intercuartilico (2.5-10). Por lo que se observa, que los pacientes tienen dosis bajas de glucocorticoides y los AINE'S no son el tratamiento más usado. Entre otros tratamientos, se encontraron los antihipertensivos y/o vasodilatadores en 21 pacientes (32.30%).

8.2. Hallazgos Capilaroscópicos

Para la realización de la capilaroscopia y calibrar su precisión, se realizó un estudio piloto con 10 pacientes con LES que no fueron incluidas en el estudio, en el cual se encontró un Kappa de 0.73 para capilares dilatados, visibilidad del plexo subpapilar y neovasos; 0.8 para entrecruzamientos y de 1 para avascularidad, desorganización y hemorragias; que son valores con un grado de acuerdo muy bueno.

Se realizó la evaluación de la microvasculatura por capilaroscopia al total de los participantes, encontrándose hallazgos capilaroscópicos anormales a 47

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo (72.30%), siendo el más frecuente la presencia de entrecruzamientos, como se observa en la Figura 2 y 3.

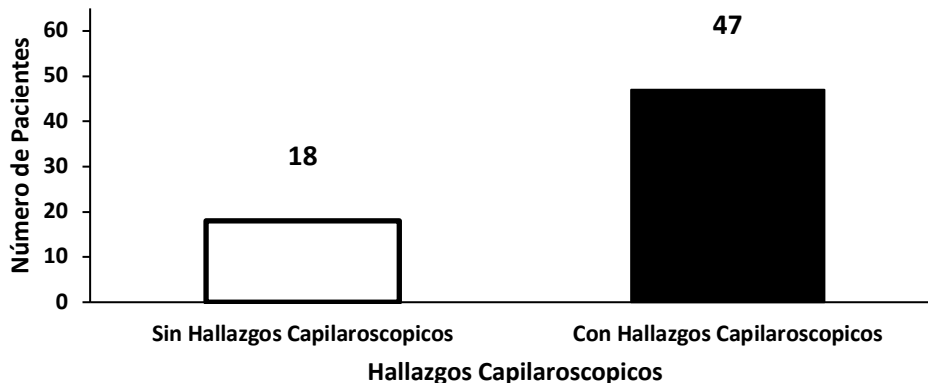


Fig. 2. Frecuencia de Hallazgos Capilaroscópicos en los pacientes con LES

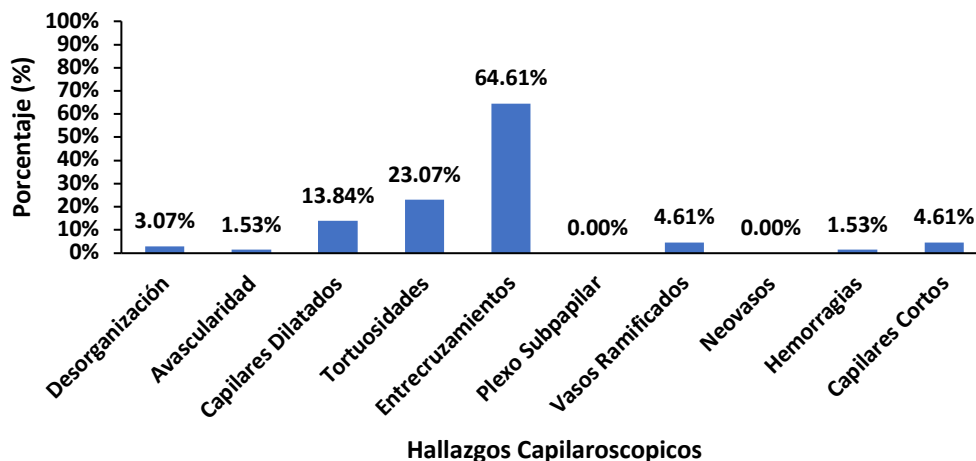


Fig. 3. Frecuencia de cada uno de los hallazgos capilaroscópicos en los pacientes con LES

En las figuras 4 y 5 se muestran fotografías de capilaroscopias de los participantes; la Figura 4 es una fotografía de una capilaroscopia con parámetros

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo normales y la Figura 5 son algunos de los hallazgos capilaroscópicos que se observaron.



Fig. 4. Fotografía de capilaroscopia normal en paciente con LES, que muestra la disposición regular de las asas capilares

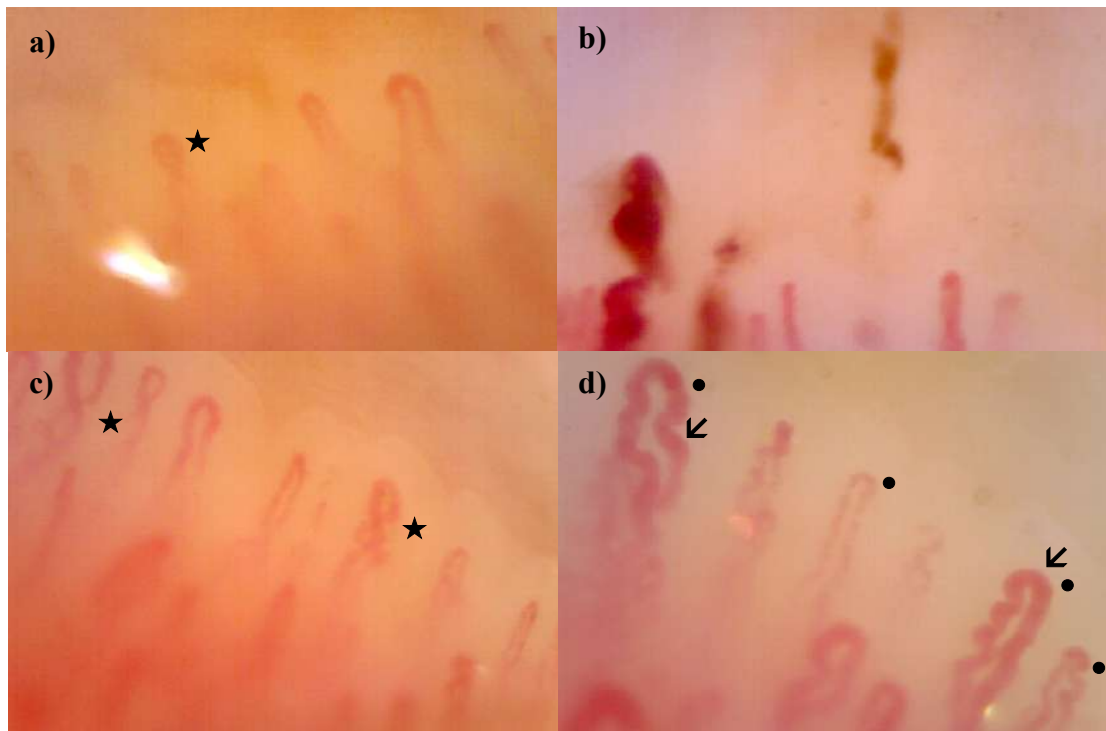


Fig. 5. Fotografías de pacientes con LES con hallazgos capilaroscópicos (200x)

a) Entrecruzamientos (★). **b)** Hemorragias. **c)** Entrecruzamientos (★).

d) Dilataciones (↙), Tortuosidades (•)

8.3. Evaluación Cognitiva por MoCA

Al realizar la evaluación MoCA a los participantes, la mediana del puntaje MoCA se encontró de 25 con rango intercuartil (22.00-26.50), además, se obtuvieron dos grupos: casos y controles; en el grupo de casos se encontró a 53.84% que son los que tienen deterioro cognitivo y en el grupo control a 46.15% que son los que no tienen deterioro cognitivo, como se observa en la Figura 6, y el dominio del lenguaje fue el más afectado en ambos grupos. De los 35 pacientes en el grupo de casos, de acuerdo al puntaje obtenido por MoCA, se encontraron 32 (91.43%) con deterioro cognitivo leve. Y de los 35 pacientes, 22 pacientes (46.80%) se observaron alteraciones capilaroscópicas.

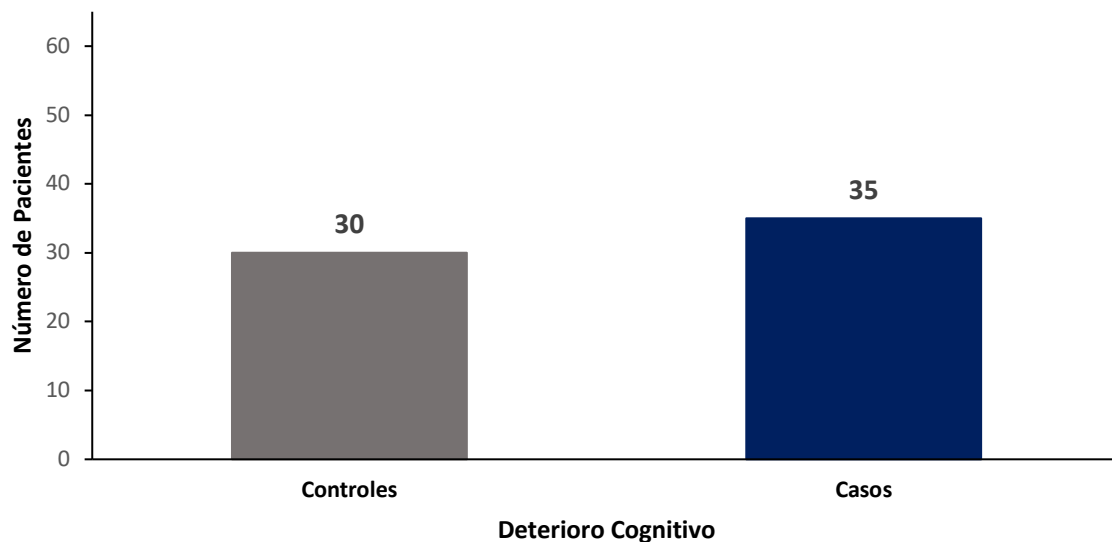


Fig. 6. Frecuencia de Deterioro Cognitivo en los pacientes con LES

8.4. Comparación de variables demográficas y clínicas en grupos de estudio

Al realizar la comparación entre los grupos de estudio de las variables analizadas se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables: edad, años de escolaridad, tiempo de diagnóstico de LES, puntaje MoCA e

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilarescopicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo Hipertensión Arterial, como se observa en Cuadro 3. Y en cuanto a puntaje CES-D no se encontró diferencia significativa (0.120).

Cuadro 3. Comparación de variables demográficas y clínicas de pacientes con y sin Deterioro Cognitivo

Variable	Controles (n=30)	Casos (n=35)	p
Edad (años)	38.73 ± 12.36	48.66 ± 9.37	<0.001*
Años de escolaridad	15.50 (12-17)	12.00 (9-15)	0.003**
Tiempo de evolución de LES (años)	14.00 (7.75-16.25)	17.40 ± 7.57	0.013**
MEX-SLEDAI	0.53 ± 1.65	1.11 ± 2.43	0.434**
SLICC	0.37 ± 0.76	0.17 ± 0.56	0.197**
MoCA (puntaje)	27 (26.00-27.00)	22 (21.00-24.00)	<0.001**
Tratamientos			
Inmunosupresores (n) (%)	18 (60.00)	16 (45.71)	0.250***
AINE'S (n) (%)	13 (43.33)	19 (54.28)	0.379***
Antimaláricos (n) (%)	18 (60.00)	20 (57.14)	0.816***
Glucocorticoides (n) (%)	24 (80.00)	32 (91.42)	0.184***
Antihipertensivos (n) (%)	6 (20.00)	15 (42.85)	0.049***
Comorbilidades			
Diabetes Mellitus 2 (n) (%)	3 (10.00)	3 (8.57)	0.843***
Hipertensión Arterial Sistémica (n) (%)	4 (13.33)	13 (37.14)	0.029***

* Prueba T de Student, $p \leq 0.05$ ** Prueba U de Mann-Whitney $p \leq 0.05$ *** Prueba Chi2 $p \leq 0.05$

8.5. Características de dominios cognitivos en pacientes con LES con y sin Deterioro Cognitivo

En el Cuadro 4, los resultados mostraron que el grupo de casos obtuvo puntuaciones significativamente más bajas en los dominios de MoCA, visoejecutivo, identificación, atención, abstracción, recuerdo diferido y orientación.

Cuadro 4. Comparación de dominios cognitivos de pacientes con y sin Deterioro Cognitivo

Variable	Controles (n=30)	Casos (n=35)	p
Visoespacial/ejecutivo	4.40 ± 0.77	3.69 ± 1.23	0.004
Identificación	2.77 ± 0.43	2.60 ± 0.49	0.006
Atención	5.57 ± 0.67	3.89 ± 1.18	0.002
Lenguaje	1.80 ± 0.84	0.97 ± 0.85	0.997
Abstracción	1.97 ± 0.18	1.89 ± 0.40	0.040
Recuerdo diferido	3.97 ± 0.85	2.31 ± 1.51	<0.001
Orientación	6.00 ± 0.00	5.94 ± 0.23	0.006

Prueba T de Student $p \leq 0.05$, Controles = sin deterioro cognitivo, Casos = con deterioro cognitivo

8.6. Comparación de Hallazgos Capilaroscópicos en pacientes con y sin Deterioro Cognitivo

A continuación, se muestran cada uno de los hallazgos capilaroscópicos por grupos de estudio, de acuerdo a la prevalencia de Deterioro Cognitivo y se encontró diferencia significativa en los capilares dilatados de acuerdo a la prueba Chi2. Ningún paciente presentó visibilidad del plexo subpapilar ni la presencia de neovasos, como se muestra en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Comparación de hallazgos capilaroscópicos en pacientes con y sin Deterioro Cognitivo

Variable	Controles (n=30)	Casos (n=35)	p
Hallazgos capilaroscópicos	30 (46.15)	35 (53.84)	0.066
Desorganización (n) (%)	1 (3.33)	1 (2.85)	0.912
Avascularidad (n) (%)	0 (0.00)	1 (2.85)	0.351
Capilares Dilatados (n) (%)	1 (3.33)	8 (22.85)	0.023
Tortuosidades (n) (%)	7 (23.33)	8 (22.85)	0.964
Entrecruzamientos (n) (%)	21 (70.00)	21 (60.00)	0.401
Vasos Ramificados (n) (%)	2 (6.66)	1 (2.85)	0.466
Hemorragias (n) (%)	0 (0.00)	1 (2.85)	0.351
Capilares Cortos (n) (%)	1 (3.33)	2 (5.71)	0.648

Prueba Chi2 $p \leq 0.05$

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

Por otra parte, al realizar la prueba de Chi² no mostró ninguna diferencia significativa en los hallazgos capilaroscópicos en forma global y deterioro cognitivo, se obtuvo un valor de Chi-cuadrada 3.38, con una p 0.066. Finalmente, al realizar el análisis multivariado se encontró significativa la variable edad y tiene un efecto protector para desarrollar deterioro cognitivo, como se puede observar en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Análisis de regresión logística de variables en pacientes con deterioro cognitivo

Variable	B	OR Multivariado (Exp B)	IC 95% Exp (B)		Valor de p
			Valor inferior	Valor superior	
Edad	-0.072	0.93	0.87	0.99	0.027
Tiempo de evolución	-0.034	0.96	0.87	1.06	0.507
Glucocorticoides	1.282	3.60	0.61	21.20	0.156
HAS	0.401	1.49	0.32	6.97	0.611
DM2	-1.268	0.28	0.03	2.39	0.245
Capilares dilatados	1.963	7.12	0.75	67.36	0.087

Significancia $p \leq 0.05$, Ajustada, IC. Intervalo de confianza, OR. Odds ratio.

9. DISCUSIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica multisistémica, que cuenta con un amplio espectro de presentaciones clínicas¹² y en más del 50% de los pacientes con LES se presentan múltiples síndromes neuropsiquiátricos y en el SNC se puede llegar a encontrar deterioro cognitivo^{46 41}, debido a esto, se recomienda a los Reumatólogos aplicar la prueba MoCA³¹. Ya que el MoCA es el instrumento con más sensibilidad y especificidad, además de estar altamente correlacionado con la batería recomendada por ACR⁴⁹.

Por otra parte, específicamente en el LES, existen diversas afectaciones vasculares que involucran varios sistemas como la piel, cerebro, riñón, entre otros; por lo que la capilaroscopia del pliegue ungueal es una técnica de imagen, no invasiva y fácil de usar para evaluar la morfología de la microcirculación^{52 35} o detectar el daño microvascular precoz³⁶; hasta el momento no se ha definido un patrón característico para el LES⁵². Sin embargo, algunos autores como Garra y col., comentan que la alteración característica, poco frecuente, es un patrón tortuoso, como también, dilataciones capilares discretas y plexo venoso subpapilar prominente³⁶; Riccieri y col, indican que se han descrito muchas formas y patrones capilares diferentes, entre ellos asas largas y serpenteantes⁵⁴; Cutolo y col, encuentran que ninguno de los estudios que describieron un patrón de LES lo comparó en pacientes con LES con controles sanos³⁵. De acuerdo a Seyed-Reza y col. encontraron una correlación significativa entre el patrón ramificado y la afectación del SNC ($p < 0.03$), pero excluyó al deterioro cognitivo de los síntomas y signos del SNC y SNP⁵².

Dado a conocer lo anterior, en este trabajo, se compararon por primera vez los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo.

Debido a lo heterogéneo del LES, las características demográficas y clínicas no corresponden en todos los estudios, a excepción del sexo, ya que siempre es

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo más frecuente en las mujeres, de acuerdo a Pons y col., en 2017 ⁴. En el estudio de Munguía y col., en 2019 la HAS es frecuente entre los pacientes con LES con una prevalencia del 77%, con una media de 41.96 en años, similar a nuestra cohorte y lo que hemos visto a partir de esta edad es que hay mayor riesgo de presentar HAS ⁶⁰.

Similar a nuestro estudio, con una mayor frecuencia en HAS como comorbilidad, se encuentra lo reportado por Ceccarelli y col., en 2018 ⁴⁵, en un estudio longitudinal, de una cohorte previa de Conti y col., en el 2012, quedando una población de 43 pacientes de 58 pacientes con LES, con una media para la edad de 36.7 años y mayor frecuencia de HAS como comorbilidad en un 48.8%, con una frecuencia de deterioro cognitivo de 19%. Ahora bien, si se tiene una exposición crónica a factores de riesgo cardiovascular, (en este caso HAS) afectan la función normal endotelial. Y esta disfunción endotelial crónica daña los vasos sanguíneos pequeños y se ocasiona deterioro cognitivo con afectación a nivel subcortical ⁵⁰.

Es por esa razón, que se relaciona la HAS con el deterioro cognitivo, como fue el caso de Ceccarelli y col., y nuestro estudio. Pero se contrasta porque en Ceccarelli y col., se encuentra el dominio ejecutivo alterado a comparación del dominio de lenguaje en nuestro estudio. Pero si estudiamos cada uno de los dominios que afecta a nivel cerebral, nos podemos dar cuenta que cuando está afectada la zona subcortical se verán afectados los dominios: ejecutivo, atención, lenguaje y abstracción ⁶¹. Por lo tanto, habría que valorar si todos los estudios que incluyen a pacientes con HAS tienen esos dominios afectados en mayor frecuencia.

Todo lo comentado fue estudiado por Belenkov y col., en 2018 ⁵⁰, que contrasta a nuestro estudio, debido a que se trata de una muestra de 30 pacientes sin LES, con una edad media de 60 años, HAS en 100% de los pacientes, MoCA realizado al inicio del estudio, con una mediana en el puntaje de MoCA de 23 puntos

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo y al finalizar el estudio obtuvieron una mediana de 27 puntos, este resultado normal del instrumento, pudiera ser debido a que no tienen diagnóstico de LES los pacientes de su estudio y a que la cohorte de Belenkov fue tratada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA'S) y tienen probablemente efectos vasopresores, mejorando la disfunción endotelial y las alteraciones vasculares micro-macrovasculares mejoran el deterioro cognitivo. Y nuestra cohorte se trató con mayor frecuencia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).

En nuestro estudio, los pacientes con LES tienen un puntaje de MEX-SLEDAI bajo, en contraste a otros autores como: Saucedo y col ⁶², con 37 pacientes con LES, con una edad media de 30 años, puntaje de MEX-SLEDAI 8 ± 5 puntos, incluidos pacientes con fiebre; es diferente el puntaje debido a que este instrumento aplica 1 punto a los pacientes con fiebre y en nuestro estudio ninguno cursó con fiebre. Mendoza y col ⁶³, con 143 mujeres con LES, con una edad media de 40.1 años, puntaje MEX-SLEDAI de 2.4 ± 3 puntos; este puntaje es mayor a nuestro trabajo probablemente a que en su estudio excluyeron a pacientes con deterioro cognitivo y su población fue mayor a la nuestra. También otro estudio de Yue y col ⁵¹, con 78 pacientes con LES, edad media de 34.40 años, con una mediana de puntaje SLEDAI-2K de 4 puntos, en contraste a nuestro trabajo en el grupo de deterioro cognitivo, además porque el índice de actividad no fue el mismo.

Por otra parte, en las poblaciones de Ayala, Mendoza y Yue, tienen tratamiento con glucocorticoides con dosis medias de 15, 11.9 y 20 mg/día, a comparación de nuestro estudio de dosis media de 5mg/día. Sabiendo que los glucocorticoides se relacionan con el deterioro cognitivo. Además, como también el estudio de Maciel y col., con 54 pacientes, entre 18 y 55 años, edad media de 36.5 ± 10.4 años, usaban glucocorticoides (83.3%) con mayor frecuencia ⁶⁴.

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

Por lo tanto, nuestra población tiene poca actividad ya que ha tenido poco daño crónico con un puntaje medio de SLICC de 0.26 o 0.17 en los casos y esto podría significar que nuestros pacientes están bien controlados.

Y a pesar de esto, encontramos en nuestro estudio que hay mayor frecuencia de deterioro cognitivo. Respecto a lo encontrado en este estudio, coincide con D'Amico y col ⁴⁴, que a pesar de realizar la evaluación cognitiva con otra prueba en este caso la métrica de evaluación neuropsicológica automatizada (MMSE), obtuvieron también mayor frecuencia de deterioro cognitivo con 65%, y un porcentaje bajo de depresión. Las características de esta población fueron 86 pacientes con LES, mediana para la edad de 36 años, 81% con nivel secundaria, dominio más afectado memoria; pero debido a que se incluyeron a 3 pacientes con trastornos de memoria esto pudo haber influido en el resultado del dominio afectado. Sin embargo, en el estudio de Kanapathy y col ³², contrasta con nuestro estudio, el haber obtenido menor porcentaje de deterioro cognitivo 35%, a pesar de haber utilizado MoCA, de una muestra de 200 pacientes, media para la edad de 40.7 años, con nivel bajo de estudios en 71.4%, esto pudo haberse debido al número total de la muestra mayor.

A pesar de que la depresión se relaciona en los pacientes con LES, como podemos observar ambos estudios tuvieron bajo porcentaje de síntomas depresivos. Y Kanapathy y col ³², mencionan que los síntomas depresivos no se asocian con deterioro cognitivo de acuerdo a una regresión logística multivariada que realizaron.

Aquí podemos observar que los grupos con deterioro cognitivo tienen menor grado de escolaridad con una mediana de 12 años, en cuanto a los años de escolaridad, Yue y col ⁵¹, encontraron una relación significativa con menos años de educación en el grupo de deterioro cognitivo, con una $p < 0.001$, al igual que en

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo nuestro estudio fue significativa. Por lo tanto, entre más años de escolaridad se hace más flexible el desempeño.

En contraste a nuestro estudio, Yue y col ⁵¹, los resultados mostraron que el grupo de deterioro cognitivo en pacientes con LES la puntuación fue significativa en el dominio del lenguaje, y por otra parte, similar a nuestro estudio debido a que tuvieron un desempeño deficiente en los dominios visoesecutivo, identificación, atención, lenguaje, abstracción y recuerdo diferido en comparación con los grupos de LES sin deterioro cognitivo; además, Kalim y col ⁴⁷, similar a nuestro estudio, en el grupo de pacientes con LES pero con un perfil de riesgo inmunológico tuvieron una disminución significativa en el puntaje de los dominios recuerdo diferido y atención, y éstos últimos concluyen que existe inmunosenescencia temprana en las mujeres de edad relativamente más jóvenes con LES. Y como se observa, los estudios de Yue y Paez-Venegas, tienen una edad promedio joven también de 34.4 y 34.1 años respectivamente, sería interesante estudiar a estos otros dos estudios la inmunosenescencia acelerada.

Por lo tanto, tanto los dominios afectados como el puntaje obtenido de la evaluación cognitiva depende del tipo de evaluación realizada en cada estudio, además, que el deterioro cognitivo en diferentes dominios puede resultar de diferentes mecanismos patogénicos ⁴⁹. Esto es importante mencionarlo, debido a que los criterios en la gran mayoría de los estudios no excluyeron a pacientes con HAS o DM2, a excepción de Paez-Venegas y col ³¹, aunque en estos casos, el puntaje de la evaluación cognitiva si fue menor al punto de corte en los pacientes con deterioro cognitivo.

De acuerdo a El-Shafey y col., en el año 2012 ⁴⁶, observaron que los dominios visoespacial y ejecutivo eran los más difíciles de realizar, por lo tanto, es por esa razón que pueden verse afectados los dominios por el nivel de educación de los

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
pacientes, ya que en este estudio se obtuvo una media de 8.27 ± 4.51 años de educación, a pesar de ser un grupo joven con una media para la edad de 34.56 ± 6.01 años; en contraste con el presente estudio obteniendo una media para la edad mayor.

El 72% de los pacientes presentaron hallazgos capilaroscópicos, el cual los entrecruzamientos fueron los más frecuentes, a pesar de que no son indicativos de ninguna patología. En un estudio similar al nuestro, el de Fatemi y col ⁵⁵, donde por medio de mediciones con el capilaroscopio reportaron parámetros cruzados y cruzados/dilatados; aunque la edad y el índice de actividad son diferentes a nuestro estudio. Por lo que Shenavandeh y col ⁵³, mencionan que no existen patrones específicos para LES.

Ahora, recordemos que nadie ha estudiado a pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo. Por lo que es importante mencionar el estudio de Cousins y col ⁵⁶, con una muestra de 61 pacientes (28 con cognición normal, 15 con deterioro cognitivo y 18 con enfermedad de Alzheimer), similar a nuestro trabajo, pero no encontraron diferencias significativas entre participantes con deterioro cognitivo y cognición normal, y esto pudo haberse debido a que los que tenían cognición normal tenían predisposición genética para enfermedad de Alzheimer; las características de este estudio en contraste al de nosotros fue, en cuanto a la edad, en los tres grupos era mayor, la educación con una media de 16.6 años en los pacientes a cognición normal menor a los de deterioro cognitivo de 17.2 años, en cuanto a las comorbilidades la HAS fue mayor en los pacientes con cognición normal y en la evaluación neuropsicológica realizaron MMSE obteniendo un puntaje normal en los pacientes con deterioro cognitivo.

Otro estudio importante de mencionar es el de Raeeskarami y col ⁵², con una cohorte de 49 pacientes de LES juvenil y 30 pacientes sanos pediátricos como

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo controles; y en contraste a nuestro estudio excluyeron a los pacientes con síntomas del SNC como cefalea y deterioro cognitivo leve e incluyeron a los pacientes con SAAF y con antecedentes de convulsiones; además encontraron hallazgos capilaroscópicos como tortuosidades en un 32.7% y ramificaciones en 22.4% que tuvieron correlación significativa con el SNC con una p 0.03. Comentando que las manifestaciones del SNC como cefalea, ansiedad, deterioro cognitivo leve y trastornos del estado del ánimo no reflejan la actividad del LES en el SNC, pero en MEX-SLEDAI en la calificación del trastorno neurológico que otorga un puntaje de 8 puntos, se encuentra el síndrome orgánico cerebral y esto podría confundirse con el deterioro cognitivo leve porque presenta también alteraciones en la memoria y la atención. Además, sería importante determinar en un estudio longitudinal si esta cohorte presenta patrón de SAAF por la inclusión de estos pacientes.

Después de realizar un estudio de regresión logística multivariada entre las variables (edad, tiempo de evolución, glucocorticoides, HAS, DM2, capilares dilatados), únicamente en nuestro estudio se encontró a la edad con significancia estadística, para el deterioro cognitivo, con un OR 0.93 (IC 0.87-0.99) por lo que el grupo de edad de nuestro estudio no tienen riesgo de presentar deterioro cognitivo.

10. CONCLUSIONES

1. Existe mayor frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con LES
2. Se encontró menor frecuencia de hallazgos capilaroscópicos en pacientes con deterioro cognitivo
3. Se observó una diferencia entre los grupos de estudio con las dilataciones capilares
4. Descubrimos que cuanto mayor es el tiempo de educación, menor es el riesgo de presentar deterioro cognitivo.
5. Se tienen que realizar más estudios, pero con gran tamaño de muestra para así monitorear los cambios de los pacientes en su cognición y los hallazgos capilaroscópicos en este grupo de pacientes.

CAPÍTULO 3

11. SEGOS Y LIMITACIONES

1. La crisis de salud provocada por el COVID-19 que hemos atravesado a lo largo del presente año, significó un gran obstáculo para la realización de este estudio, limitando el tamaño de la muestra debido a que disminuyó el número de pacientes que acudieron a consulta. Por lo tanto, el tamaño de la muestra es limitada para incluir otras variables confusoras.
2. No contar con un capilaroscopio que realizara mediciones en las asas capilares.
3. Es un estudio transversal y los estudios longitudinales son necesarios para proveer más visión dentro de la posible conexión entre morfología capilar de lecho ungueal y la función cognitiva.
4. Por otra parte, aunque MoCA es útil y está validado, tiene una sensibilidad de 84% y en nuestro estudio no se llevó a cabo el estándar de oro recomendado por el ACR.

12. BENEFICIOS A LA SOCIEDAD

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad que tiene un gran impacto, afecta a población joven principalmente, es más común en mujeres de edad reproductiva; además, de que esta enfermedad ocasiona manifestaciones neuropsiquiátricas, entre ellas el deterioro cognitivo, su detección es sumamente importante, y aunque existen instrumentos para su diagnóstico, son inaccesibles en nuestro medio, costosos y pueden consumir tiempo, al contrario de la evaluación cognitiva de Montreal que es una herramienta útil en la atención clínica de rutina. Finalmente, los resultados obtenidos por medio de la aplicación de un instrumento

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo validado, permitió detectar deterioro cognitivo a los pacientes tanto en forma global como en sus subescalas.

Ambas enfermedades se acompañan de afectaciones microvasculares, por lo que, resulta importante realizar la capilaroscopia para comparar los hallazgos capilaroscópicos en este grupo de pacientes, que hasta la fecha no se han estudiado. De esta forma se tratará de conocer si alguno de estos hallazgos, tienen implicación en el diagnóstico, seguimiento, pronóstico de la enfermedad y podría orientarnos en el patrón específico en este grupo de pacientes.

Además, tanto la técnica de la capilaroscopia y el instrumento de la evaluación cognitiva de Montreal se pueden llevar a cabo en nuestra práctica clínica diaria e implementar desde el primer nivel de atención, debido a que tienen la ventaja de realizarse en forma fácil, y en poco tiempo. Y a corto plazo, esto puede ser útil en la prevención y mejora del tratamiento. En nuestra investigación, sería posible lograr datos útiles para evaluar mejor nuestra enfermedad y así determinar de acuerdo a los hallazgos capilaroscópicos si se pudiera realizar un diagnóstico precoz en relación al deterioro cognitivo y en un futuro limitar el daño a la calidad de vida del paciente.

13. FORTALEZAS

1. El investigador encargado de realizar la capilaroscopia se encuentra certificado y está avalado por el Consejo Mexicano de Reumatología (CMR) y por la Liga Panamericana de Reumatología.
2. El investigador encargado de realizar la evaluación cognitiva de Montreal se encuentra entrenado y certificado para realizar el instrumento.
3. Ambos instrumentos se encuentran validados y son recomendados en los pacientes con LES.

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

4. Este es el primer estudio que realiza comparaciones de los hallazgos capilaroscópicos en px con LES con y sin deterioro cognitivo.
5. Además, de haber realizado pruebas piloto de capilaroscopias y evaluaciones cognitivas.

14. PERSPECTIVAS

1. Se continuará captando a pacientes para completar la muestra calculada, para así cumplir con el poder estadístico y por lo tanto poder realizar el análisis multivariado y hacer estudios de asociación.
2. En un futuro poder darle seguimiento a este estudio, con un estudio longitudinal y poder valorar si la capilaroscopia en pacientes con LES ayuda a predecir el diagnóstico en forma temprana y determinar si pudiera existir un patrón capilaroscópico para pacientes con estas características.
3. Debido a la simplicidad en la realización de la capilaroscopia, los resultados obtenidos en el presente estudio podrían ayudar a futuro a los pacientes con LES a recibir un diagnóstico y tratamiento precoces al poder ser derivados a los servicios de Neurología y así limitar el daño a la calidad de vida del paciente.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(2):188–205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.004>
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(11):1945–61.
3. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(SUPPL. 86):3–6.
4. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799–814.
5. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2(1):16039. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
6. Mustelin T, Lood C, Giltiay N V. Sources of pathogenic nucleic acids in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2019;10(MAY):1–13.
7. Rönnblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):248–53.
8. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;12(12):716–30. Available from:

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>

9. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus. Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am.* 2013;57(4):631–55.
10. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(25):423–32.
11. de Amorim JC, Frittoli RB, Pereira D, Postal M, Dertkigil SSJ, Reis F, et al. Epidemiology, characterization, and diagnosis of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(4):407–16. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1564040>
12. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs.* 2016;76(4):459–83.
13. Julian LJ, Gregorich SE, Tonner C, Yazdany J, Trupin L, Criswell LA, et al. Using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale to Screen for Depression in Systemic Lupus Erythematosus. 2013;63(6):884–90.
14. Franco-Díaz KL, Fernández-Niño JA, Astudillo-García CI. Prevalencia de síntomas depresivos e invarianza factorial de la escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en población indígena mexicana. *Biomedica.* 2018;38:1–42.
15. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(June):i3–13.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The

- GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
- 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–7.
17. Petri M, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Ramsey-goldman R, Ph MD, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;64(8):2677–86.
 18. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* [Internet]. 2019 Jun;393(10188):2344–58. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)
 19. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin* [Internet]. 2019;15(1):3–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2018.03.003>
 20. Larissa Lisnevskaja, Grainne Murphy DI. Systemic lupus erythematosus. *Comorbidity Rheum Dis* [Internet]. 2017;384(9957):145–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8)
 21. Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2018;28(5):758–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1494239>
 22. Melgarejo Paniagua PA, Denis Doldán AE, Ferreira Gaona MI, Díaz Reissner CV. Complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Del Nac.* 2016;7(2):15–9.
 23. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(4):1–7.

- GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
24. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders : the DSM - 5 approach. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
 25. Langa KM, Levine DA. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment A Clinical Review. 2015;312(23).
 26. Rosebud Roberts DSK. Classification and Epidemiology of MCI. *Nih* [Internet]. 2013;29(4):1–19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00391-017-1224-4>
 27. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
 28. Morley JE. An Overview of Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):505–13.
 29. Costantino Iadecola, MD, Marco Duering, MD, Vladimir Hachinski MD, Anne Joutel, MD, PHD, Sarah T. Pendlebury, PHD, Julie A. Schneider, MD, Martin Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326–44.
 30. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(8):500–7.
 31. Paez-Venegas N, Jordan-Estrada B, Chavarria-Avila E, Perez-Vazquez F, Gómez-Bañuelos E, Medina-Dávalos R, et al. The Montreal Cognitive Assessment Test. *JCR J Clin Rheumatol*. 2018;00(00):1.
 32. Kanapathy A, Rozita M. Prevalence of cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment questionnaire among patients with systemic lupus erythematosus : a cross-sectional study at two tertiary centres in

- GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
Malaysia. *Lupus*. 2019;28(7):854–61.
33. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Palacios-García AA, Samudio-Cruz A, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Validity and Reliability of the Spanish Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for the Detection of Cognitive Impairment in Mexico. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47(4):237–43.
 34. Sachs-ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment Heal*. 2014;19(1):2–12.
 35. Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Piette Y, Cutolo M, Müller-Ladner U, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2018;17(4):344–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.025>
 36. Garra V, Danese N, Rebella M, Cairoli E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Urug*. 2012;28(2):89–98.
 37. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res*. 2008;22(6):1093–108.
 38. Chojnowski MM, Felis-giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67–72.
 39. Fiuza B, Rebeca G, Thiago S, Haroldo NK, Moraes V, Santhiago MR. Is there an association between glaucoma and capillaroscopy in patients with systemic sclerosis? *Int Ophthalmol*. 2018;38:251–6.
 40. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson B-E. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015.

41. Dorman G, Micelli M, Cosentino V, Ottone L, Núñez MR, Mangone C, et al. Disfunción cognitiva en Lupus Eritematoso Sistémico y su asociación con actividad y daño. *Med Buenos Aires.* 2017;(77):257–60.
42. Calderón J, Flores P, Aguirre JM, Valdivia G, Padilla O, Barra I, et al. Impact of cognitive impairment, depression, disease activity, and disease damage on quality of life in women with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol [Internet].* 2017;46(4):273–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2016.1206617>
43. Rayes H Al, Tani C, Kwan A, Marzouk S, Colosimo K, Medina-Rosas J, et al. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum [Internet].* 2018;48(2):240–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.007>
44. D 'Amico MA, Romero JD, Rodriguez G, Zazetti F, Rojas G, Khoury M, et al. Estudio multicéntrico de deterioro cognitivo en lupus eritematoso sistémico: ECLES. *Rev Argent Reumatol [Internet].* 2015;26(2):28–32. Available from: http://revistasar.org.ar/revistas/2015/n2/4artic_original.pdf
45. Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, et al. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS One.* 2018;13(5):1–12.
46. El-Shafey AM, Abd-El-Geleel SM, Soliman ES. Cognitive impairment in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatol [Internet].* 2012;34(2):67–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2012.02.002>
47. Kalim H, Pratama MZ, Mahardini E, Winoto ES, Krisna PA, Handono K. Accelerated immune aging was correlated with lupus-associated brain fog in

- GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo reproductivo-age systemic lupus erythematosus patients. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(5):620–6.
48. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Past, present, and future. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3286–98.
49. Diamond B, Id O, Kello N, Diamond B. Cognitive Dysfunction in SLE: a case for initiating trials. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1413–25.
50. Belenkov YN, Schendrygina AA, Chekneva IS, Pavlov NA, Tishman MI. Combination Antihypertensive Therapy with Perindopril and Indapamide in Patients with Essential Hypertension : Effect on Endothelial and Cognitive Markers of Vascular Improvement. *Adv Ther [Internet].* 2018;35(10):1698–712. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0773-2>
51. Yue R, Gurung I, Long XX, Xian JY, Peng XB. Prevalence, involved domains, and predictor of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;
52. Raeeskarami SR, Namazi N, Assari R, Najafizadeh SR, Hassannejad Z, Ziaee V. The Comparison of Nailfold Capillaroscopy between Juvenile Systemic Lupus Erythematosus and Healthy Controls: Correlation with Laboratory and Clinical Parameters. *Int J Vasc Med.* 2020;2020.
53. Shenavandeh S, Habibi S. Nailfold capillaroscopic changes in patients with systemic lupus erythematosus: Correlations with disease activity, skin manifestation and nephritis. *Lupus.* 2017;26(9):959–66.
54. Riccieri V, Spadaro A, Ceccarelli F, Scrivo R, Germano V, Valesini G. Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: Correlations with disease activity and autoantibody profile. *Lupus.* 2005;14(7):521–5.

- GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
55. Fatemi A, Erlandsson BE, Emrani Z, Etehadtavakol M, Smiley A, Karbalaie A. Nailfold microvascular changes in patients with systemic lupus erythematosus and their associative factors. *Microvasc Res* [Internet]. 2019;126(January):103910. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.103910>
 56. Cousins CC, Alosco ML, Cousins HC, Chua A, Steinberg EG, Chapman KR, et al. Nailfold capillary morphology in Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimer's Dis*. 2018;66(2):601–11.
 57. Groseanu L, Gudu T, Balanescu A, Bojinca V, Opris D, Saulescu I, et al. Significance of cognitive impairment in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):1.
 58. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Am Geriatr Soc*. 2005;53:695–9.
 59. Munguía P. Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin daño orgánico. Tesis de Maestría no publicada. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 2020.
 60. Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Mendez Martinez S, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(10):102371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102371>
 61. Nasreddine Z. mocatest.org [Internet]. Training & Certification. 1992 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.mocatest.org/training-certification/>
 62. Saucedo. ARA, de Taboada ET, de Jarolín DM. Causas de fiebre en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. *Rev virtual Soc Parag*

- GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
Med Int. 2017;4(1):35–45.
63. Mendoza-Pinto C, Méndez-Martínez S, Soto-Santillán P, Galindo Herrera J, Macías-Díaz S, García-Carrasco M, et al. Socioeconomic status and organ damage in Mexican systemic lupus erythematosus women. *Lupus*. 2015;24(11):1227–32.
64. Maciel ROH, Ferreira GA, Akemy B, Cardoso F. Executive dysfunction, obsessive-compulsive symptoms, and attention deficit and hyperactivity disorder in Systemic Lupus Erythematosus: Evidence for basal ganglia dysfunction? *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;360:94–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.052>
65. Butt B, Farman S, Khan S, Saeed NA. Cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2017;33(1):59–64.
66. Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K, Touma Z. Performance of screening tests for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1583–9.
67. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and Validity of the Proposed American College of Rheumatology Neuropsychological Battery for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;51(5):810–8.
68. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363–9.
69. Sawyer Radloff L. The CES-D Scale : A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385–401.

- GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo
70. Aguilera-Guzmán RM, Carreño García MS, Juárez García F. Características psicométricas de la CES-D en una muestra de adolescentes rurales mexicanos de zonas con alta tradición migratoria. *Salud Ment.* 2004;27(6):57–66.

16. ANEXOS

Anexo 1. Cuadros

Anexo 1.1. Criterios Clínicos e Inmunológicos usados en los Criterios de Clasificación de las Clínicas de Colaboración para el Lupus Sistémico

Criterios Clínicos

1. Lupus Cutáneo Agudo
 - Lupus bulloso, Variante de necrólisis epidérmica tóxica del LES
 - Erupción de lupus maculopapular ó Erupción lúpica fotosensible ó Lupus cutáneo subagudo
2. Lupus Cutáneo Crónico
 - Localizado, Generalizada
 - Lupus hipertrófico (verrugoso), Paniculitis lupus (profundus), Lupus mucoso, Lupus tumidus, Superposición de lupus disco/liquen plano
3. Úlceras orales
 - Bucal ó Lengua ó Úlceras nasales
4. Alopecia no cicatricial
5. Sinovitis que involucra dos o más articulaciones
6. Serosistis
 - Pleuresía típica ó Derrames pleurales ó Frote pleural
 - Dolor pericárdico típico ó Derrame pericárdico ó Frote pericárdico ó Pericarditis por electrocardiograma
7. Renal
 - Proteína de orina/creatinina (o proteína de orina de 24 horas) que representa 500mg de proteína/24h ó Cilindros de globulos rojos
8. Neurológico
 - Convulsiones, Psicosis, Mononeuritis multiplex, Mielitis, Neuropatía periférica o craneal, Estado confusional agudo
9. Anemia Hemolítica
10. Leucopenia (<4000/mm³) ó Linfopenia (<1000/mm³)
11. Trombocitopenia (<100.000/mm³)

Criterios Inmunológicos

1. ANA
2. Anti-dsDNA
3. Anti-Sm
4. Anticuerpos antifosfolípidos: cualquiera
5. Complemento bajo
6. Prueba de Coombs directa en ausencia de anemia hemolítica

Tomada de: ¹⁷.
ANA. Anticuerpos antinucleares, Anti-dsDNA. Anticuerpos contra el DNA, Ig. Inmunoglobulina

Anexo 1.2. Tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico

Antipalúdicos

Glucocorticoides

Terapias Inmunosupresoras

Agentes Biológicos

Tomada de: (Dörner et al., 2019)

Anexo 1.3. Características de Prevalencias en distintos estudios de Deterioro Cognitivo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Autor	Año	Diseño	Instrumento	Prevalencia
Kozora	2004	Transversal	ACR-SLE CB	Con NPSLE 31 pacientes CB – 48% ACR-SLE – 48% Sin NPSLE 22 pacientes CB – 18% ACR-SLE – 23% Grupo Control CB – 2% ACR-SLE – 12%
D'Amico	2015	Transversal	MMSE Batería Neuropsicológica CSI	86 pacientes – 65%
Dorman	2017	Transversal	MMSE CSI Batería Neuropsicológica	84 pacientes – 42%
Bilal Azeem	2017	Transversal	MoCA	65.1%
Paez- Venegas	2018	Transversal	MoCA MMSE CSI Batería Neuropsicológica	44 pacientes Batería – 70.4% CSI – 59.1% MMSE – 38.6% MoCA – 59.1%

Tomada de: (Kozora et al., 2004), (D'Amico et al., 2015), (Dorman et al., 2017), ⁶⁵, (Paez-Venegas et al., 2018)
MMSE. Métrica de evaluación neuropsicológica automatizada, CSI. Inventario de síntomas cognitivos, MoCA. Cuestionario Montreal de evaluación cognitiva, CB. Batería neuropsicológica completa, ACR-SLE. Batería de neuropsicología del Colegio Americano de Reumatología en LES.

Anexo 1.4. Características de Pruebas para evaluar Deterioro cognitivo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Prueba	Ventajas	Desventajas	Sensibilidad	Especificidad
MoCA	Breve, diferentes idiomas, validada	Para adultos mayores	84%	100%
MMSE	Breve	Limitada para pacientes con LES, más útil para Demencia	27%	90%
CB	Validada. En evaluaciones clínicas y diseños de investigación	Tiempo largo de aplicación	86%	91%
ACR-SLE	Validez y confiabilidad aceptable	Detecta deterioro cognitivo, pero no la gravedad	75%	96%
ANAM	Diferentes idiomas	Falta de sensibilidad para deterioro cognitivo leve.	76%	83%
HVLT-R	Tiempo corto de aplicación	Alto costo Requiere validación adicional	74%	68%
CSI	En entornos clínicos y de investigación	Resultados influenciados por ansiedad y depresión	54.8%	30.7%

Tomada de: ^{31, 66, 67, (43)}

MoCA. Cuestionario Montreal de evaluación cognitiva, MMSE. Métrica de evaluación neuropsicológica automatizada, CB. Batería neuropsicológica completa, ACR-SLE. Batería de neuropsicología del Colegio Americano de Reumatología en LES, ANAM. Métricas de evaluación neuropsicológica automatizada, HVLT-R. Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins revisada, CSI. Inventario de síntomas cognitivos.

Anexo 2. Registros de Comité de Investigación

Anexo 2.1. Registro BUAP



BUAP

Oficio No SIEP / C.I. / 063 / 2020

Asunto: Constancia de Registro

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO.
D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO.
M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES.
MARÍA DE LOURDES GALAVIZ SILVA.

PRESENTES:

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **C O N S T A R** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- MARÍA DE LOURDES GALAVIZ SILVA.
- D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO.
- D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO.
- M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES.

Titulado:

"HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN DETERIORO COGNITIVO."

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 12 de marzo de 2020.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 132

Número de Registro: 814

Vigencia: Inicio 12 de marzo Termina 17 de diciembre de 2021

ATENTAMENTE

"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"

H. PUEBLA DE Z., A 12 DE MARZO DE 2020

M.C. JOSE LUIS GANDARA RAMIREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c.p. archivo
c.c.p. minutarío
DC 'ETR'etr



Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00
Ext. 6047 y 6046

Anexo 2.2. Registro IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2106.
H GRAL ZONA NUM 5

Registro COFEPRIS 19 CI 21 019 030
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 003 2017082

FECHA Viernes, 28 de febrero de 2020

Dra. Claudia Mendoza Pinto

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin deterioro cognitivo** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-2106-005

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Julio Roberto Reyes Leyva
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2106

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Anexo 3. Variables con Escala de medición

Variables de Estudio	Escala de Medición	Valor	Instrumento
Deterioro Cognitivo	Nominal Dicotómica	SI < 26 puntos NO ≥ 26 puntos	Evaluación Cognitiva de Montreal
Hallazgos capilaroscópicos	Nominal Dicotómica	SI = se observan alteraciones en la arquitectura vascular NO = se observan alteraciones en la arquitectura vascular	Capilaroscopia
Variables de Ajuste	Escala de Medición	Valor	Instrumento
Edad	Númerica Continua	Años cumplidos	Hoja de recolección
Diabetes Mellitus 2	Nominal Dicotómica	SI = tienen diagnóstico NO = tienen diagnóstico	Hoja de recolección
Hipertensión Arterial Sistémica	Nominal Dicotómica	SI = tienen diagnóstico NO = tienen diagnóstico	Hoja de recolección
Glucocorticoides	Nominal Dicotómica	SI = tienen tratamiento NO = tienen tratamiento	Hoja de recolección
DATOS DEMOGRÁFICOS			
	Escala de Medición	Valor	Instrumento
Género	Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Nota médica
Escolaridad	Ordinal	Primaria Secundaria Preparatoria Carrera Técnica Licenciatura Posgrado	Hoja Recolección de datos
Tiempo de evolución de la enfermedad de LES	Númerica Continua	Años con la enfermedad	Nota médica
MEX-SLEDAI	Númerica Discreta	LES activo: >9= cuando el médico evalúa al paciente >7= cuando el médico evalúa la historia clínica	Índice de evaluación
SLICC	Númerica Discreta	SI = 1 punto o más NO = cero puntos	Índice de evaluación
CESD	Númerica Discreta	SI ≥ 24 puntos NO < 24 puntos	Escala de evaluación

Anexo 4. Variables con Definiciones Operacionales y Conceptuales

	Definición Conceptual	Definición Operacional
VARIABLES DEL ESTUDIO		
Deterioro Cognitivo	Déficit en una o más de las funciones cognitivas	Suma de los puntajes del cuestionario (0 – 30)
Hallazgos capilaroscópicos	Alteraciones en la morfología de la microvasculatura del lecho ungueal	Observaciones de las capilaroscopias en el estudio
VARIABLES DE AJUSTE		
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio
Diabetes Mellitus 2	Enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, caracterizada por hiperglucemia	Paciente con glucosa sérica en ayuno de al menos 8 horas: $\geq 126\text{mg/dL}$ y curva de tolerancia a la glucosa tras 2 horas post carga (75 g) $> 200\text{mg/dL}$
Hipertensión Arterial Sistémica	Aumento de la resistencia vascular debido a la vasoconstricción arterial	$\geq 140/90\text{mmHg}$
Glucocorticoides	Fármacos inmunosupresores potentes que inducen citocinas antiinflamatorias	Antiinflamatorios e inmunosupresores
DATOS DEMOGRÁFICOS		
Genero	Características biológicas que dividen a los miembros de una especie en femenino y masculino	Femenino/Masculino
Escolaridad	Lapso de tiempo en que se asiste a la escuela, ya sea durante el periodo obligatorio o después de él	Nivel de estudios cursados
Tiempo de evolución de la enfermedad de LES	Tiempo que tiene la persona con la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento del estudio
MEX-SLEDAI	Índice de evaluación de actividad de la enfermedad	Suma de los puntajes del cuestionario
SLICC	Índice de daño crónico en pacientes con LES	Suma de los puntajes de cuestionario (0-47)
CESD	Escala de depresión para evaluar síntomas depresivos presentes en la última semana	Suma de los puntajes de cuestionario (0-60)

Anexo 5. Consentimiento Informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ADULTOS

Nombre del Estudio	“Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin deterioro cognitivo”
Lugar y Fecha:	
Número de Registro:	
Justificación y Objetivo del estudio:	<p>El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad que usted tiene, en la cual sus defensas atacan a sus propios órganos porque los desconocen, presentando diferentes lesiones y que con el pasar del tiempo se puede presentar una complicación que se llama deterioro cognitivo que es la dificultad para recordar las cosas, dificultad para comprender instrucciones o dificultad para hacer ciertas actividades como los pasos para dibujar un reloj; todas estas alteraciones se pueden identificar por medio de un exámen por escrito (llamado Montreal o MoCA) que viene en forma de cuestionario y éste valora las funciones del cerebro que intervienen en los aspectos de la vida, como el pensamiento, la memoria y la capacidad de aprender cosas nuevas. Además otras complicaciones inician como lesiones en los vasos sanguíneos (que son los que llevan sangre a diferentes partes del cuerpo) y estas alteraciones se pueden observar por medio de la capilaroscopia que es una técnica que valora los vasos sanguíneos que se encuentran alrededor de la uñas de las manos, con un microscopio conectado a una computadora.</p> <p>Objetivo: valorar la relación que existe entre las alteraciones en los vasos sanguíneos de las uñas de las manos y el deterioro cognitivo que pudo haber ocasionado el lupus en su cuerpo.</p>
Procedimientos:	Se solicitará que usted participe en nuestro estudio, explicándole el protocolo y los procedimientos a realizar. Y después si usted acepta se pedirá que lea (o se leerá a usted) este consentimiento y al final firmará el consentimiento. Para realizar este estudio, se le pedirá que conteste

	<p>unas preguntas para evaluar los datos generales, datos de la enfermedad como: medir la actividad de la enfermedad (MEX SLEDAI) y medir si tiene daño en alguna parte de su cuerpo como la piel, articulaciones, cerebro, riñón o en su sangre (SLICC); además de contestar cuestionario para medir la presencia o ausencia de depresión con base en sus síntomas durante la última semana (CES-D). Posteriormente se le realizará un procedimiento en donde se le pedirá a usted que se ponga frente a una mesa o escritorio frente a la persona que le realizará el estudio, que será la doctora Pamela Munguía Realpozo, Reumatólogo entrenado en capilaroscopia; colocará cada una de sus manos conforme se le indique, y se le colocarán gotas de aceite (mineral o mejor conocido como aceite de bebé), en cada uno de los dedos en la unión de la uña con el dedo, (en donde sólo se evaluarán del 2do al 5to dedo de cada mano), para poder ser observadas con un microscopio conectado a una computadora, se les irán tomando fotografías y al final se limpiarán los restos de aceite de cada uno de los dedos. Y al final, una evaluación que será aplicada por el investigador entrenado y certificado (María de Lourdes Galaviz Silva) para valorar algunas funciones del cerebro, la cual sólo dura entre 5 y 10 minutos que se llama Montreal. En general las funciones que se evaluarán o que tiene el cuestionario son habilidades como: visoespacial (es el poder dibujar imágenes en tercera dimensión como lo es un cubo), ejecutiva (es el poder realizar alguna indicación como dibujar una línea de un número a una letra), identificación (es el reconocer una cosa u objeto), memoria (es el poder recordar cosas u objetos, de una lista que nos leen segundos antes), atención (es el poder concentrarse cuando se da alguna indicación, cuando nos explican o en lo que hacemos), lenguaje (es el poder expresarnos), abstracción (es el poder identificar a que categoría pertenece un objeto, como manzana pertenece a la categoría de las frutas), recuerdo diferido (es el poder recordar lo que hicimos, leímos, nos dijeron hace 5 minutos) y la orientación (es el poder identificar el lugar, la ciudad en donde nos encontramos con la fecha incluidos día, mes y año).</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Y la capilaroscopia (la técnica con la que se ven los vasos alrededor de la uña) es un estudio no invasivo, que no provoca dolor y no interfiere con el tratamiento para la enfermedad; en donde únicamente se coloca el</p>

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

	<p>capilaroscopia con una luz que no calienta y puede presentar sensación de frío o sensación pegajosa por la aplicación del aceite mineral, así como presión en la región en la cual se coloca la orilla del microscopio.</p> <p>La realización del cuestionario que evalúa las funciones del cerebro como la memoria, atención, orientación (Montreal) es un cuestionario que no requiere la toma de muestras de sangre y como lo comenta la Ley General de Salud se tiene en la investigación con un riesgo mínimo porque se utilizan pruebas que evalúan una parte psicológica de su enfermedad.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>A los pacientes que se les encuentre algún puntaje para deterioro cognitivo, se enviarán a la consulta correspondiente.</p> <p>Y además con los datos que obtengamos en el estudio de la capilaroscopia pueden proporcionarnos información para saber si existe relación entre este resultado con los del deterioro cognitivo.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>De manera inmediata y oportuna se le informará el resultado de manera individual, si requiere de algún manejo especial, este será otorgado por la propia institución.</p>
Participación o retiro:	<p>Entiendo que mi participación en este protocolo de investigación es de manera voluntaria y conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin dar explicaciones y sin que esto afecte la atención médica que recibo en el Instituto.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>Durante el estudio y posterior a él se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como lo dispuesto en la última revisión de la declaración de Helsinki.</p>
Beneficios al término del estudio:	<p>Obtenidos los resultados se podrán crear programas de prevención y tratamiento los cuales tendrán un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes</p>
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	<p>D.C. Mario García Carrasco, con número de Matrícula: 3349497 Adscrito al CIBIOR Teléfono: 22 23 23 34 98 Correo: mgc30591@yahoo.com</p>
Colaboradores:	<p>D.C. Claudia Mendoza Pinto, con número de Matrícula: 99360345 Adscrita al CIBIOR</p>

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

	<p>Teléfono: 22 28 11 21 53 Correo: cmp_26@yahoo.com.mx M.C. Ivet Etchegaray Morales. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla Teléfono: 22 23 23 35 11 Correo: ivetcheg@gmail.com Dra. Pamela Munguía Realpozo con número de Matrícula: 97222360 Teléfono: 55 35 78 52 15 Correo: pamela.munguia@yahoo.com.mx</p>
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. CDMX. CP 06720. Teléfono 01 (55) 56 2769 00 Extensión 2123, Correo electrónico: comision-etica@imss.gob.mx. También puede dirigirse con la Dra. María de Lourdes Galaviz Silva Celular: 0 44 22 23 23 39 72 correo: marlugs@hotmail.com</p>	
<p>Nombre y firma del sujeto de estudio</p> <p>_____</p>	<p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>_____</p>
<p>Testigo 1</p>	<p>Testigo 2</p>
<p>Nombre, dirección relación y firma</p> <p>_____</p>	<p>Nombre, dirección, relación y firma</p> <p>_____</p>
<p>En este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.</p>	

Anexo 6. Hoja de Recolección de Datos

Número de Afiliación: _____

Fecha: _____

Apellidos: _____ Nombre: _____

Sexo: _____ Edad: _____

1. Estado Civil:

Casada _____ Viuda _____ Soltera _____
Unión Libre _____ Separada o Divorciada _____

2. Ocupación:

Profesional _____ Técnico _____ Jubilado _____
Obrero _____ Empleado _____ Otro _____

3. Años de Escolaridad: _____ **Grado de Escolaridad:** _____

4. Duración de la Enfermedad (LES): Años: _____

5. Manifestaciones Clínicas:

Fatiga _____ Fiebre _____ Cambios de Peso _____
Cutáneas _____ Renales _____ Pulmonares _____
Musculoesqueléticas _____ Cardiovasculares _____

6. Anticuerpos Antifosfolípidos:

Anticuerpos anticardiolipina (IgG, IgM) _____
Anticoagulante lúpico _____

7. Tratamiento:

AINE'S _____
Inmunosupresores _____
Antipalúdicos _____
Glucocorticoides y dosis al momento del estudio _____
Terapia Biológica _____
Otros medicamentos _____

8. Otras Patologías

Diabetes Mellitus _____ Hipertensión Arterial _____ Dislipidemia _____
Otras Enfermedades _____

9. Puntaje de MEX-SLEDAI _____

10. Puntaje de daño crónico (por índice de SLICC) _____

11. Diestro o Zurdo _____

Anexo 7. Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (MEX-SLEDAI)

CALIFICACIÓN	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
	PSICOSIS	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan incluir psicosis.
	EVENTO VASCULAR CEREBRAL	Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
Trastorno Neurológico: 8 puntos	CONVULSIONES	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL	Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	MONONEURITIS	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos.
	MIELITIS	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
Trastorno Renal: 6 puntos		Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0.5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor a 5 mg/dL.
Vasculitis: 4 puntos		Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
Hemólisis, Trombocitopenia: 3 puntos		Hb <12g/dL y con reticulocitos corregidos >3%. <100,000 plaquetas/mL, no debida a drogas u otras causas
Miositis: 3 puntos		Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK
Artritis: 2 puntos		Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.
Afección Cutánea: 2 puntos		Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.
Serositis: 2 puntos		Pleuritis: historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intraabdominales).
Fiebre, fatiga: 1 punto		Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso Fatiga inexplicable
Leucopenia, Linfopenia: 1 punto		Leucocitos < 4000/mm ³ , no secundario al uso de drogas Linfocitos < 1200/mm ³ no secundario al uso de drogas
Puntaje total del índice MEX-SLEDAI	LES activo:	>9: cuando el médico evalúa al paciente >7: cuando el médico evalúa la historia clínica.

Hb:hemoglobina, CPK: creatina fosfocinasa.
Tomado de: ⁶²

Anexo 8. Puntaje de Daño Crónico en LES (SLICC)

Ítem	Score	Puntuación
OCULAR (ambos ojos por evaluación clínica)		
Catarata	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica	1	
NEUROPSIQUIATRICO		
Afección cognitiva (déficit de memoria, dificultad de cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de la adaptación) o psicosis mayor	1	
Convulsiones que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
Evento vascular cerebral (score 2 si >1)	1	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)	1	
Mielitis transversa	1	
RENAL		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3.5gr/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	1	
PULMONAR		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (radiológico)	1	
Fibrosis pleural (radiológico)	1	
Infarto pulmonar (radiológico)	1	
Resección por causa distinta a neoplasia	1	
CARDIOVASCULAR		
Angina o bypass coronarios	1	
Infarto de miocardio	1 (2)	
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	

GALAVIZ-SILVA M.L., 2021, Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con LES con y sin deterioro cognitivo

Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
SISTEMA VASCULAR PERIFÉRICO		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo: pérdida de dedos o miembros) Score 2 si es > 1 localización	1 (2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
GASTROINTESTINAL		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1 (2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
MUSCULOESQUELÉTICO		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1 (2)	
CUTÁNEO		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
Fallo gonadal prematuro	1	
Diabetes (indistintamente del tratamiento)	1	
Malignidad (excluyendo displasia). Score 2 si >1	1 (2)	
	TOTAL	

VD: Ventrículo Derecho, P2: Válvula Pulmonar, LES: Lupus Eritematoso Sistémico
 Tomado de the Development and inicial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/ American College of rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 1996.⁶⁸

Anexo 9. Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)

Instrucciones para preguntas: A continuación, hay una lista de las formas en que podría haberse sentido o comportado. Por favor, dime con qué frecuencia te has sentido así durante la semana pasada.				
	Raramente o Ninguna de las veces (menos de 1 día)	Algunas o pocas veces (1 – 2 días)	Ocasionalmente o una cantidad moderada de tiempo (3 – 4 días)	La mayoría o todo el tiempo (5 -7 días)
1.Me molestaron cosas que antes no me molestaban				
2.No tenía hambre				
3.Sentía que no podía quitarme la tristeza				
4.Sentía que era tan bueno como los demás				
5.Tenía problemas para poner atención				
6.Me sentía deprimido (a)				
7.Sentí que todo lo que hacía era un esfuerzo				
8.Veía el futuro con esperanza				
9.Pensé que mi vida era un fracaso				
10.Tenía miedo				
11.Dormía sin descansar				
12.Estaba feliz				
13.Platiqué menos de lo normal				
14.Me sentía solo (a)				
15.Sentí que la gente era poco amigable				
16.Disfruté de la vida				
17.Lloraba a ratos				
18.Me sentía triste				
19.Sentí que no le caía bien a los demás				
20.No podía “seguir adelante”				

Tomado de: ⁶⁹ ⁷⁰

Anexo 10. Formato de Recolección de Datos de Capilaroscopia

Parámetros	Mano Derecha o Dominante				Mano Izquierda o No Dominante			
	2	3	4	5	2	3	4	5
Desorganización								
Avascularidad								
Capilares dilatados								
Entrecruzamientos								
Plexo subpapilar visible								
Vasos ramificados								
Neovasos								
Hemorragias								
Morfología								
Folio de Fotografías								

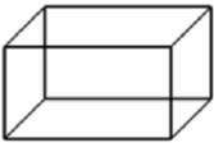
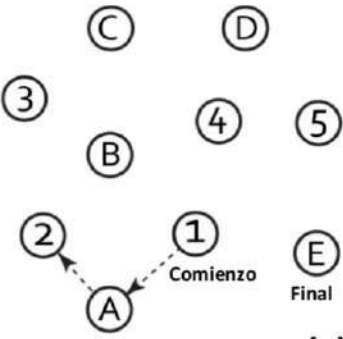

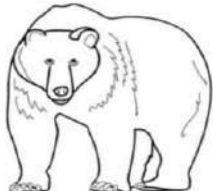
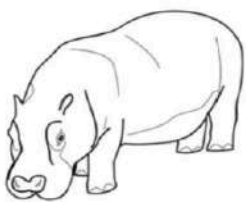
Anexo 11. Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Versión Mexicana 7.2. Versión Alternativa

NOMBRE: _____
 Nivel de estudios: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____
 Sexo: _____ Fecha: ____/____/____

VISOESPACIAL/EJECUTIVA		<p style="text-align: center;">Copiar el cubo</p> 		<p style="text-align: center;">Dibujar un Reloj (Cuatro y Cinco) (3 puntos)</p>		Puntos						
		[]	[]	[]	[]	[]						
		Contorno	Números	Agujas	_ / 5							
DENOMINACIÓN												
		[]			[]			[]	_ / 3			
MEMORIA												
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.		[]	CAMIÓN	PLÁTANO	VIOLIN	ESCRITORIO	VERDE	Sin puntos				
1er intento		[]	[]	[]	[]	[]	[]					
2º intento		[]	[]	[]	[]	[]	[]					
ATENCIÓN												
Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 3 2 9 6 5 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 8 5 2							_ / 2					
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							_ / 1					
Restar de 7 en 7 empezando desde 90 [] 83 [] 76 [] 69 [] 62 [] 55 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos , 2 o 3 correctas: 2 puntos , 1 correcta: 1 punto , 0 correctas: 0 puntos							_ / 3					
LENGUAJE												
Repetir: Un pájaro puede volar dentro de ventanales cerrados si está oscuro y airoso [] La abuela cariñosa envió viveres hace más de una semana []							_ / 2					
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "S" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)							_ / 1					
ABSTRACCIÓN												
Similitud entre p. ej. zanahoria – papa= vegetales [] diamante – rubí [] cañón – rifle							_ / 2					
RECUERDO DIFERIDO												
Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		CAMIÓN	PLÁTANO	VIOLIN	ESCRITORIO	VERDE	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente					
		[]	[]	[]	[]	[]	[]					
Optativo		Pista de categoría		Pista elección múltiple								
ORIENTACIÓN												
[]	Día del mes (fecha)	[]	Mes	[]	Año	[]	Día de la semana	[]	Lugar	[]	Ciudad	_ / 6

Adaptación: L. Ledesma PhD.

Normal ≥ 26 / 30

TOTAL

_ / 30

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org

Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

Administrado por: _____

Anexo 12. Certificación de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)



CERTIFICATE OF COMPLETION

This certificate acknowledges that

María de lourdes Galaviz

has successfully completed a one hour training and certification to administer and score the Montreal Cognitive Assessment, MoCA. Only health professionals with expertise in cognition can interpret test results.

Completion date: 2019/10/29

Expiration date: 2021/10/29

Dr Nasreddine, Ziad

Copyright © 2019
Z.Nasreddine MD FRCP(C)

Anexo 13. Aspectos Éticos

El presente estudio se basa en los principios básicos de la declaración de Helsinki, en donde se observan los principios básicos a fin de satisfacer los requisitos científicos y los protocolos de investigación para la investigación en seres humanos, la privacidad y confidencialidad de los datos de las personas participantes, para salvaguardar su integridad y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental; así como la participación de personas capaces de dar su consentimiento informado y que acepten de manera voluntaria participar en la investigación médica; todo esto basándose en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles.

Este protocolo respeta el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en sus artículos 96 y 100, los cuales se mencionan en el título quinto “Investigación para la Salud”, capítulo único. Establece los lineamientos y principios de la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, dándonos a conocer los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Establece que la investigación en materia de salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general. El artículo 96 de la Ley General de Salud establece que la investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos, a la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población, y al estudio de las técnicas y métodos que se empleen para la prestación de servicios. El artículo 100 de la Ley General de Salud establece que la investigación en seres humanos deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, que sea el único método por el cual se pueda obtener este conocimiento, que se asegure de que no se expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación, que se cuente con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o de su representante legal en caso de

incapacidad legal de aquél, y que se realice por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. Además con base en el artículo 17 del título segundo “de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, esta es una investigación con riesgo mínimo dado que el uso de microscopio digital USB no genera radiación y a que la evaluación cognitiva de Montreal emplea el riesgo de datos a través de procedimientos psicológico de diagnóstico. También en este título segundo se toman principalmente a consideración los artículos 13 que nos dice que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el respeto a su dignidad, protección de sus derechos y bienestar sobre cualquier otro interés de la ciencia y la sociedad; el 14 (fracciones I y de IV a VIII), 16, 17 (fracción II), 18 y del 20 al 23, relativos a la investigación en seres humanos y catalogando esta como de riesgo mínimo.

La Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2007 que establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico obligatorio para realizar proyectos o protocolos de investigación en salud en seres humanos en el que se establece que el sujeto en investigación tiene derecho de retirar su pleno consentimiento de continuar en el grupo de estudio en el momento solicitado; cuando esto suceda, se debe seguir con el cuidado de la salud del sujeto para tener la certeza de que no se produjo daño alguno relacionado con la intervención de la investigación. Además toda investigación debe garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles; se dará a conocer la duración del protocolo; se llevará un adecuado manejo de los expedientes clínicos conforme a la norma; y a los punto 6 de la autorización y seguimiento de una investigación; el protocolo cuenta con todos los elementos necesarios. Se dará cumplimiento en forma ética y profesional las obligaciones de la Ley General de Salud, el reglamento, así como de la presente norma.

Anexo 14. Logística (Recursos humanos, Recursos materiales, Recursos financieros)

RECURSOS HUMANOS

Investigador Responsable

D.C. Mario García Carrasco

Investigadores Asociados

D.C. Claudia Mendoza Pinto

M.C. Ivet Etchegaray Morales

Dra. Pamela Munguía Realpozo

María de Lourdes Galaviz Silva

Alumna de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación

RECURSOS MATERIALES

Material de papelería

Cuestionario Montreal

Computadora (propiedad del alumno de la Maestría)

Microscopio USB Magnifier 200x (propiedad del alumno de la Maestría)

Software estadístico SPSS versión 25

RECURSOS FINANCIEROS

Serán propios del Instituto de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla. El protocolo será sometido a concurso para convocatorias para la obtención de financiamientos del Instituto o externos.

Anexo 15. Aceptación e impresión de tesis



Oficio No. SIEP/MCMI/165/2021

ASUNTO: ACEPTACION E IMPRESIÓN DE TESIS

DRA. MARÍA DE LOURDES GALAVIZ SILVA

219450042

PRESENTE

La que suscribe D.C. Irma Zamora Ginez Coordinadora de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, me permito informar que, he recibido la tesis titulada "**Hallazgos capilaroscópicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin deterioro cognitivo**" y, las cartas de aceptación de impresión del Comité revisor, así como la calificación anti plagio menor a 40%, por lo que puede proceder a la impresión de su tesis y continuar con los tramites administrativos para presentar el examen de grado.

Sin otro particular por el momento, le reitero las seguridades de mi consideración distinguida.

ATENTAMENTE

"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
PUEBLA, PUE. A 21 DE SEPTIEMBRE DE 2021

D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ
COORDINADORA DE LA MAESTRIA EN
CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

c.c.p. archivo
c.c.p. minutarario
DC ICZG*ctm

Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00
Ext. 6047 y 6048