



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

**PREVALENCIA DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y SU
IMPACTO EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO EN EL PERÍODO OCTUBRE 2017 –
MAYO 2018**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

AUTORAS:

HEIDI ÁNGELA FERNÁNDEZ BARRIGA

ANDREA LUCÍA CEVALLOS GUERRERO

DIRECTOR: DR. JAIME FERNANDO NARANJO SALTOS

TUTOR METODOLÓGICO: DRA RUTH JIMBO SOTOMAYOR

QUITO, OCTUBRE 2018

DEDICATORIA

A Dios.

Por guiar mi camino y darme la fortaleza necesaria para seguir cumpliendo mis metas.

A mis padres.

Por su esfuerzo, confianza y apoyo incondicional, ya que gracias a ellos he logrado cumplir una meta más. Debido a su sacrificio, paciencia y comprensión conseguimos llegar hasta este punto. Son mi mayor inspiración para seguir adelante y forjar un futuro mejor. Gracias por creer en mí.

Heidi Ángela Fernández Barriga

DEDICATORIA

A mi mamá y papá por su amor incondicional.

A cada una de las personas que ha creído en mí, me ha apoyado y ayudado a ser lo que soy. Agradezco a Dios por haberles puesto en mi vida.

Andrea

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo infinito de nuestras familias a lo largo de nuestras carreras sin el cual hubiera sido imposible llegar hasta este punto.

A las autoridades de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de su postgrado de Medicina Interna por darnos la oportunidad de seguimos preparando en nuestra noble profesión para servir a nuestros pacientes.

Al Hospital Eugenio Espejo, al Hospital Metropolitano y a los Hospitales de Strasbourg por confiar en nosotros y ser los lugares en donde consolidamos y complementamos nuestros conocimientos y destrezas.

A nuestros docentes por siempre compartir generosamente su experiencia en favor de nuestro aprendizaje médico, pero sobre todo al formarnos como seres humanos integrales.

A nuestros pacientes por ser la razón y la motivación de nuestro esfuerzo y por su gentil participación en el estudio.

A nuestros directores, Dr. Fernando Naranjo, Dra. Ruth Jimbo y Dr, Diego Mera, por su guía, apoyo, entusiasmo y profesionalismo. Sus consejos permitieron concluirlo exitosamente y nos abrieron la puerta a nuevos desafíos personales y profesionales.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

LES	Lupus eritematoso sistémico
SLE	Systemic lupus erythematosus
ACR	American College of Rheumatology
LESNP	LES neuropsiquiátrico
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
GLADEL	Grupo Latinoamericano de estudio de LES
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
ANA	Anticuerpo antinuclear
EULAR	European League Against Rheumatism
NMDA	Receptores de glutamato N-metil-D-aspartato
DSM 4	Cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
CIE 10	Clasificación Internacional de Enfermedad en su décima edición
ANTI RP	Anticuerpos anti ribosomales P
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
SF-36	Medical Outcomes Study Short-Form 36
SAF	Síndrome antifosfolipídico
MoCA	Montreal Cognitive Assessment

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
GLOSARIO DE TÉRMINOS	v
TABLA DE CONTENIDO	vi
ÍNDICE DE TABLAS	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xi
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	3
MARCO TEÓRICO	3
2.1- Generalidades del lupus eritematoso sistémico	3
2.1.1- Epidemiología	3
2.1.2- Características clínicas.	5
2.1.3- Pronóstico.	6
2.2- Síndromes neuropsiquiátricos.	7
2.2.1- Fisiopatología.	9
2.2.1.1- Lesión de los vasos sanguíneos.	9

2.2.1.2- Lesión primaria del parénquima cerebral.	9
2.2.2- Síndromes neuropsiquiátricos.	10
2.2.2.1- Deterioro cognitivo.....	11
2.2.2.2- Trastornos del estado del ánimo.....	12
2.2.2.3- Trastornos de ansiedad.	13
2.2.2.4- Psicosis aguda.....	15
2.3- Calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con LES.	17
2.3.1- Calidad de vida en pacientes lúpicos.....	17
2.3.1.1- Conceptos.	17
2.3.1.2- Calidad de vida en LES.	19
2.3.2- Adherencia al tratamiento en LES.....	21
2.3.2.1- Estrategias para mejorar la adherencia.	23
CAPÍTULO III.....	25
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
3.1. Objetivos de investigación.....	25
3.1.1 Objetivo general.....	25
3.1.2 Objetivos específicos	25
3.2. Universo y muestra	25
3.3 Tipo de estudio	26
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	26
3.4.1. Criterios de inclusión.....	26

3.4.2. Criterios de exclusión	26
3.5 Procedimientos de recolección de información	26
3.6 Plan de análisis de datos	27
3.7 Aspectos bioéticos	28
3.7.1 Propósitos del estudio	28
3.7.2 Procedimiento	28
3.7.3 Obtención de consentimientos informados.....	28
CAPÍTULO IV	29
RESULTADOS	29
CAPÍTULO V.....	37
DISCUSIÓN.....	37
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	44
CONCLUSIONES.....	45
RECOMENDACIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXOS	57
ANEXO 1. Criterios SLICC 2012 para clasificación pacientes con LES. ...	57
ANEXO 2. Clasificación 19 síndromes neuropsiquiátricos del ACR 1999 .	58
ANEXO 3. Mini International Neuropsychiatric Interview- Módulos.....	59
ANEXO 4. Test de MoCa- Evaluación Cognitiva de Montreal	60
ANEXO 5. Escala de adherencia al tratamiento de Morisky	61

ANEXO 6. EuroQol 5D.....	62
ANEXO 7. Matriz.....	64
ANEXO 8. Consentimiento informado pacientes	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población del estudio ..	29
Tabla 2. Alteraciones Neuropsiquiátricas.....	31
Tabla 3. Calidad de Vida	32
Tabla 4. Autovaloración del estado de salud	32
Tabla 5. Preguntas de la Escala de Adherencia al Tratamiento de Morisky	33
Tabla 6. Adherencia al tratamiento.....	33
Tabla 7. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y Adherencia	34
Tabla 8. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y Calidad de vida.....	34
Tabla 9. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y SAF	35
Tabla 10. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y Corticoides	35
Tabla 12. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas e Inmunomoduladores	36

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia de Alteraciones Neuropsiquiátricas	31
---	----

RESUMEN

Antecedente- El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune y multisistémica, lo cual determina las distintas manifestaciones clínicas, incluyendo las neuropsiquiátricas. Estas podrían afectar negativamente la calidad de vida y adherencia al tratamiento de estos pacientes.

Objetivo- Determinar la prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos, y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo octubre 2017 – mayo 2018.

Materiales y Métodos- El estudio fue de tipo observacional descriptivo, transversal. Se evaluó la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas mediante la aplicación de los tests MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional y la escala de Montreal. Se estudió además la adherencia al tratamiento y la calidad de vida, utilizando la escala Morisky y el cuestionario EuroQol 5D respectivamente. Posteriormente, mediante un análisis bivariado se realizó la asociación entre la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas del LES con la calidad de vida y adherencia al tratamiento en estos pacientes.

Resultados- Se incluyeron a 85 pacientes con diagnóstico de LES. El 71% de los pacientes presentó alteraciones neuropsiquiátricas, siendo las más prevalente la alteración cognitiva (51%) y los trastornos de ansiedad (41%). Los pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas presentaron afectación estadísticamente significativa de 3 de las 5 esferas valoradas en la calidad de vida (dolor, depresión/ansiedad y movilidad) y mayor riesgo de baja adherencia al tratamiento ($p=0.05$).

Conclusión- Existe una relación significativa entre la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en LES y la afectación de la calidad de vida. Además, se evidenció una baja adherencia al tratamiento en pacientes con dichas manifestaciones de LES.

Palabras Claves- Lupus, manifestaciones neuropsiquiátricas, calidad de vida, adherencia al tratamiento

ABSTRACT

Background- Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune and multisystemic disease, with multiple clinical presentations, including neuropsychiatric manifestations, which could negatively affect the quality of life of these patients and their treatment adherence.

Objective- Determine the prevalence of neuropsychiatric disorders, and their impact on treatment adherence and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus, treated at Eugenio Espejo Hospital during October 2017 - May 2018.

Methods- A descriptive, cross sectional study which included 85 patients with SLE was conducted. Neuropsychiatric manifestations of SLE were assessed with the MINI International Neuropsychiatric Interview and Montreal scale. Treatment adherence and quality of life were also evaluated the using the Morisky scale and EuroQol 5D questionnaire respectively. The association between neuropsychiatric manifestations of SLE and the quality of life and treatment adherence in these patients was evaluated through the use of bivariate analysis.

Results- Overall, 71% of patients with SLE were shown to have neuropsychiatric manifestations, the most common being cognitive impairment (51%) and anxiety (41%). Bivariate analysis showed a statistically significant correlation between the presence of neuropsychiatric disorders and impairment in 3 of 5 domains assessed in the quality of life (pain, depression / anxiety and mobility), as well as an increased risk of low treatment adherence ($p = 0.05$).

Conclusion- There was a significant positive correlation between psychiatric manifestations of SLE and impairment of quality of life as well as a statistically non-significant increased risk of low adherence to treatment.

Keywords- Lupus, psychiatric manifestations, quality of life, treatment adherence.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de una enfermedad autoinmune y multisistémica que, secundario a la producción y acumulación en los tejidos de anticuerpos contra componentes celulares, lesiona uno o más órganos a lo largo de su evolución. Esto determina un abanico de presentaciones clínicas con afectación en los diferentes sistemas, entre las que se incluye las manifestaciones neuropsiquiátricas (Severiche et al., 2014).

Al revisar la literatura, la prevalencia de dichas manifestaciones varía considerablemente de un estudio a otro. Las revisiones sistemáticas ponen en evidencia valores entre el 17% y el 71% según la población, el diseño metodológico, los instrumentos de recolección de datos y otras variables clínicas (León, Henríquez, Calderón, & Massardo, 2012).

Adicionalmente, al ser el LES una patología crónica, incurable, que se presenta principalmente en adultos jóvenes con un curso clínico relativamente impredecible, los estudios han demostrado una alteración en las esferas que componen la calidad de vida de estos pacientes.

Por otro lado, uno de los aspectos fundamentales para mantener la enfermedad lo más controlada posible y, por lo tanto, mejorar posiblemente la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo, es la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Según la bibliografía, la no adherencia en pacientes con LES varía entre el 3% y el 76%, dependiendo de los métodos utilizados y del fármaco estudiado. (Costedoat-Chalumeau et al., 2013a)

En Ecuador, existe poca evidencia y datos, al menos publicada, acerca de la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES, su calidad de vida o sobre las tasas de adherencia al tratamiento. El presente trabajo se propuso para determinar la prevalencia de los principales síndromes neuropsiquiátricos y su

posible impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito-Ecuador durante un período de 7 meses.

El capítulo del marco teórico trata inicialmente información acerca de las generalidades del LES, su epidemiología, principales manifestaciones clínicas y pronóstico. En segundo lugar, se describe la fisiopatología de los síndromes neuropsiquiátricos y se particulariza sobre cada uno de los que fueron pesquisados en este trabajo. La revisión bibliográfica culmina con datos acerca de la calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con LES en diferentes estudios a nivel mundial.

En el siguiente capítulo se detalla acerca los materiales y métodos de la investigación. Allí se incluyen los objetivos, los criterios de inclusión y exclusión del universo, el procedimiento de recolección de datos, su plan de análisis y los aspectos bioéticos.

Los resultados se exponen en el capítulo IV y en último lugar, se discute acerca de ellos, generando conclusiones y recomendaciones en el capítulo final.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1- Generalidades del lupus eritematoso sistémico.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica, de predominio femenino con una relación de 9:1 (Severiche et al., 2014). Su aparición, más frecuente durante la segunda y tercera década de vida, es multifactorial por una combinación de factores genéticos, hormonales y ambientales (Crow, 2018a).

2.1.1- Epidemiología

Si bien el LES es una enfermedad de distribución mundial, su prevalencia, manifestaciones y curso clínico muestran variaciones significativas según el área geográfica y la etnia (González, Toloza, McGwin, & Alarcón, 2013).

En términos generales, la prevalencia en la población general es de 20-150 casos cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 1-25 cada 100.000 habitantes (Lazaro, Richez, & Seneschal, 2015). Los países con mayores tasas de prevalencia e incidencia parecen ser Italia, España, La Martinica y la población afrocaribeña del Reino Unido. Sin embargo, la enfermedad es casi nula en poblaciones africanas. Esta discordancia apoya la hipótesis de desencadenantes ambientales (D'Cruz, Khamashta, & Hughes, 2007).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) realizaron cinco registros poblacionales de LES a gran escala para vigilar la extensión de la enfermedad. Los registros de Georgia y Michigan entre 2002 y 2004, compuestos sobre todo de pacientes blancos y afrodescendientes, revelaron una incidencia de 5,6 por 100.000 personas-año y una prevalencia de 72,1 a 74,4 por 100.000 personas. “Las mujeres estadounidenses de raza negra tuvieron las cifras más altas. La incidencia máxima de la enfermedad tuvo lugar durante los años reproductivos; la mediana de edad de comienzo de la enfermedad fue menor en los sujetos de raza negra que en los de raza blanca” (Dall’Era & Wofsy, 2018) .

Los registros de California, Nueva York y el Indian Health Service fueron publicados en 2017 y ayudaron a estimar por primera vez la incidencia y la prevalencia de LES en las poblaciones asiática, hispana y nativa americana. Los datos confirmaron una mayor prevalencia e incidencia de la enfermedad entre hispanos y asiáticos que en caucásicos, aunque menor que en afroamericanos (Stojan & Petri, 2018).

En el 2015, el Grupo Latinoamericano de estudio de LES (GLADEL) publicó los resultados de una cohorte de 34 centros de 9 países latinoamericanos iniciado en 1997. No hubo participación de centros de Ecuador en este estudio. 1480 pacientes con más de 10 años de seguimiento fueron incluidos. Los autores determinaron que los pacientes no caucásicos desarrollaron LES con mayor afectación renal, cardíaca y del sistema nervioso central. Además, al igual que en el resto del mundo, la mayoría de los pacientes (89%) correspondían al sexo femenino (G J Pons-Estel et al., 2015).

Existen registros individuales propios de cada país como en el caso del RELESSAR en Argentina, considerado como el mayor registro de LES del país, donde incluyen 1611 pacientes de 90 centros en el que describen características demográficas, clínicas y de laboratorio (20th PANLAR Meeting, 2018).

Estudios de menor tamaño, como el realizado en el Hospital San Vicente Fundación en Colombia con 115 lúpicos reportó 81% de población mestiza y un 89% de pacientes de sexo femenino (Severiche et al., 2014).

En Ecuador los registros son de menor tamaño, de menor seguimiento y existe poca literatura sobre ellos. La descripción del primer caso de LES fue publicado en la *Gaceta Medica de Guayaquil* en 1950 (Fassio & Tanca Marengo, 1950). En 1995, se presentó un informe de 112 pacientes con LES atendidos en 7 hospitales de Quito entre 1984 y 1993, mientras que en la ciudad de Guayaquil describieron las características clínicas de 107 pacientes (Merlo, 1995)(Zurita, Ríos, & Moreno, 1995).

En el 2006, reumatólogos del Hospital Luis Vernaza publicaron el resumen de un estudio en el que describieron las características clínicas e inmunológicas de 120 pacientes con LES atendidos en tres años. Los datos fueron similares a los existentes en otros estudios de la región (Vera, Moreno, Ríos, Gonzalez, & Vargas, 2006).

2.1.2- Características clínicas.

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune en la que la activación permanente del sistema inmunológico genera una inflamación crónica. Los complejos de auto anticuerpos- antígenos nucleares lesionan los diferentes órganos al adherirse a las células y los tejidos. Por lo tanto, el LES puede afectar simultáneamente o progresivamente varios sistemas, lo que determina una presentación clínica muy heterogénea (Crow, 2018a).

De hecho, se puede afirmar que cualquier órgano puede ser afectado por el LES. Las manifestaciones clínicas pueden cursar desde presentaciones leves e intermitentes hasta graves y recurrentes con riesgo vital. Existe evidencia sobre alteraciones genéticas que determinan la vulnerabilidad del órgano diana a la disfunción inmunológica (Crow, 2018a). A pesar de ello, parece claro que al menos el 50% de los pacientes lúpicos se presentan con un compromiso de su estado general (alza térmica, astenia y pérdida de peso) asociado a manifestaciones articulares (poliartritis o poliartralgiyas) y/o manifestaciones cutáneas (eritema malar, úlceras, fotosensibilidad, alopecia) (Dall'Era & Wofsy, 2018).

Los sistemas de clasificación de la enfermedad fueron propuestos inicialmente por el ACR en 1971 y revisados por dos ocasiones en 1982 y 1997 (Tan et al., 1982) (Hochberg, 1997). Aunque se ha enfatizado en que estos criterios son criterios de clasificación para incluir pacientes en estudios epidemiológicos y, no criterios diagnósticos; los mismos han sido usados en la práctica clínica individual para definir la probabilidad de LES en un paciente con cuadro clínico compatible (Anić, Žuvić-Butorac, Štimac, & Novak, 2014). Esto se explica por la ya mencionada, heterogénea presentación clínica de la enfermedad en la que puede verse afectado el sistema cutáneo, ocular, neuropsiquiátrico, cardíaco, pulmonar, hematológico, digestivo, renal u osteomuscular.

En 2012, las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) publicaron nuevos criterios de clasificación de LES con el objetivo de lograr mayor sensibilidad. Se añadieron 17 elementos (11 clínicos y 6 inmunológicos) a los criterios de ACR 1997. Para que un paciente clasifique como afectado de LES debe cumplir cuatro o más criterios en los que se incluya al menos un criterio clínico y un criterio

inmunológico; o una biopsia en la que se evidencie nefritis lúpica asociado a un anticuerpo antinuclear (ANA) o anti-ADN bicatenario positivo. Los criterios SLICC 2012 se detallan en el anexo 1.

Con este nuevo sistema de clasificación la sensibilidad de identificar un paciente afectado por LES aumentó de 85% con criterios ACR 1997 a 92%. La especificidad de los criterios ACR 1997 es de 95% vs 92% con los criterios SLICC 2012 (Hannahs Hahn, 2016). Cabe recalcar que los criterios pueden acumularse con el tiempo y no estar presentes simultáneamente.

En la reunión anual del ACR 2017 en San Diego, Estados Unidos, la European League Against Rheumatism (EULAR) y el ACR presentaron un borrador de nuevos criterios de clasificación para LES. Las dos mayores asociaciones mundiales en reumatología se asociaron para desarrollar nuevos criterios que buscan identificar con mayor precisión los pacientes con LES a ser incluidos en ensayos clínicos.

Tras la revisión de literatura, los autores acordaron que la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANA) con células HEp2 en un título de 1:80 o superior debe ser el criterio inicial o “de entrada”. El resto de criterios estarán organizados jerárquicamente dentro de diferentes dominios que tendrán un puntaje diferente (Tedeschi et al., 2018). A la fecha actual, los nuevos criterios no han sido por el momento, oficializados.

2.1.3- Pronóstico.

En 2003, Cervera et al. publicaron datos sobre la mortalidad en 1000 pacientes europeos con LES seguidos durante 10 años. La supervivencia a 10 años fue del 92% comparada con supervivencias de 50% a los 5 años reportados en estudios conducidos en la década de los 50s (Cervera et al., 2003). Otros estudios de cohortes recientes en Estados Unidos o Asia coinciden con tasas de supervivencia mayor al 80% a los 10 años de evolución de enfermedad (Tarrés & Ros, 2018).

Estos datos muestran claramente como ha mejorado el pronóstico de los pacientes con LES en las últimas décadas. Los resultados se atribuyen a una mejor comprensión de la enfermedad, un diagnóstico más temprano o de formas menos graves y a la disponibilidad de nuevos y más agresivos tratamientos.

A pesar de lo mencionado, el panorama en países en vías de desarrollo es menos claro y se presume, menos alentador. El LES sigue siendo una enfermedad potencialmente fatal con una distribución bimodal de la mortalidad: dentro del primer año por un LES activo o infecciones severas y; muertes tardías atribuibles a una enfermedad aterosclerótica cardiovascular (Crow, 2018b).

2.2- Síndromes neuropsiquiátricos.

Dentro de las distintas manifestaciones clínicas que aparecen en la evolución de la enfermedad, se incluyen a las manifestaciones neuropsiquiátricas. Los pacientes pueden incluso debutar con episodios psicóticos, trastornos del ánimo y trastornos cognitivos. La manifestación más frecuente es la disfunción cognitiva, en particular alteraciones de la memoria y el razonamiento (Hannahs Hahn, 2016).

Estudios iniciales relacionados al tema reportaron gran variabilidad con respecto a la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. Wekking revisó 21 estudios realizados entre 1969 y 1991 y encontró que la prevalencia variaba entre 17% y 71%. Estas diferencias se atribuyeron a la diversidad en los instrumentos utilizados, en las definiciones, los diseños, la población estudiada, duración, gravedad y el seguimiento dado (León et al., 2012).

En 1999, el ACR formó un comité multidisciplinario para desarrollar criterios de clasificación de los síndromes neuropsiquiátricos en LES. El comité, formado por 27 expertos clínicos, se basó en los trabajos iniciales de Kassan y Lockshin en 1979 y, de Singer en 1990. El objetivo fue estandarizar la nomenclatura de los diferentes escenarios posibles de LES neuropsiquiátrico (LESNP) en un intento de, a futuro, facilitar la comparación entre diferentes estudios (ACR Ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature, 1999).

Se definió como síndrome de LESNP a los síndromes neurológicos tanto del sistema nervioso central, periférico y autonómico o a los síndromes psiquiátricos presentes en pacientes con LES y en quienes otras causas se excluyan. Se describieron un total de 19 síndromes agrupados en dos grupos: manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP) (anexo 2) (ACR Ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature, 1999).

Cabe recalcar que los criterios de LESNP del ACR de 1999 fueron elaborados en base a la terminología de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-4) de la Asociación Americana de Psiquiatría; no ha habido una actualización de los mismos tras la publicación del DSM-5 en 2013.

De acuerdo a la mayoría de la literatura, las manifestaciones neuropsiquiátricas más prevalentes son la alteración cognitiva (55-80%), los trastornos del ánimo (14-57%), los trastornos de ansiedad (7-24%) y la psicosis (8%). Dentro de las alteraciones cognitivas predomina la disminución de la atención, memoria y la disfunción ejecutiva (Aguilera-Pickens & Abud-Mendoza, 2013).

Y al parecer, los factores de riesgo para desarrollar LESNP son un alto nivel de actividad de la enfermedad al diagnóstico y la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (Ahn et al., 2018) (Borowoy et al., 2012) (Dorman et al., 2017). Aunque nuevas investigaciones se desarrollan para intentar identificar otros biomarcadores de LESNP. Por ejemplo, en 2017 Ferreira et al. publicaron los resultados de una investigación en pacientes de la SLICC con LESNP. Los autores concluyeron que el nivel en suero de nucleosomas nitrados aumentó significativamente en ciertos pacientes con LES que presentaron un evento neuropsiquiátrico (Ferreira et al., 2017).

Es importante tomar en cuenta que en el contexto de un paciente con LES, las manifestaciones neuropsiquiátricas se pueden deber a procesos infecciosos, alteraciones metabólicas, desregulaciones hormonales o efectos secundarios de los fármacos empleados (Volpe, 2016). Por ahora, ningún examen de laboratorio ni de imagen es lo suficientemente sensible ni específico para confirmar el diagnóstico de LESNP. Por lo tanto, se debe estudiar y descartar en primer lugar otras causas alternativas antes de calificar a un paciente con LESNP ya que esto implica una mayor tasa de morbimortalidad.

Según un artículo publicado en 2013 en el *Annals of the Rheumatic Diseases*, en el 40% de los casos, los síntomas neuropsiquiátricos se deben a causas secundarias (enumeradas en el párrafo anterior), es decir que no son directamente relacionadas con el LES (Steup-Beekman et al., 2013).

2.2.1- Fisiopatología.

La patogenia precisa de los síndromes neuropsiquiátricos se desconoce. Sin embargo, hay algunos mecanismos que se han logrado dilucidar que pueden explicar una afectación focal o difusa del SNC y del SNP.

Se sabe que la actividad inmunológica permanente y por lo tanto, inflamatoria disminuye el flujo sanguíneo normal al cerebro por varios mecanismos. Además, los pacientes con LES presentan un proceso aterosclerótico acelerado que también contribuye a una menor irrigación cerebral. Adicionalmente, los anticuerpos y citocinas de por sí, pueden producir un daño directo del parénquima cerebral (Dall'Era & Wofsy, 2018).

2.2.1.1- Lesión de los vasos sanguíneos.

En series de casos de pacientes con LESNP con análisis histopatológico postmortem se ha identificado lesiones microvasculares como microinfartos (35-70%), microhemorragias (25-30%), infiltrado linfocítico perivascular, infiltrado neutrofílico (7-13%) y proliferación endotelial (65-83%). Se piensa que existe una alteración de la viscosidad sanguínea por la unión de anticuerpos a factores solubles de la sangre, lo que genera un estado de hipercoagulabilidad. Por otra parte, estos anticuerpos generan un estado inflamatorio responsable de procesos vasculíticos (Volpe, 2016). Los mecanismos descritos pueden explicar las manifestaciones focales como convulsiones, eventos cerebrovasculares o desordenes de movimientos.

2.2.1.2- Lesión primaria del parénquima cerebral.

Por otro lado, para justificar las manifestaciones difusas de daño del SNC como cefalea, trastornos del ánimo o de ansiedad, deterioro cognitivo, delirium o psicosis; los investigadores creen que debe haber en primer lugar, una ruptura de la barrera hematoencefálica. Esta condición es elemental para que autoanticuerpos, citocinas, quimiocinas y células del sistema inmune actúen como noxa en el parénquima cerebral (Dall'Era & Wofsy, 2018). Otra teoría que mantienen los investigadores es que los anticuerpos se producen localmente, sin necesidad de atravesar la barrera hematoencefálica (Volpe, 2016).

Estudios animales se llevan a cabo para tratar de explicar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. DeGiorgio et al. estudiaron la reactividad cruzada de los anticuerpos anti-DNA contra componentes neuronales en modelos murínicos. Los autores pudieron demostrar que una porción de anti-DNA se unen a las subunidades NR2a o NR2b de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) presentes en las sinapsis; y, pueden producir apoptosis neuronal por un mecanismo excitotóxico (DeGiorgio et al., 2001).

Los receptores NMDA tienen un rol preponderante en las funciones de aprendizaje y memoria pues están presentes en gran densidad en las dendritas de la región CA1 del hipocampo y son la piedra angular para la transmisión sináptica. Los datos sugieren que a concentraciones bajas de anti-DNA unido a NMDA se produce una alteración del potencial excitatorio postsináptico traducido a síntomas neuropsiquiátricos que pueden ser reversibles. A mayores concentraciones, se produce apoptosis con síntomas permanentes, reflejo de la pérdida neuronal (Volpe, 2016).

Si bien las manifestaciones difusas del SNC en pacientes con LES no dependen de mecanismos fisiopatológicos o agentes únicos sino son producto de una suma de ellos, es más factible desarrollar investigaciones individualmente por cada componente. En este sentido, existen también modelos experimentales para tratar de demostrar alguna relación con otros anticuerpos como, por ejemplo, los anticuerpos anti ribosomales P, la acción de citocinas, células propias del sistema inmune (linfocitos T o B) o la respuesta de las células neuronales. De hecho, el análisis de muestras de líquido céfalo-raquídeo en pacientes lúpicos ha identificado algunas citocinas pro inflamatorias como interferón alpha, IL-6, IL-8, factor activador de células B, factor de necrosis tumoral, entre otras (Volpe, 2016).

2.2.2- Síndromes neuropsiquiátricos.

Las manifestaciones clínicas del LES relacionadas con el sistema nervioso son neurológicas y psiquiátricas. La enfermedad puede afectar a los sistemas nerviosos central y periférico. Como ya se ha mencionado, el ACR ha descrito 19 síndromes neuropsiquiátricos que pueden asociarse al LES.

La anamnesis, la exploración física minuciosa, el estudio de laboratorio (incluido el análisis de líquido cefalorraquídeo) y probablemente en algunos casos,

estudios de imagen son necesarios a la hora de abordar un posible diagnóstico de LESNP.

Se describirán las principales características de las manifestaciones neuropsiquiátricas más prevalentes, tema central de este trabajo, como son la psicosis, la disfunción cognitiva, los trastornos del ánimo y de ansiedad.

Tanto las manifestaciones puramente del sistema nervioso central (meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, trastornos del movimiento, convulsiones, mielopatía, estado confusional agudo) como las manifestaciones del sistema nervioso periférico (síndrome de Guillain Barré, trastornos autónomos, mononeuropatías, miastenia grave, neuropatía craneal, plexopatía, y la polineuropatía) no son motivo de esta investigación, pero deben ser mencionadas pues son parte de la clasificación de manifestaciones del LESNP y pudieron ser incluidas en los estudios citados a lo largo de esta revisión.

2.2.2.1- Deterioro cognitivo.

La prevalencia del deterioro cognitivo en la literatura es completamente variable. En algunas cohortes de pacientes, se reportan prevalencias tan bajas como del 3% mientras otros autores afirman que 80% de los pacientes con LES podrían presentar algún grado de deterioro en la esfera cognitiva a lo largo de la enfermedad (Dall'Era & Wofsy, 2018).

Dentro del daño cognitivo se incluye principalmente al déficit de atención, de aprendizaje, de memoria; la disminución en la fluidez verbal y no verbal, en el lenguaje, en las habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y la destreza motora. Los niños y adolescentes con LES presentan mayor grado de dificultad en el desempeño en sus actividades académicas (Conti et al., 2012).

Si bien los resultados de los estudios son dispares y contradictorios por las diferencias en sus diseños metodológicos y probablemente por diferentes características en la población, pareciera que existe una relación directa entre el grado de actividad de la enfermedad y el deterioro cognitivo (Conti et al., 2012).

En 2007, un grupo italiano encabezado por Tomietto buscó identificar los factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo en estos pacientes. Tras el análisis

multivariado en 52 pacientes con LES, los autores concluyeron que la hipertensión arterial fue el mayor determinante de la presencia y la magnitud del déficit cognitivo. El nivel de instrucción fue el único factor protector del daño cognitivo. Otros factores independientes de riesgo identificados fueron la edad, la presencia de anticuerpos anti fosfolipídicos, la persistente positividad en el tiempo de los mismos, la asociación de fenómeno de Raynaud y el daño global acumulado del LES. Además, a lo largo del mismo estudio, se buscó identificar lesiones cerebrales por neuroimagen (resonancia magnética) y asociarlas a la presentación clínica en cada paciente. Y aunque en la gran mayoría de los pacientes con LESNP no existe alteraciones evidentes en las imágenes por resonancia magnética (IRM); en este estudio, sí se identificaron hallazgos radiológicos como atrofia cortical, o zonas de hiperintensidad en T2. Estos se asociaron efectivamente con los resultados de tests neuropsicológicos realizados y con los factores de riesgo independientes ya mencionados para deterioro cognitivo (Tomietto et al., 2007).

La mayoría de los investigadores están de acuerdo con la existencia de una alteración a nivel de los circuitos neuronales frontocorticales que ya se ha descrito previamente (Dorman et al., 2017). Sin embargo, el hecho que los pacientes con LES con fenómeno de Raynaud asociado presenten significativamente mayor deterioro cognitivo sembró la base para hipotetizar al vasoespasma cerebral como mecanismo fisiopatológico responsable. A esta teoría, se añaden otras posibles explicaciones como un proceso aterosclerótico acelerado generado por la inflamación crónica que aumentaría en presencia de factores cardiovasculares clásicos como edad, hipertensión arterial u obesidad (Dorman et al., 2017).

2.2.2.2- Trastornos del estado del ánimo.

Según la clasificación ACR, dentro de los trastornos del ánimo se incluye a la depresión mayor, trastorno del ánimo con características depresivas, maníacas o mixtas (Govoni et al., 2016). La sintomatología se presenta generalmente de manera aguda y refleja principalmente la respuesta adaptativa de los pacientes a los cambios generados por la presencia de la enfermedad (cansancio y otros síntomas físicos, cambios en el estilo de vida, medicación de uso crónico). La presencia o no de redes de apoyo familiar y social también es determinante (Kozora, Ellison, Waxmonsky, Wamboldt, & Patterson, 2005).

A pesar de ello, algunos investigadores creen que puede existir una base orgánica que predispone a ciertos pacientes a desarrollar trastornos del ánimo. Por ejemplo, algunos estudios han asociado la presencia de anticuerpos antiribosomales P o de anticuerpos contra el receptor NMDA y depresión mayor severa (Schneebaum et al., 1991); aunque estos resultados no se han podido confirmar en todas las investigaciones.

Una revisión sistemática de 17 estudios publicada en el 2013 en *Lupus* por el grupo del psiquiatra italiano Palagini encontró prevalencias variables entre el 20% y 60% para depresión mayor, valores considerablemente más altos que en la población no lúpica (Palagini et al., 2013).

Los síntomas más frecuentemente reportados en los pacientes lúpicos con trastornos del ánimo fueron astenia y debilidad (88-90%), irritabilidad (82.3%), molestias somáticas (76%), insomnio (70%) y tristeza o melancolía (29%-77%). Únicamente dos estudios evaluaron la prevalencia de ideas suicidas que varió desde el 10% hasta el 34%; igualmente, tasa muy superior a la de la población general (Palagini et al., 2013).

Los autores además analizaron si existía relación entre estas manifestaciones y la actividad de la enfermedad. Los resultados fueron contradictorios pues 5 estudios arrojaron una relación proporcional entre actividad y síntomas depresivos; y 3 trabajos no encontraron esta asociación (Palagini et al., 2013).

Se han descrito factores de riesgo relacionados a los trastornos del estado del ánimo como la existencia de otro compromiso del SNC, trastornos neuropsiquiátricos concomitantes, uso de corticoesteroides a dosis altas o la percepción del paciente hacia la carga de la enfermedad (Stojanovich, Zandman-Goddard, Pavlovich, & Sikanich, 2007).

2.2.2.3- Trastornos de ansiedad.

El síndrome de ansiedad generalizada se presenta clásicamente con síntomas físicos como palpitaciones, diarreas, sudoración excesiva, hiperventilación, mareos, cefaleas, alteraciones del lenguaje o de la memoria, y el miedo a “volverse loco” (Schneebaum et al., 1991).

La prevalencia de los trastornos de ansiedad en población lúpica ha sido reportada en la literatura según diferentes metodologías y definiciones por lo que los datos varían considerablemente de un estudio.

En un trabajo realizado en Islandia en la década de los 90, los autores evaluaron en 62 pacientes con LES, formas específicas de presentación de un trastorno de ansiedad como ansiedad generalizada, trastornos obsesivo-compulsivo, fobia simple, fobia social y agorafobia con o sin pánico. La prevalencia fue significativamente más alta que en la población general para cualquier tipo de fobia, llegando a 56% (Taylor, Lindal, Thorlacius, Steinsson, & Stefánsson, 1991).

En el otro extremo, en un estudio retrospectivo de Hong Kong en 518 pacientes únicamente se reportaron 2 casos de trastorno de ansiedad (Mok, Lau, & Wong, 2001).

En 2002, Brey y colaboradores publicaron la prevalencia de síndromes neuropsiquiátricos en una cohorte de 128 pacientes con LES en San Antonio, Texas de los cuales 56% eran hispanos. El 24% reportó trastornos de ansiedad (Brey et al., 2002).

Como vemos no se puede realizar comparaciones entre los estudios por las múltiples diferencias a nivel de las poblaciones, diseño de los estudios, reclutamiento de datos y análisis estadísticos. Nuevos y estandarizados trabajos son necesarios para poder determinar principalmente si la prevalencia de los trastornos de ansiedad en pacientes con LES supera o no a la prevalencia en población general.

Los síntomas de un trastorno de ansiedad pueden presentarse de manera aislada o concomitantes a síntomas depresivos. Al igual que en la depresión, las manifestaciones de ansiedad suelen aparecer predominantemente en el momento del diagnóstico de la enfermedad o en las exacerbaciones de la misma. En efecto, los pacientes suelen presentarse nerviosos y ansiosos en relación a las consecuencias de su enfermedad como por ejemplo el ausentismo laboral, incapacidades físicas, dependencia de terceros, aislamiento social e incluso la muerte.

En este sentido, hay varias investigaciones que han tratado de definir si los síntomas de ansiedad varían con la actividad de la enfermedad.

Un grupo de la universidad de Stanford encabezado por Ward evaluó prospectivamente cada 15 días, la actividad de la enfermedad y la presencia de síntomas

ansioso-depresivos en 33 pacientes con LES durante 40 semanas. Los resultados mostraron una asociación entre las escalas de depresión y ansiedad con al menos una de las escalas de actividad de la enfermedad (Ward, Marx, & Barry, 2002).

Igualmente, Segui y colaboradores reportaron una disminución en la prevalencia de los síntomas de ansiedad paralela a la remisión de un brote de la enfermedad (Segui et al., 2000).

2.2.2.4- Psicosis aguda.

La crisis psicótica es una de las manifestaciones de LESNP menos comunes, pero más graves y que requieren una intervención oportuna ya que pone en riesgo la vida de los pacientes por sus conductas de alto riesgo. Se presentan cambios en la personalidad, distorsión de la realidad, pensamientos desordenados, delirantes, con paranoia y alucinaciones visuales y/o auditivas (Hanly, Omside, & Fisk, 2012).

Según la Clasificación Internacional de Enfermedad en su décima edición (CIE 10), la psicosis orgánica se caracteriza por la presentación de la sintomatología psicótica en “evidencia de una enfermedad, lesión o disfunción cerebral o de una enfermedad sistémica [...], [con] relación temporal entre el desarrollo de la enfermedad subyacente y el inicio del síndrome psicopatológico, [con] remisión del trastorno mental cuando mejora o remite la presunta causa subyacente y [en] ausencia de otra posible etiología que pudiera explicar el síndrome psicopatológico” (Organización Mundial de la Salud, 1992).

Sin embargo, el diagnóstico de crisis psicótica secundario a LES representa un reto clínico pues la distinción con principalmente, la psicosis inducida por glucocorticoides no siempre es evidente. En pacientes con LES ya establecido, se debe recabar información sobre incrementos de dosis en la corticoterapia o inicio de la misma en los últimos 5 a 14 días pues pareciera haber una relación entre dosis altas de esteroides y el riesgo de psicosis. Otro factor de riesgo que ha sido identificado es la hipoalbuminemia (Nishimura et al., 2014).

Nuevamente, como en los casos anteriores, los datos sobre la prevalencia de psicosis aguda en pacientes lúpicos varían marcadamente según cada serie. Las diferencias se pueden explicar justamente, entre otras causas, por el hecho que ciertos

estudios reportan la tasa de presentación de episodios psicóticos incluyendo a la psicosis secundaria a fármacos (glucocorticoides) o a otras enfermedades neuropsiquiátricas; y al contrario, otras investigaciones solo incluyen a la psicosis orgánica, es decir secundaria al LES como tal.

En un trabajo retrospectivo brasilero en el que se revisó los historiales médicos de 520 pacientes con LES, la prevalencia de un episodio de psicosis aguda, incluyendo cualquier causa, fue tan alta como del 17.1% (Appenzeller, Cendes, & Costallat, 2008). En contraste, un grupo británico reportó tan solo un 2.3% de psicosis lúpica en una cohorte de 485 pacientes. Dichos autores describieron los valores de 9 series de casos de esta manifestación que habían sido publicadas hasta el 2008: las prevalencias variaron entre el 0% al 11% (Pego-reigosa & Isenberg, 2008).

La participación de los anticuerpos anti ribosomales P (anti RP) en la fisiopatología de la crisis psicótica sigue siendo incierta según los resultados de grandes estudios. Estos anticuerpos están presentes entre en el 6 al 46% de los pacientes con LES y parecen elevarse durante las exacerbaciones de la enfermedad (Sciascia, Bertolaccini, Roccatello, Khamashta, & Sanna, 2014).

En 2006, un meta análisis internacional que incluyó 1537 pacientes con LES no encontró asociación entre la presencia de anti RP y la manifestación de cualquier síndrome de LESNP (Karassa et al., 2006). Sin embargo, en una revisión sistemática del grupo de Sciascia publicada en 2014 en el *Journal of Neurology*, 4 de los 42 estudios analizados confirmaron la asociación significativa entre psicosis y títulos altos de anti RP en un total de 1710 pacientes evaluados (Sciascia et al., 2014).

Tras la revisión realizada, no pareciera difícil intuir que cualesquiera de estas alteraciones psiquiátricas descritas afectan la calidad de vida de los pacientes con LES y seguramente, también tienen un impacto en la adherencia al tratamiento y por lo tanto, en el control de la enfermedad. Analizaremos con más detalle estos puntos a continuación.

2.3- Calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con LES.

2.3.1- Calidad de vida en pacientes lúpicos.

2.3.1.1- Conceptos.

A pesar que en las últimas décadas, los avances en el conocimiento sobre la fisiopatología del LES ha permitido un desarrollo constante en el manejo farmacológico de esta enfermedad y que ha permitido mejorar su pronóstico; el LES sigue siendo una enfermedad incurable, que afecta considerablemente el estado de salud de quienes la padecen, produce discapacidad e incluso la muerte. Como se ha mencionado previamente, la supervivencia a 10 años de pacientes con LES se reduce hasta en aproximadamente un 20% (Lu, Wallace, Navarra, & Weisman, 2010).

Los pacientes, la gran mayoría en edades económicamente activas, ven su capacidad laboral y en general, su calidad de vida reducidas. Esto genera importantes costos directos e indirectos al individuo, pero además a la sociedad (Guillermo J. Pons-Estel, Alarcón, Scofield, Reinlib, & Cooper, 2010). Es por esto, que en la evaluación integral de un paciente con LES, no se debe medir únicamente la dimensión física de la enfermedad (actividad o daño permanente); sino, además, la percepción del paciente acerca del impacto de su enfermedad en los aspectos social, físico y psicológico.

La noción de calidad de vida aparece en la literatura desde aproximadamente la década de 1970s. Inicialmente hacía referencia a las circunstancias económicas del individuo. Sin embargo, en 1995, La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la calidad de vida como “la manera en que el individuo percibe el lugar que ocupa en el entorno cultural y en el sistema de valores en que vive, así como en relación con sus objetivos, expectativas, criterios y preocupaciones” (WHOQOL Group, 1995). Con este nuevo concepto interactúan varios aspectos de la vida humana: el estado somático, el estado mental, el grado de independencia, los diferentes tipos de relaciones sociales, las creencias personales y el impacto de factores ambientales en los que, además del entorno físico, se incluye la condición económica, la atención sanitaria, las actividades recreativas o el acceso a transporte, entre otras (Organización Mundial de la Salud, 1996).

Dada la amplitud de esta definición y de las múltiples esferas que comprende,

desde el punto de vista médico, se habla de la calidad de vida relacionada con la salud, noción introducida por el médico canadiense Schipper en 1990 (Schipper, 1990).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se puede definir como la percepción subjetiva del paciente acerca el impacto de vivir con la enfermedad. Así, involucra la capacidad para enfrentar las actividades de la vida diaria y el nivel de satisfacción de la nueva situación de vida (Olesińska & Saletra, 2018).

Diferentes instrumentos se han desarrollado para medir objetivamente este concepto. Se dividen entre cuestionarios genéricos y cuestionarios específicos, desarrollados únicamente para cierta enfermedad. Los cuestionarios genéricos se pueden aplicar también en población sana y, por lo tanto, tienen la ventaja de producir datos fácilmente comparables entre diferentes grupos poblacionales y enfermedades. Por el contrario, se ha sugerido que éstos pueden no ser lo suficiente precisos para evaluar ciertos aspectos que se alteran en el LES como la vida sexual y reproductiva, el sueño o la apariencia física. A pesar de ello, no hay datos concluyentes sobre cuál es el test más sensible y específico para valorar cambios en la CVRS en personas con LES. Un grupo canadiense concluyó que el Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36), un cuestionario genérico; y el LES Quality of Life (LESQol), desarrollado exclusivamente para esta enfermedad, fueron equivalentes para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en 41 pacientes con LES a lo largo de un período de 12 meses (Touma, Gladman, Ibanéz, & Urowitz, 2011).

Probablemente el SF-36 sea hasta ahora, el más utilizado en las investigaciones en la población lúpica. Éste analiza 8 dimensiones relacionadas con la vida cotidiana y la salud de los pacientes: función física, limitación por problemas físicos, dolor corporal, salud mental, funcionamiento o rol social, vitalidad, limitación por problemas emocionales, percepción global de la salud. Sin embargo, cuestionarios más cortos y fáciles de aplicar como el EuroQol han sido también validados para pacientes con LES (Ariza-Ariza, Hernandez-Cruz, & Navarro-Sarabia, 2005). El EuroQoL tiene además la ventaja de poder ser utilizado para generar datos sobre costo-efectividad con la misma sensibilidad para evaluar la CVRS que el SF-36 (Wolfe, Michaud, Li, & Katz, 2010).

2.3.1.2- Calidad de vida en LES.

Los pacientes con LES enfrentan una serie de inquietudes al momento del diagnóstico que altera significativamente la cotidianidad y las expectativas de su vida. El proceso de familiarización y aceptación de la enfermedad es por lo general, largo y puede tardar varios años. Un estudio canadiense evaluó los cambios en la CVRS durante 5 años en una cohorte multicéntrica de 495 pacientes con diagnóstico reciente de LES. Los autores encontraron que en estos pacientes las escalas de medición de CVRS mejoraban progresivamente a lo largo de los 2 primeros años y se estabilizaban por los siguientes 3 (Urowitz et al., 2014).

Se han descrito varias situaciones y preocupaciones que deterioran la calidad de vida de los pacientes con LES. Estas son principalmente, el dolor y el cansancio permanente. Más del 90% de pacientes sufre de dolor articular que afecta la vida diaria pues limita la actividad física, profesional, en el hogar e inclusive las actividades personales como el autocuidado (Olesińska & Saletra, 2018) . Por otro lado, entre el 50-90% experimentan fatiga constantemente, reduciendo su capacidad para múltiples aspectos de la vida diaria. La fatiga, un síntoma invisible para el médico y familiares, obliga a menudo a los pacientes a renunciar a sus intereses anteriores como pasatiempos o trabajo y les genera frustración, culpa e impotencia. A esto, se suman dudas sobre su aspecto físico relacionado a las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, los trastornos del sueño, disminución de su vida sexual y reproductiva, problemas en el campo laboral, riesgo de enfermedades asociadas (especialmente cardiovasculares), la posibilidad de efectos adversos del tratamiento, deterioro de las relaciones familiares y del círculo social cercano y, el curso impredecible de la enfermedad (Olesińska & Saletra, 2018)

Una revisión bibliográfica de 53 artículos publicada en *Lupus en 2006* por un grupo británico concluyó que la CVRS está considerablemente disminuida en los pacientes con LES. Sin embargo, ésta no está relacionada directamente con la actividad o daño orgánico de la enfermedad. Además, los autores aseguran que otros factores como la edad, el tiempo de evolución de enfermedad, factores psicosociales y la fatiga influyen independientemente y de una manera compleja, en la CVRS. El grupo sugiere el uso de un instrumento de medición de calidad de vida en todos los estudios que aborden esta enfermedad (Mcelhone, Abbott, & Teh, 2006)

Rinaldi y sus colaboradores evaluaron la calidad de vida en 126 pacientes italianos con LES a través de la aplicación del SF-36. En este estudio, los pacientes con LES tuvieron puntajes significativamente más bajos en 6 de las 8 dimensiones (función física, dolor corporal, salud mental, limitación por problemas emocionales, vitalidad, percepción global de la salud) comparados con sujetos controles. Esto a pesar que todos los pacientes evaluados fueron ambulatorios y, por lo tanto, presentaron un bajo nivel de actividad de la enfermedad. Las dos esferas con mayor deterioro fueron la percepción general de su salud y la vitalidad (Rinaldi et al., 2004).

Otro estudio publicado en *Clinical Rheumatology* evaluó la CVRS y el nivel de satisfacción de vida en 83 pacientes lúpicos en Polonia. Los participantes presentaron puntajes mucho menores al promedio en el cuestionario SF-36, particularmente en la función física y el rol emocional. Así mismo, los autores determinaron una baja satisfacción de vida comparado con la población general de Polonia. Los investigadores también buscaron una correlación con síntomas. La fotosensibilidad se asoció significativamente a una disminución en los puntajes de la esfera emocional y, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos a una disminución significativa de la función física (Kulczycka, Sysa-Jędrzejowska, & Robak, 2010).

En una realidad más cercana a la nuestra, Medina y sus colaboradores analizaron la calidad de vida mediante SF-36 en 109 pacientes con LES en Bogotá, Colombia. Los pacientes presentaron valores bajos en las escalas para actividad de la enfermedad. Sin embargo, 83,5% del grupo evaluado fue catalogado como con “mala salud” en la dimensión de salud física y 74,3% en la dimensión de salud mental (Medina et al., 2013).

Los estudios no han podido mostrar una relación entre menor actividad de la enfermedad y mayor calidad de vida. No obstante, pareciera que ciertos aspectos del entorno de los pacientes sí pudieran aumentar el grado de actividad. En este sentido, el estudio LUMINA XXXV publicado en 2006 encontró que el contar con pocas redes de apoyo o un menor estatus socio-económico es un factor de riesgo independiente para una mayor actividad de la enfermedad (Alarcon et al., 2006).

A pesar que, según estos datos, un mejor control de la enfermedad entendido por menores niveles de actividad biológica y brotes menos frecuentes, no

necesariamente aumentará la calidad de vida de los pacientes; un tratamiento integral que involucre igualmente resolver problemas de sueño, del aspecto físico, la salud sexual, el manejo del dolor y de comorbilidades, sí debería influir positivamente para que los pacientes con LES puedan tener una vida de mejor calidad.

2.3.2- Adherencia al tratamiento en LES.

En 2003, la OMS realizó un reporte sobre la problemática de la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas. Este organismo concluyó que la baja adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas era ya en esa fecha, un problema mundial de alarmante magnitud, que tendría como consecuencia un aumento de los costos sanitarios directos e indirectos y lógicamente, un impacto negativo en el estado de salud de los individuos. El promedio de adherencia a tratamientos a largo plazo en estas enfermedades en países desarrollados se calculó en tan solo el 50% y, se estimaba que debía ser aún menor en países en vías de desarrollo (World Health Organization, 2003).

En este mismo documento, se definió la adherencia al tratamiento como “el grado en que el comportamiento de una persona -tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida- se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria” (World Health Organization, 2003). Generalmente, la adherencia se reporta como el porcentaje de dosis prescritas que fueron efectivamente tomadas por el paciente en un período específico de tiempo.

Según una revisión de 17 trabajos sobre adherencia en pacientes con LES publicada por el grupo francés de Costedoat-Chalumeau y colaboradores, la tasa de no adherencia al tratamiento en pacientes con LES varía del 3% a 76%, en función del fármaco estudiado y del diseño del estudio. Este porcentaje representa la fracción de pacientes que tomaron menos del 20% de las dosis médicas prescritas por su médico en un período definido de tiempo. Efectivamente, los autores recalcan que a pesar que no exista un consenso estandarizado sobre a partir de qué valor se considera una adecuada adherencia al tratamiento; la mayoría de los estudios coinciden en que valores superiores al 80% de dosis tomadas sobre dosis indicadas son aceptables y que, con una tasa inferior al 20% se debe hablar de falta de adherencia o no adherencia (Costedoat-

Chalumeau et al., 2013a).

Existen varios métodos para medir esta variable, todos debatibles en cuanto a precisión y fiabilidad. Se pueden dividir en métodos indirectos como el reporte del propio paciente a través de cuestionarios, la impresión o juicio del médico a cargo, visitas domiciliarias para recuento de tabletas, datos de entrega por parte de la farmacia, monitoreo electrónico de la apertura del contenedor de pastillas, o evidencia de aparición de efectos clínicos objetivos en el paciente, y métodos directos como la terapia observada directa, la medición de concentraciones farmacológicas en fluidos corporales u de otros marcadores biológicos que se alteren con el tratamiento (Osterberg & Blaschke, 2005).

En 2012, se publicó los resultados del primer estudio que midió la adherencia al tratamiento en pacientes lúpicos a través de un sistema de monitoreo electrónico, considerado por algunos autores como el estándar de oro en cuanto a adherencia. 78 pacientes aceptaron ser monitoreados a lo largo de 2 años a través de un microchip colocado en la cubierta del recipiente de la medicación y que registraba la fecha y hora de cada apertura. Solo el 24% de pacientes que completaron el estudio alcanzaron una adherencia de más del 80%. Resulta interesante además que este grupo de 24% de participantes presentó mejores puntajes en la esfera de salud mental medida con cuestionarios de CVRS al finalizar el estudio comparado con los pacientes con falta de adherencia al tratamiento. La depresión y la polifarmacia fueron factores de riesgo independientes para baja adherencia (Marengo et al., 2012).

Por otro lado, recientemente, Chehab y colaboradores publicaron los resultados de un análisis transversal sobre los predictores y razones de no adherencia en los pacientes de la cohorte alemana de LES, LuLa. Se evaluó un total de 458 pacientes con un promedio de 16.8 años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico. Se analizó diferentes variables para determinar su impacto en la adherencia. Éstas fueron datos demográficos, comorbilidades, tipo de medicación recibida, actividad y daño de la enfermedad, CVRS, fatiga, el locus de control y la percepción de la enfermedad, y las creencias del paciente sobre la medicación. El locus de control de la enfermedad se refiere a la creencia del paciente que su salud está determinada por un locus interno como su propio comportamiento o por locus externos como el equipo de salud a su

cargo o simplemente el azar.

Solo el 62,7% de participantes reportó una adecuada adherencia al tratamiento médico. Tras el análisis multivariado, la edad más avanzada, el uso de azatioprina, de prednisona en dosis inferiores a 7,5mg al día y la presencia de un locus de control externo en base al equipo de salud fueron estadísticamente significativos para mejor adherencia. Así mismo, el considerar a los medicamentos como nocivos fue asociado a menor adherencia (Chehab et al., 2018).

La no adherencia al tratamiento puede dividirse en intencional y en no intencional. En el primer caso, los pacientes escogen consiente y voluntariamente no seguir las recomendaciones médicas acerca del tratamiento propuesto. En el segundo, la no adherencia se considera secundaria a procesos pasivos externos que no involucran directamente las creencias o la percepción del paciente como, por ejemplo, la edad, los efectos adversos de la medicación o la relación médico-paciente. En una investigación publicada en 2010 realizada en 106 pacientes lúpicos, se observó que la adherencia no intencional fue más prevalente que la intencional (58,5 % vs 46,2%). Los factores predictivos de no adherencia no intencional fueron una menor edad, deterioro cognitivo y preocupación sobre los efectos adversos (Daleboudt, Broadbent, McQueen, & Kaptein, 2011)

2.3.2.1- Estrategias para mejorar la adherencia.

Considerando estos datos, el evaluar la adherencia al tratamiento debe ser una de las prioridades en la consulta de un paciente con LES. En el reporte de la OMS ya citado, se enfatiza en que “aumentar la efectividad de las intervenciones sobre adherencia terapéutica puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora de los tratamientos médicos específicos” (World Health Organization, 2003).

Las estrategias de intervención para mejorar la adherencia se pueden dividir en 4 grupos: educación al paciente, simplificar y mejorar el esquema de medicación, aumentar el contacto (las citas) con el equipo de salud y mejorar la comunicación entre médico y paciente. Los modelos exitosos de intervención son complejos, involucran todos estos aspectos y se extienden por largos períodos, idealmente mientras dura el

tratamiento (Osterberg & Blaschke, 2005).

Según Costedoat-Chalumeau y colaboradores, el reto de los profesionales de salud es identificar la falta de adherencia en sus pacientes. Las mediciones de niveles plasmáticos de fármacos pueden ser de gran ayuda y, en un segundo tiempo, entablar una conversación acerca de los resultados con el paciente. Este grupo francés igualmente considera que el equipo de salud debe reducir la falta de adherencia no intencional de los pacientes al explicar claramente el perfil riesgos/ beneficios de cada fármaco, al mejorar la relación médico-paciente y al reducir en lo posible, el número de medicamentos diarios (Costedoat-Chalumeau et al., 2013a).

Una revisión sistemática de 23 estudios sobre programas de intervención para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades reumáticas, incluido el LES, buscó determinar la efectividad de estos procedimientos. Solo se registraron 2 estudios en paciente lúpicos, sin embargo, ninguno pudo demostrar efectividad en cuanto a la intervención realizada (sesiones de consejería entre farmacéutico y paciente en el primer y, mensajes de texto cada día recordatorios en el segundo estudio). Claramente, se necesita más evidencia para conocer cuáles podrían ser las mejores intervenciones que mejoren la adherencia al tratamiento en estos pacientes (Galo, Mehat, Rai, Avina-Zubieta, & De Vera, 2016).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Objetivos de investigación

3.1.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con LES, atendidos en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo octubre 2017 – mayo 2018.

3.1.2 Objetivos específicos

- Identificar las características sociales, demográficas y educativas de los pacientes con LES.
- Establecer la prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes lúpicos.
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes con LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo.
- Determinar la adherencia al tratamiento en pacientes con LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo.
- Correlacionar los trastornos neuropsiquiátricos con la calidad de vida y adherencia al tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio.

3.2. Universo y muestra

Universo- El universo incluyó todos los pacientes que acudieron a consulta externa del servicio de medicina interna o de psiquiatría con diagnóstico de LES según los criterios SLICC 2012 durante el período octubre 2017- mayo 2018.

Muestra- La muestra comprendió los pacientes que conformaron el universo que correspondió a 85 pacientes. Se incluyó a todos los pacientes que acudieron a consulta externa del servicio de medicina interna o de psiquiatría con diagnóstico de LES según los criterios SLICC 2012 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación.

3.3 Tipo de estudio

El diseño del estudio fue de tipo observacional descriptivo, transversal.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012.
- Pacientes mayores de 15 años de edad.
- Pacientes con LES que acudieron a consulta externa del Hospital Eugenio Espejo durante el período octubre 2017-mayo 2018.
- Pacientes que desearon participar a través de un proceso de consentimiento/ asentimiento informado.

3.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 15 años de edad.
- Diagnóstico de LES menor a 1 mes.
- Enfermedad mental previa.
- Pacientes que presentaron alteraciones cognitivas en el momento de las encuestas que no permita obtener datos confiables.

3.5 Procedimientos de recolección de información

Prevía autorización de las autoridades y del Comité de Ética en Investigación de Seres Humanos del Hospital Eugenio Espejo, y autorización por parte de los pacientes a través de un proceso de consentimiento informado, se realizó la recolección de datos y la aplicación de 4 herramientas a pacientes con diagnóstico de LES. Para la

valoración de las manifestaciones neuropsiquiátricas se aplicó el MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (anexo 3) y posteriormente se agruparon los resultados según los síndromes neuropsiquiátricos más frecuentes que se presentan en pacientes con LES (trastornos del ánimo, de ansiedad y psicosis). La evaluación de alteraciones cognitivas se lo realizó con la escala de MoCA (anexo 4), mientras que la valoración de la adherencia al tratamiento de los pacientes fue estudiada con la escala Morisky (anexo 5). Se aplicó el cuestionario EuroQol 5D (anexo 6), el cual evaluó cinco dimensiones relacionados con la calidad de vida en pacientes con LES, atendidos en el Hospital Eugenio Espejo. Una matriz para datos sociodemográficos y clínicos de interés también fue empleada (anexo 7).

La información fue recolectada por las investigadoras quienes aplicaron las escalas a los pacientes que quisieron participar en un momento apropiado durante su hospitalización o estadía en el servicio de consulta externa, evitando interrumpir el manejo y el confort del paciente.

3.6 Plan de análisis de datos

Los datos recolectados se registraron en una base de datos realizada en el programa Microsoft Excel versión 15.24 y posteriormente, se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Para el análisis univariado, en función de las distintas variables, principalmente cualitativas, se describieron las frecuencias absolutas, relativas, proporciones y porcentajes. Las variables cualitativas nominales y ordinales se las representó en forma de diagrama de barras o gráfico de sectores mientras que, en el caso de las ordinales se mantuvo el orden de las categorías.

Se realizó una asociación entre los trastornos neuropsiquiátricos con la calidad de vida y la adherencia del paciente utilizando medidas de asociación y riesgo. El análisis estadístico cuantitativo se realizó utilizando Microsoft Excel versión 15.24, considerando un nivel de significancia del 5%. El análisis estadístico incluirá la prueba exacta de chi-cuadrado o de Fisher para las variables categóricas.

3.7 Aspectos bioéticos

3.7.1 Propósitos del estudio

El presente estudio cuenta con la autorización del Comité de Ética en Investigación de Seres Humanos del Hospital Eugenio Espejo. Las personas que accedieron de manera voluntaria a participar en el estudio, firmaron un consentimiento informado (anexo 8). Todos los datos obtenidos fueron manejados con estricta confidencialidad.

3.7.2 Procedimiento

Se utilizó los tests MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, la evaluación Cognitiva Montreal, la escala de adherencia al tratamiento de Morisky y el EuroQol. Se aplicaron en forma de entrevista a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en la consulta externa de los servicios de medicina interna o psiquiatría. Se guardó completa confidencialidad de la información.

3.7.3 Obtención de consentimientos informados

Se abordó a los pacientes como alumnas del posgrado de Medicina Interna de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, quienes investigan sobre las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES y su impacto en la calidad de vida y adherencia al tratamiento. Se les brindó la respectiva información para invitarlos a participar en el estudio voluntariamente y en caso de dudas los participantes pudieron contactar a las investigadoras.

En menores de edad además del consentimiento informado firmado por los padres, se llevó a cabo un proceso de asentimiento informado.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Se incluyó 85 pacientes con diagnóstico de LES en este estudio, la edad media fue de 34.12 años. El sexo predominante fue el femenino con 80 pacientes que corresponde al 94%. Con respecto a la instrucción, 45 pacientes (53%) completaron la secundaria. En relación al estado civil, 34 pacientes que corresponde al 40% eran solteros. Al momento del estudio 39 pacientes (46%) tuvieron un tiempo de diagnóstico de la enfermedad entre 1-5 años. Durante la realización de los tests, 77 pacientes (91%), no presentaron actividad lúpica. En cuanto a la medicación, 84 pacientes (99%) tomaban corticoides y de ellos, el 47% tomaban dosis consideradas intermedias (entre 7,5 mg y 30 mg por día); 73 pacientes (86%) utilizaban inmunomoduladores y 3 pacientes (4%) recibían medicación biológica. Se encontró que 48 pacientes (56%) presentaban comorbilidades, siendo las cardiológicas las más prevalentes con 28 pacientes (33%). Además, 32 pacientes (38%) presentaron asociación con síndrome antifosfolipídico (SAF). La prevalencia de polifarmacia en nuestra población fue de 56% que corresponde a 48 pacientes. Con respecto a la actividad física, 60 pacientes, que corresponde al 71%, no realizaba ejercicio en proporciones adecuadas. En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas y clínicas de la población del estudio.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población del estudio

Variable	N (%)
<i>Edad media</i>	34.12
<i>(Rango)</i>	(17-66)
<i>Grupos de edad</i>	
15-18 años	3 (4%)
19-30 años	33 (39%)
31-65 años	48 (56%)
Más de 65 años	1 (1%)
<i>Sexo</i>	
Femenino	80 (94%)
Masculino	5 (6%)
<i>Instrucción</i>	
Ninguna	3 (4%)
Primaria	21 (25%)
Secundaria	45 (53%)
Superior	16 (19%)
<i>Estado civil</i>	
Soltero	34 (40%)
Unión Libre	14 (16%)
Casado	31 (36%)
Divorciado	4 (5%)

Viudo	2 (2%)
<i>Tiempo de diagnóstico</i>	
<1 año	13 (15%)
1-5 años	39 (46%)
5-10 años	15 (18%)
>10 años	18 (21%)
<i>Actividad Lúpica</i>	
Si	8 (9%)
No	77 (91%)
<i>Uso de Corticoides</i>	
Si	84 (99%)
No	1 (1%)
<i>Dosis de Corticoides</i>	
<7.5 mg	37 (44%)
7.5- 30mg	40 (47%)
>30mg	8 (9%)
<i>Uso de Inmunomoduladores</i>	
Si	73 (86%)
No	12 (14%)
<i>Uso de biológicos</i>	
Si	3 (4%)
No	82 (96%)
<i>Comorbilidades</i>	
Si	41 (48%)
No	44 (52%)
<i>Tipo de comorbilidad</i>	
Endocrinológicas	6 (15%)
Cardiológicas	16 (39%)
Otros	5 (12%)
Múltiples	14 (34%)
<i>Complicaciones de LES</i>	
Si	44 (52%)
No	41 (48%)
<i>Tipos de complicaciones</i>	
Renal	32 (72%)
Cardiovascular	1 (2%)
Neurológico	5 (11%)
Hematológico	2 (5%)
Ninguno	41 (93%)
Múltiples	4 (9%)
<i>Síndrome antifosfolipídico</i>	
Si	32 (38%)
No	53 (62%)
<i>Polifarmacia</i>	
Si	48 (56%)
No	37 (44%)
<i>Ejercicio adecuado</i>	
Si	25 (29%)
No	60 (71%)

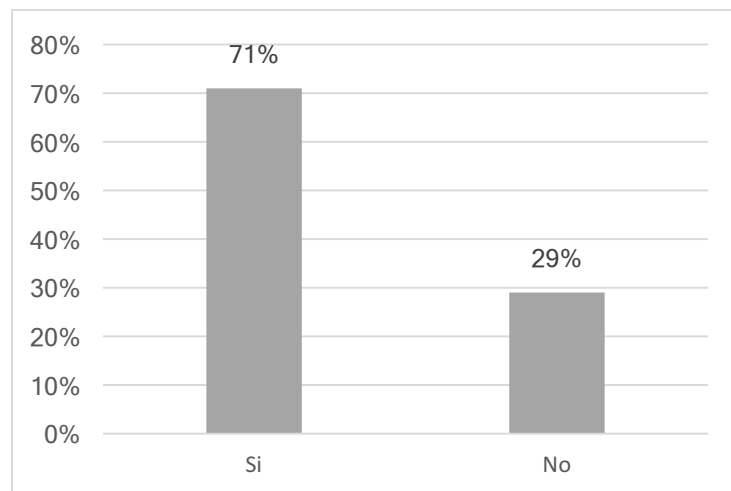
Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

En los pacientes incluidos en este estudio se evaluó la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas utilizando la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional y el

test de MoCA. Los datos se agruparon en los 4 síndromes neuropsiquiátricos más prevalentes en pacientes con LES según la literatura, es decir, deterioro cognitivo, trastornos del ánimo, trastorno de ansiedad y psicosis. Se obtuvo los siguientes resultados: el 71% de de participantes (60 pacientes) presentó al menos una alteración neuropsiquiátrica como se observa en el Grafico 1. La alteración neuropsiquiátrica más frecuente fue la alteración cognitiva con 43 pacientes (51% de la muestra total). Los síndromes neuropsiquiátricos encontrados se describen en la tabla 2.

Gráfico 1. Prevalencia de Alteraciones Neuropsiquiátricas



Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Tabla 2. Alteraciones Neuropsiquiátricas

Alteraciones neuropsiquiátricas	Pacientes (N=85)	
<i>Trastornos del ánimo</i>		
Si	34	(40%)
No	51	(60%)
<i>Trastorno de Ansiedad</i>		
Si	35	(41%)
No	50	(59%)
<i>Psicosis</i>		
Si	1	(1%)
No	84	(99%)
<i>Alteración Cognitiva</i>		
Leve	32	(38%)
Moderado	11	(13%)
Severo	0	(0%)
Ninguna	42	(49%)

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Utilizando la escala de valoración de Calidad de Vida EuroQol se obtuvo los siguientes resultados según las esferas evaluadas. La esfera más afectada en nuestro grupo de pacientes fue el de dolor y discomfort pues 8 pacientes tuvieron la valoración de dolor severo. Los resultados de calidad de vida se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Calidad de Vida

Variable	N (%)		Valor Medio	Desviación estándar
<i>Movilidad</i>			1.44	0.58
Sin problemas	51	(60%)		
Algunos problemas	30	(35%)		
Incapacidad	4	(5%)		
<i>Autocuidado</i>			1.12	0.33
Sin problemas	74	(87%)		
Algunos problemas	11	(13%)		
Incapacidad	0	(0%)		
<i>Actividades diarias</i>			1.50	0.54
Sin problemas	44	(52%)		
Algunos problemas	39	(46%)		
Incapacidad	2	(2%)		
<i>Dolor/ discomfort</i>			1.76	0.61
Sin dolor	28	(33%)		
Moderado dolor	49	(58%)		
Dolor severo	8	(9%)		
<i>Ansiedad/depresión</i>			1.65	0.62
Sin ansiedad/ depresión	36	(42%)		
Moderado ansiedad/ depresión	42	(49%)		
Severa ansiedad/ depresión	7	(8%)		

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Los pacientes incluidos en el estudio reportaron un estado de salud, medido por la escala visual analógica, promedio de 76.6/100 con una desviación estándar de 21.5 (tabla 4).

Tabla 4. Autovaloración del estado de salud

Escala Visual Análoga	
Valor Medio	76.6
Desviación estándar	21.5

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Se utilizó la escala de Morisky para evaluar adherencia al tratamiento. De nuestra población total, 48 pacientes tuvieron una adherencia al tratamiento baja (56%). Se presenta un desglose de las respuestas obtenidas en la tabla 5. La valoración global de la adherencia al tratamiento se presenta en la tabla 6.

Tabla 5. Preguntas de la Escala de Adherencia al Tratamiento de Morisky

Pregunta		N	(%)
-¿A veces se olvida de tomar su medicamento?	Si	49	(58)
	No	36	(42)
-La gente a veces omite tomar sus medicamentos por razones diferentes al olvido. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día que no toma su medicamento?	Si	33	(39)
	No	52	(61)
-¿Alguna vez ha recortado o dejado de tomar el medicamento sin consultar antes con su médico, ya que se sintió peor cuando lo tomaba?	Si	24	(28)
	No	61	(72)
-Cuando viaja o sale de casa, ¿a veces se olvida de llevar su medicina?	Si	23	(27)
	No	62	(73)
-Ayer, ¿tomó todos los medicamentos?	Si	74	(87)
	No	11	(13)
-Cuando siente que sus síntomas están bajo control, ¿a veces deja de tomar su medicamento?	Si	18	(21)
	No	67	(79)
-Tomar medicamentos todos los días es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez se siente presionado a apegarse a su plan de tratamiento?	Si	39	(46)
	No	46	(54)
-¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos?	Nunca	41	(48)
	De vez en cuando	18	(21)
	A veces	15	(18)
	Casi siempre	10	(12)
	Siempre	1	(1)

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Tabla 6. Adherencia al tratamiento

Adherencia al tratamiento	N (%)
Adherencia Alta	18 (21%)
Adherencia Media	19 (22%)
Adherencia baja	48 (56%)

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Análisis bivariado

Se realizó una valoración de riesgo entre tener una alteración neuropsiquiátrica y la adherencia al tratamiento de los pacientes con LES. Se evidencia que los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas del LES presentan 2,6 veces mayor riesgo, aunque este resultado no resultó estadísticamente significativo ($p=0.05$). Los resultados se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y Adherencia

	Adherencia baja	Adherencia media/alta	OR (IC 95%)	Valor p
Alteraciones neuropsiquiátricas			2.59 (0.9-6.7)	0.051
Con alteraciones neuropsiquiátricas	38	22		
Sin alteraciones neuropsiquiátricas	10	15		

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Se evaluó una valoración de riesgo entre el hecho de presentar una alteración psiquiátrica y la calidad de vida de los pacientes con LES. Se encontró que los pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas presentan alteraciones significativas en las dimensiones de movilidad, dolor y ansiedad/depresión. Los resultados se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y Calidad de vida

Dimensiones de Calidad de Vida	Sin alteraciones neuropsiquiátricas	Con alteraciones neuropsiquiátricas	OR (IC 95%)	Valor p
<i>Movilidad</i>			3.74 (1.24-11.2)	0.01*
Sin problemas	20	31		
Con problemas	5	29		
<i>Autocuidado</i>			4.80 (0.5-39)	0.14
Sin problemas	24	50		
Con problemas	1	10		
<i>Actividades diarias</i>			1.60 (0.6-4,13)	0.32
Sin problemas	15	29		
Con problemas	10	31		
<i>Dolor</i>			7.11 (2.5-19.9)	0.0002*
Sin dolor	16	12		
Con dolor	9	48		
<i>Ansiedad/ depresión</i>			3.55 (1.33-9.44)	0.01*
Sin problemas	16	20		
Con problemas	9	40		

* Resultado estadísticamente significativo

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

Se realizó una valoración de riesgo entre tener manifestaciones neuropsiquiátricas y síndrome antifosfolípido (SAF) en pacientes con LES. Los resultados se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y SAF

	Con SAF	Sin SAF	OR (IC 95%)	Valor p
Alteraciones neuropsiquiátricas			1.83 (0.6-5.0)	0.23
Con alteraciones neuropsiquiátricas	25	35		
Sin alteraciones neuropsiquiátricas	7	18		

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

También se realizó una valoración de riesgo entre tener manifestaciones neuropsiquiátricas y el uso de corticoides a dosis bajas versus medias/altas en pacientes con LES. Los resultados se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y Corticoides

	Dosis Corticoide <7.5mg	Dosis Corticoide >7.5mg	OR (IC 95%)	Valor p
Alteraciones neuropsiquiátricas			0.9 (0.3-2.4)	0.8
Con alteraciones neuropsiquiátricas	25	34		
Sin alteraciones neuropsiquiátricas	11	14		

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras

Además, se realizó una valoración de riesgo entre tener manifestaciones neuropsiquiátricas y actividad lúpica en pacientes con LES. Los resultados se presentan en la tabla 11.

Tabla 11. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas y Actividad Lúpica

	Con actividad	Sin Actividad	OR (IC 95%)	Valor p
Alteraciones neuropsiquiátricas			1.2 (0.2-6.8)	0.7
Con alteraciones neuropsiquiátricas	6	54		
Sin alteraciones neuropsiquiátricas	2	23		

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras

Finalmente, se realizó una valoración de riesgo entre tener manifestaciones neuropsiquiátricas y el uso de inmunomoduladores en pacientes con LES. Los resultados se presentan en la tabla 12.

Tabla 11. Asociación Alteraciones Neuropsiquiátricas e Inmunomoduladores

	Con Inmunom odulador	Sin Inmunomodulad or	OR (IC 95%)	Valor p
Alteraciones neuropsiquiátricas			1.23 (0.3-4.5)	0.74
Con alteraciones neuropsiquiátricas	52	8		
Sin alteraciones neuropsiquiátricas	21	4		

Fuente: Pacientes

Elaborado por las autoras.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Realizamos un estudio trasversal en el que incluimos 85 pacientes con LES para analizar la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en estos pacientes y si existiese o no correlación con la adherencia al tratamiento y su calidad de vida.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas evaluadas fueron los trastornos del estado del ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, y alteraciones cognitivas.

La edad media de los pacientes fue de 34 años y como era esperable, la gran mayoría, el 94%, de los participantes fueron mujeres. El 46% tuvo entre 1-5 años de evolución de la enfermedad y, al tratarse de pacientes ambulatorios que acudían a su control médico rutinario, el 91% no presentó actividad lúpica significativa al momento de la evaluación.

La prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en nuestra cohorte fue alta, el 71% (60 pacientes). Este dato calza en el amplio rango de tasas reportadas a nivel mundial. Pues a pesar de la publicación en 1999 por parte del ACR de criterios de clasificación de los síndromes neuropsiquiátricos en pacientes con LES en un intento de homogenizar la gran variedad de datos sobre prevalencia de dichas manifestaciones, las revisiones de estudios disponibles en la literatura siguen obteniendo tasas que varían enormemente.

Wekking publicó una revisión de 21 estudios realizados entre 1969-1991, antes de los criterios ACR, y obtuvo prevalencias entre el 17% y el 71% (Wekking, 1993). En 2011, Unterman et al. realizaron una revisión sistemática de 17 trabajos, con un total de 5057 pacientes con LES. Dependiendo de la metodología, los resultados en cuanto a prevalencia de LESNP varió entre el 2,2% y el 94%. Los estudios retrospectivos tuvieron datos más bajos que los prospectivos. En el subanálisis de los 10 estudios prospectivos de mejor calidad (2049 pacientes), la prevalencia se estimó en un 56,3%

(95% CI 42.5%-74.7%) aunque los autores creen que podría ser todavía un valor subestimado (Unterman et al., 2011).

Por otro lado, un grupo chileno reportó los resultados de 6 estudios de diferentes centros a nivel mundial que fueron llevados a cabo entre 2001- 2011 y que también utilizaron los criterios mencionados de la ACR. La prevalencia más baja, 37%, fue descrita por un grupo canadiense que evaluó 111 pacientes; y la más alta que llegó a 91% fue reportada en el estudio de 46 pacientes finlandeses (León et al., 2012).

Como ya se mencionó previamente en este trabajo, estas grandes diferencias se podrían explicar por la diversidad en varios factores: número de pacientes estudiados, grupo étnico, características clínicas de los pacientes o diseño metodológico del estudio.

Al comparar nuestro resultado con otra población mestiza latinoamericana como lo es la chilena, encontramos una prevalencia más alta a la de la investigación realizada por Jarpa et al. y publicada en 2011 en *Lupus*. El autor y su grupo obtuvieron una prevalencia de 44,6% de trastornos neuropsiquiátricos en una cohorte de 83 pacientes mayoritariamente ambulatorios con LES (Jarpa et al., 2011).

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (56%) estaba recibiendo corticoides en dosis consideradas entre intermedias y altas. Esto puede representar un sesgo y sobreestimar la prevalencia de LESNP. Según la literatura, en alrededor del 60% de pacientes con LESNP, los síntomas neuropsiquiátricos no son una consecuencia directa de la enfermedad por ella misma sino, se deben a otras causas o complicaciones como efectivamente, efectos adversos de medicamentos, infecciones, otras alteraciones metabólicas o incluso enfermedades neuropsiquiátricas primarias (Magro-Checa, Zirkzee, Huizinga, & Steup-Beekman, 2016).

Según nuestros resultados, la alteración neuropsiquiátrica más prevalente fue la presencia de deterioro cognitivo (leve o moderado) en un 51%; mucho más alta que la reportada por Jarpa et al. de 7,3%. Aunque en el caso del estudio chileno, se evaluó únicamente el deterioro cognitivo severo, ausente en nuestros pacientes (Jarpa et al., 2011). Sin embargo, otros autores sí han descrito al déficit cognitivo como una de las alteraciones más frecuentes en este campo. Por ejemplo, la cohorte de 128 pacientes

lúpicos de San Antonio-Texas, en la que el 79% de los participantes tuvo deterioro cognitivo: 43% leve, 30% moderado y 6% severo (Brey et al., 2002). Según un metaanálisis de 11 estudios, la prevalencia de esta alteración varía entre el 23% y el 60% cuando se utilizan las herramientas neuropsicológicas adecuadas (Unterman et al., 2011).

El 41% de la muestra (35 pacientes) de este estudio tuvo trastorno de ansiedad. Este valor resulta más alto que otros reportados en la literatura. Por ejemplo, en la revisión chilena ya citada de León y colaboradores, la prevalencia de trastornos ansiosos entre los 6 estudios evaluados se situó entre 1% y 24% (León et al., 2012). Igualmente, en la cohorte de San Antonio, la prevalencia reportada fue de 24% (Brey et al., 2002). Habría que evaluar cuales pueden ser las causas de esta diferencia, si hay determinantes en cuánto a las características socio-económicas de nuestra muestra que podrían influir en este elevado valor.

En el tercer lugar en cuanto a frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en nuestro estudio, con 40%, se registró la prevalencia de trastorno del ánimo.

Según una revisión sistemática realizada por un grupo brasilero que incluyó 13 estudios entre 2001 y 2011, la prevalencia de los diferentes tipos de trastornos del ánimo estuvo comprendida entre 4,8% y 75% (Jorge Asano, Wanderley de Sales Coriolano, Jorge Asano, & Gomes Lins, 2013). La dificultad para comparar datos resulta en que no todos los autores evaluaron los mismos trastornos de ánimo ni con las mismas herramientas. Algunos se limitaron a determinar la presencia de depresión mayor, otros de distimia y unos pocos de trastornos bipolares. Además, ciertos grupos reportaron en conjunto estas alteraciones y otros lo hicieron individualmente.

Asimismo, Palagini et al. publicó en 2013 otra revisión sistemática de 17 estudios con prevalencias de trastornos depresivos entre el 17% y el 75%. Los autores hacen énfasis igualmente, en las serias dificultades metodológicas y en las diferencias en cuanto a la evaluación técnica de los síndromes depresivos entre un estudio y otro. Sin embargo, tomando en cuenta estas limitaciones, estiman que los pacientes con LES con síntomas clínicamente significativos de un trastorno depresivo podría ocurrir en

alrededor del 50% de los pacientes, dato que concuerda con nuestro resultado (Palagini et al., 2013).

Solo 1 de los 85 pacientes fue clasificado con trastorno psicótico, esto representa el 0,85% de nuestra población. Esto coincide con la bibliografía a nivel mundial que describe esta alteración como rara e infrecuente (prevalencia entre el 0% y el 11%) pero de gran gravedad (Pego-reigosa & Isenberg, 2008). El hecho que nuestro estudio se realizó con pacientes ambulatorios, es decir en buenas condiciones generales justifica este hallazgo.

Para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud se utilizó el EuroQol-5D, un cuestionario por entrevista, genérico y validado para pacientes con LES. 67% de los pacientes refirió problemas en la esfera de dolor o discomfort, 57% en ansiedad o depresión, 48% en las actividades diarias, 40% pacientes refirió problemas en la esfera de movilidad y 13% en el autocuidado. El valor medio en la autovaloración del estado de salud fue de 76,6/100.

Nuestros resultados coinciden sorprendentemente con los de un estudio llevado a cabo en 40 pacientes españoles con LES en los que se aplicó igualmente el EuroQol. 69% de los pacientes reportaron dolor moderado o severo, 56,4% problemas de depresión/ansiedad, 46,1% en las actividades diarias, 43,6% en la movilidad y 12,8% en el autocuidado (Ariza-Ariza et al., 2005).

Aunque en otro estudio más reciente, conformado por 248 pacientes tailandeses con LES, solo el 18,3% refirió alteración en la esfera de dolor/discomfort y un 28,1% en la de depresión/ansiedad (Koolvisoot & Thongthap, 2016)

Lo que queda claro es que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), evaluada por cualquiera de los instrumentos validados, es menor, como en otras enfermedades crónicas no transmisibles, en los pacientes con LES comparado con la calidad de vida de la población general (Kulczycka et al., 2010). Y aunque los estudios son contradictorios, esta CVRS no pareciera estar relacionada con el grado de actividad o daño acumulado de la enfermedad (Mcelhone et al., 2006) ni con el tiempo de progresión desde el diagnóstico (Urowitz et al., 2014).

La diferencia entre datos podría ser entonces secundaria a la influencia en los avances en relación al manejo de la enfermedad en los últimos años y por otro lado, a variables psicosociales, demográficas, económicas y clínicas propias de cada población.

Justamente, uno de los objetivos de este trabajo fue determinar si existía impacto de las manifestaciones neuropsiquiátricas en la calidad de vida. De acuerdo a los resultados del análisis bivariado, los pacientes que tuvieron manifestaciones neuropsiquiátricas presentaron una mayor, estadísticamente significativa, limitación en las esferas de movilidad, ansiedad/depresión y dolor/discomfort.

La asociación entre presencia de trastornos depresivos/ansiosos y menor calidad de vida en pacientes con LES ha sido evidenciada previamente en varios estudios (Shen et al., 2013) (Etchegaray-Morales et al., 2017). Sin embargo, únicamente encontramos una publicación en la que se incluyó otro tipo de manifestaciones neuropsiquiátricas fuera de depresión y ansiedad. Se trata de un estudio publicado en 2017 y en el que se confirmó la relación entre la presencia de al menos una manifestación neuropsiquiátrica (cefalea, convulsiones, delirium, deterioro cognitivo, psicosis, depresión y alteración del sistema nervioso periférico) con menor nivel de calidad de vida en 101 pacientes con LES del norte de la India (Muhammed, Goyal, Lal, Singh, & Dhir, 2018).

En este trabajo, de acuerdo al test de Morisky aplicado, únicamente el 21% de los pacientes tuvo una alta adherencia a su tratamiento farmacológico. Una vez más, el resultado coincide otros datos publicados. En un estudio reciente transversal con 72 pacientes con LES de un servicio ambulatorio de medicina interna en Granada, España, el 63,9% no tuvo adherencia adecuada al tratamiento (Prados-Moreno, Sabio, Pérez-Mármol, Navarrete-Navarrete, & Peralta-Ramírez, 2018). A nivel regional, una tesis realizada en Lima, Perú en 2017 determinó una pobre adherencia del 25% en una muestra de 48 pacientes con LES (Castro, 2018). La revisión de Costedoat-Chalumeau et al. del 2013 registró tasas de no adherencia al tratamiento en pacientes con LES entre el 3% y el 76% en 18 estudios diferentes (Costedoat-Chalumeau et al., 2013b).

Al reflexionar sobre los datos obtenidos en cuanto a la adherencia de nuestros pacientes al tratamiento, planteamos varios factores causales. Entre ellos seguramente,

la alta tasa de polifarmacia, definida como el uso de al menos 5 medicamentos diarios, que alcanza el 56% en nuestra muestra; el bajo nivel educativo probablemente también tenga una influencia como se ha mostrado en varios estudios; y, la presencia de trastornos neuropsiquiátricos como una de las hipótesis de esta tesis.

Según el análisis realizado, no existió una asociación estadísticamente significativa en nuestra muestra entre manifestaciones neuropsiquiátricas y la no adherencia al tratamiento. En la tesis peruana ya citada, la autora buscó asimismo determinar asociación entre depresión y adherencia al tratamiento que tampoco resultó estadísticamente significativa (Castro, 2018). Aunque en una muestra de 140 pacientes saudís, Alsowaida et al. sí encontraron asociación entre trastorno depresivo y baja adherencia de tratamiento con un OR de 2,62 (Alsowaida, Alrasheed, Mayet, Alsowaida, & Omair, 2018).

Finalmente, se buscó asociación entre variables de interés descritas en algunas bibliografías como la presencia de SAF y manifestaciones neuropsiquiátricas; uso de corticoides y manifestaciones neuropsiquiátricas y; actividad lúpica y manifestaciones neuropsiquiátricas. Ninguna de ellas resultó positiva.

Para terminar, tras analizar estos resultados, creemos que nuestros pacientes con LES, con un enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado, podrían mejorar sus niveles de calidad de vida, adherencia al tratamiento y disminuir la prevalencia de estos síndromes neuropsiquiátricos como deterioro cognitivo, depresión y ansiedad. Varios estudios han mostrado una asociación significativa entre la presencia de LESNP, independientemente de la etiología, y mayor morbilidad (Vivaldo, de Amorim, Julio, de Oliveira, & Appenzeller, 2018).

De hecho, en un estudio coreano prospectivo de cohorte con 494 participantes publicado en *Lupus* en julio 2018, los pacientes con LESNP presentaron tasas de mortalidad tres veces más elevadas que los pacientes sin manifestaciones neuropsiquiátricas (Ahn et al., 2018). Es claro entonces que brindarles un tratamiento integral resulta prioritario.

Algunas revisiones sistemáticas que evaluaron programas de intervención terapéutica no farmacológica en las que se incluyó la educación en cuanto a la enfermedad, manejo de estrés y programas de ejercicio mejoraron la calidad de vida y posiblemente modularon la evolución de enfermedades crónicas como el LES (Williams et al. 2016).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En nuestra investigación tuvimos las siguientes limitaciones:

- Limitación en la veracidad de los datos sobre la enfermedad de base y los síntomas neuropsiquiátricos, emitido por los pacientes al momento de realizar la entrevista.
- No se diferenciaron las manifestaciones neuropsiquiátricas primarias, producidas por el LES directamente, de las secundarias, relacionadas con el tratamiento, complicaciones, otras alteraciones metabólicas.
- El estudio se basó en 4 las manifestaciones neuropsiquiátricas, mientras que en gran parte de la bibliografía se realiza el análisis de otras manifestaciones neuropsiquiátricas, especialmente las focales, por lo que se dificulta las comparaciones.
- El estudio se realizó en un hospital público, pudiendo haber diferencias en cuanto a las características de la población en centros privados.
- El LES es una enfermedad fluctuante y las manifestaciones clínicas, incluidas las psiquiátricas, pueden aparecer en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad, por lo que nuestro estudio al ser transversal se limitó a evaluar la prevalencia en ese momento y pudimos pasar en alto manifestaciones previas o al contrario, futuras.
- Existe una considerada variedad de herramientas disponibles para la evaluación tanto de las manifestaciones psiquiátricas, como de la adherencia al tratamiento y de calidad de vida que difiere de estudio a estudio por lo que se dificulta las comparaciones.

CONCLUSIONES

1. El 71% de pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo entre octubre 2017 – mayo 2018 presentó alteraciones neuropsiquiátricas, siendo el más prevalente la alteración cognitiva.
2. En la valoración de la calidad de vida de los pacientes con LES, la esfera más afectada fue dolor/ discomfort.
3. En la valoración de la adherencia al tratamiento, solo el 21% de pacientes con LES presentó una alta adherencia al tratamiento.
4. Los pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas tienen mayor afectación de 3 (movilidad, dolor y ansiedad y depresión) de las 5 esferas valoradas en la calidad de vida.
5. Los pacientes con LES que presentan manifestaciones psiquiátricas tuvieron menor adherencia al tratamiento pero el resultado no fue estadísticamente significativo.

RECOMENDACIONES

- Unificar definiciones y herramientas de recolección de datos para facilitar la comparación entre estudios.
- Evaluar las demás manifestaciones neuropsiquiátricas no incluidas en este estudio.
- Complementar el estudio con variables de laboratorio y de imagen, específicamente anticuerpos descritos como asociados a las manifestaciones neuropsiquiátricas en LES.
- Evaluar las mismas variables en pacientes con otras enfermedades crónicas reumatológicas y en pacientes sanos para futuras comparaciones.
- Considerar la creación de unidades especializadas multidisciplinarias para el tratamiento integral de estas alteraciones por parte conjunta de médicos internistas o reumatólogos, psiquiatras y psicólogos.
- Analizar la posibilidad de programas de intervención y educativos para mejorar adherencia al tratamiento, calidad de vida o disminuir la prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas.

BIBLIOGRAFÍA

- 20th PANLAR Meeting. (2018). Abstracts. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 24(April), S1–S174. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000802>
- ACR Ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. (1999). The American Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism*, 42(4), 599–608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)
- Aguilera-Pickens, G., & Abud-Mendoza, C. (2013). Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: bases fisiopatogénicas y terapéuticas. *Reumatología Clínica*, 9(6), 331–333. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.02.007>
- Ahn, G. Y., Kim, D., Won, S., Song, S. T., Jeong, H., Sohn, I., ... Bae, S. (2018). Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus*, 27(8), 1338–1347. <https://doi.org/10.1177/0961203318772021>
- Alarcon, G. S., Calvo-Alen, J., McGwin Jr., G., Uribe, A. G., Toloza, S. M., Roseman, J. M., ... Reveille, J. D. (2006). Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis*, 65(9), 1168–1174. <https://doi.org/10.1136/ard.200X.046896>
- Alsowaida, N., Alrasheed, M., Mayet, A., Alsuwaida, A., & Omair, M. A. (2018). Medication adherence, depression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(2), 327–332. <https://doi.org/10.1177/0961203317725585>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th editio). Washington DC.
- Anić, F., Žuvić-Butorac, M., Štimac, D., & Novak, S. (2014). New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croatian Medical Journal*, 55(5), 514–519. <https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.514>
- Appenzeller, S., Cendes, F., & Costallat, L. T. L. (2008). Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 28(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0410-x>
- Ariza-Ariza, R., Hernandez-Cruz, B., & Navarro-Sarabia, F. (2005). EuroQol is a useful instrument for assessing the health-related quality of life of the patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 14, 334–335.

- Borowoy, A. M., Pope, J. E., Silverman, E., Fortin, P. R., Pineau, C., Smith, C. D., ... Peschken, C. (2012). Neuropsychiatric Lupus: The Prevalence and Autoantibody Associations Depend on the Definition: Results from the 1000 Faces of Lupus Cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 42(2), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.03.011>
- Brey, R. L., Holliday, S. L., Saklad, A. R., Navarrete, M. G., Hermosillo-Romo, D., Stallworth, C. L., ... McGlasson, D. (2002). Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology*, 58(8), 1214–1220. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1214>
- Castro, D. (2018). *Asociación entre depresión y adherencia al tratamiento en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el año 2017*. Universidad Ricardo Palma.
- Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., ... Hughes, G. R. V. (2003). Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*, 82(5), 299–308. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>
- Chaigne, B., Chizzolini, C., Perneger, T., Trendelenburg, M., Huynh-Do, U., Dayer, E., ... Ribi, C. (2017). Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus – a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunology*, 18(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12865-017-0200-5>
- Chehab, G., Sauer, G. M., Richter, J. G., Brinks, R., Willers, R., Fischer-Betz, R., ... Schneider, M. (2018). Medical adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Germany: predictors and reasons for non-adherence-a cross-sectional analysis of the LuLa-cohort. *Lupus*, 27, 1652–1660. <https://doi.org/10.1177/0961203318785245>
- Conti, F., Alessandri, C., Perricone, C., Scrivo, R., Rezai, S., Ceccarelli, F., ... Valesini, G. (2012). Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *Plos One*, 7(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033824>
- Costedoat-Chalumeau, N., Pouchot, J., Guettrot-Imbert, G., Le Guern, V., Leroux, G., Marra, D., ... Piette, J.-C. (2013a). Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27(3), 329–340. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.001>
- Costedoat-Chalumeau, N., Pouchot, J., Guettrot-Imbert, G., Le Guern, V., Leroux, G., Marra, D., ... Piette, J.-C. (2013b). Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27(3),

- 329–340. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.001>
- Crow, M. K. (2018a). Etiología y patogenia del lupus eritematoso sistémico. In *Kelley y Firestein. Tratado de reumatología* (Décima edi). Elsevier España.
- Crow, M. K. (2018b). Lupus eritematoso sistémico. In *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* (25th Editi, pp. 1769–1777). Elsevier España. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-033-8/00266-4>
- D’Cruz, D. P., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. (2007). Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 369(9561), 587–596. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60279-7)
- Daleboudt, G. M. N., Broadbent, E., McQueen, F., & Kaptein, A. A. (2011). Intentional and unintentional treatment nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research*, 63(3), 342–350. <https://doi.org/10.1002/acr.20411>
- Dall’Era, M., & Wofsy, D. (2018). Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. In *Kelley y Firestein. Tratado de reumatología* (Décima edi). Elsevier España.
- DeGiorgio, L. A., Konstantinov, K. N., Lee, S. C., Hardin, J. A., Volpe, B. T., & Diamond, B. (2001). A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*, 7, 1189. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/nm1101-1189>
- Dorman, G., Micelli, M., Cosentino, V., Ottone, L., Nuñez, M. R., Mangone, C., ... Genovese, O. (2017). Disfunción cognitiva en lupus eritematoso sistémico y su asociación con actividad y daño. *Medicina (Buenos Aires)* 2017; 77: 257-260, 257–260.
- Etchegaray-Morales, I., Méndez-Martínez, S., Jiménez-Hernández, C., Mendoza-Pinto, C., Alonso-García, N. E., Montiel-Jarquín, A., ... García-Carrasco, M. (2017). Factors associated with health-related quality of life in Mexican lupus patients using the LupusQoL. *PLoS ONE*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170209>
- Fassio, G., & Tanca Marengo, J. (1950). El lupus exantemático diseminado, considerado como enfermedad general. *Gaceta Médica V, 1*.
- Ferreira, I., Croca, S., Raimondo, M. G., Matharu, M., Miller, S., Giles, I., ... Rahman, A. (2017). Nitrated nucleosome levels and neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus; a multi-center retrospective case-control study. *Arthritis Research and Therapy*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1495-6>
- Galo, J. S., Mehat, P., Rai, S. K., Avina-Zubieta, A., & De Vera, M. A. (2016). What

- are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: A systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), 667–673. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206593>
- Garcia-Gonzalez, A., Richardson, M., Garcia Popa-Lisseanu, M., Cox, V., Kallen, M. A., Janssen, N., ... Suarez-Almazor, M. E. (2008). Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 27(7), 883–889. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0816-6>
- Ginzler, E., & Tayar, J. (2013). Lupus eritematoso sistémico (lupus). *Colegio Estadunidense de Reumatología*, 14, 1–7.
- González, L. A., Toloza, S. M., McGwin, G., & Alarcón, G. S. (2013). Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus*, 22(12), 1214–1224. <https://doi.org/10.1177/0961203313502571>
- Govoni, M., Bortoluzzi, A., Padovan, M., Silvagni, E., Borrelli, M., & Donelli, F. (2016). The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *Journal of Autoimmunity*, 74, 41–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.013>
- Hanly, J. G., Omisade, A., & Fisk, J. D. (2012). Psychopathology, Neurodiagnostic Testing, and Imaging. In *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes* (Eighth Edi, pp. 382–392). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00030-3>
- Hannahs Hahn, B. (2016). Lupus eritematoso sistémico. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1137941620>
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1725–1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
- Jarpa, E., Babul, M., Calderon, J., Gonzalez, M., Martinez, M. E., Bravo-Zehnder, M., ... Massardo, L. (2011). Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus*, 20(1), 58–66. <https://doi.org/10.1177/0961203310381773>
- Jorge Asano, N. M., Wanderley de Sales Coriolano, M. das G., Jorge Asano, B., & Gomes Lins, O. (2013). Psychiatric comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review of the last 10 years. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 53(5), 431–437. [https://doi.org/10.1016/S2255-5021\(13\)70114-7](https://doi.org/10.1016/S2255-5021(13)70114-7)
- Karassa, F. B., Afeltra, A., Ambrozic, A., Chang, D. M., De Keyser, F., Doria, A., ...

- Ioannidis, J. P. A. (2006). Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 54(1), 312–324. <https://doi.org/10.1002/art.21539>
- Koolvisoot, A., & Thongthap, N. (2016). AB0427 Health-Related Quality of Life in Thai Lupus Patients. Comparison of The European Quality of Life Scale (EQ-5D) and The Lupus Quality of Life Questionnaire (LupusQol). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(Suppl 2), 1053.1-1053. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.4542>
- Kozora, E., Ellison, M. C., Waxmonsky, J. A., Wamboldt, F. S., & Patterson, T. L. (2005). Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 14, 363–372. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2094oa>
- Kulczycka, L., Sysa-Jędrzejowska, A., & Robak, E. (2010). Quality of life and satisfaction with life in SLE patients-the importance of clinical manifestations. *Clinical Rheumatology*, 29(9), 991–997. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1509-0>
- Lazaro, E., Richez, C., & Seneschal, J. (2015). Lupus eritematoso sistémico. *EMC - Aparato Locomotor*, 48(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)70082-1](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(15)70082-1)
- León, T., Henríquez, C., Calderón, J., & Massardo, L. (2012). Actualización en lupus neuro-psiquiátrico con énfasis en déficit cognitivo. *Revista Médica de Chile*, 140(10), 1333–1341. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012001000015>
- Lu, L. J., Wallace, D. J., Navarra, S. V., & Weisman, M. H. (2010). Lupus Registries: Evolution and Challenges. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 224–245. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.009>
- Marengo, M. F., Waimann, C. A., de Achaval, S., Zhang, H., Garcia-Gonzalez, A., Richardson, M. N., ... Suarez-Almazor, M. E. (2012). Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus*, 21(11), 1158–1165. <https://doi.org/10.1177/0961203312447868>
- Margarita, J., Pineda, R., & Anaya, M. (2006). Calidad De Vida En Pacientes Con Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Colombiana De Psicología*, (15), 57–65.
- Mcelhone, K., Abbott, J., & Teh, L.-S. (2006). A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 15(10), 633–643. <https://doi.org/10.1177/0961203306071710>
- Medina, J. E., Mora, C., Jaimes, D. A., Arbeláez, A. M., Valencia Toro, P. A., Salazar, R. E., ... Londoño, J. (2013). Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes Colombianos con lupus

- eritematoso sistémico por medio de SELENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF-36. *Revista Colombiana de Reumatología*, 20(4), 211–217. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(13\)70135-X](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(13)70135-X)
- Merlo, P. (1995). Perfil Clínico y laboratorio del lupus eritematoso sistémico en Quito, Ecuador. *Reumatología Al Día*, 2, 6–8.
- Mitsikostas, D. D., Petros, P. S., & Goadsby, P. J. (2004). A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus : the evidence and the myth, 127(5), 1200–1209. <https://doi.org/10.1093/brain/awh146>
- Mok, C. C., Lau, C. S., & Wong, R. W. (2001). Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 28(4), 766 LP-771. Retrieved from <http://www.jrheum.org/content/28/4/766.abstract>
- Muhammed, H., Goyal, M., Lal, V., Singh, S., & Dhir, V. (2018). Neuropsychiatric manifestations are not uncommon in Indian lupus patients and negatively affect quality of life. *Lupus*, 27(4), 688–693. <https://doi.org/10.1177/0961203317747720>
- Nishimura, K., Omori, M., Sato, E., Katsumata, Y., Gono, T., Kawaguchi, Y., ... Ishigooka, J. (2014). New-onset psychiatric disorders after corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case-series study. *Journal of Neurology*, 261(11), 2150–2158. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7472-y>
- Olesińska, M., & Saletra, A. (2018). Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*, 56(1), 45–54.
- Oliveira-Santos, M., Verani, J. F. S., Klumb, E. M., & Albuquerque, E. M. N. (2011). Evaluation of adherence to drug treatment in patients with systemic lupus erythematosus in Brazil. *Lupus*, 20(3), 320–9. <https://doi.org/10.1177/0961203310383736>
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. (MEDITOR, Ed.). Madrid.
- Organización Mundial de la Salud. (1996). La gente y la salud ¿Qué calidad de vida?. Grupo de la OMS sobre la calidad de vida. *Foro Mundial de La Salud*, 17(4), 385–387. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/55264/WHF_1996_17_n4_p385-387_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *New Engl J Med*, 353(18), 1973–4.
- Palagini, L., Mosca, M., Tani, C., Gemignani, A., Mauri, M., & Bombardieri, S. (2013).

- Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*, 22(5), 409–416. <https://doi.org/10.1177/0961203313477227>
- Pego-reigosa, J. M., & Isenberg, D. A. (2008). Psychosis due to systemic lupus erythematosus: Characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology*, 47(10), 1498–1502. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken260>
- Pons-Estel, G. J., Alarcón, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., & Cooper, G. S. (2010). Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>
- Pons-Estel, G. J., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Bonfa, E., Caeiro, F., Sato, E., ... Molina-restrepo, J. F. (2015). Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*, 24(6), 536–545. Retrieved from <http://hinarilogin.research4life.org/uniquesiglup.sagepub.com/uniquesig0/content/24/6/536.full.pdf>
- Prados-Moreno, S., Sabio, J. M., Pérez-Mármol, J. M., Navarrete-Navarrete, N., & Peralta-Ramírez, M. I. (2018). Adherence to treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicina Clinica*, 150(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.05.035>
- Rinaldi, S., Doria, A., Salaffi, F., Ermani, M., Iaccarino, L., Ghirardello, A., ... Perini, G. (2004). Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. *Rheumatology*, 43(12), 1574–1579. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh397>
- Schipper, H. (1990). Quality of Life: Principles of the Clinical Paradigm. *Journal of Psychosocial Oncology*, 8(2–3), 171–185. <https://doi.org/10.1300/J077v08n02>
- Schneebaum, A., Singleton, J., Blodgett, J. K., Allen, L., John, C., & Kotzin, B. L. (1991). Association of Psychiatric Manifestations with Antibodies to Ribosomal P Proteins in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med*, 90(January).
- Sciascia, S., Bertolaccini, M. L., Roccatello, D., Khamashta, M. A., & Sanna, G. (2014). Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Neurology*, 261(9), 1706–1714. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7406-8>
- Segui, J., Ramos-Casals, M., Garcia-Carrasco, M., de Flores, T., Cervera, R., Valdes, M., ... Ingelmo, M. (2000). Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus*, 9(8), 584–588. <https://doi.org/10.1191/096120300678828730>

- Severiche, D., Restrepo, M., González, L., Vanegas, A., Muñoz, C., & Vásquez, G. (2014). Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(4), 183–192.
- Shen, B., Tan, W., Feng, G., He, Y., Liu, J., Chen, W., ... Gu, Z. (2013). The correlations of disease activity, socioeconomic status, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 270878. <https://doi.org/10.1155/2013/270878>
- Steup-Beekman, G. M., Zirkzee, E. J. M., Cohen, D., Gahrman, B. M. A., Emmer, B. J., Steens, S. C. A., ... Huizinga, T. W. J. (2013). Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: Epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202369>
- Stojan, G., & Petri, M. (2018). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(2), 144–150. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
- Stojanovich, L., Zandman-Goddard, G., Pavlovich, S., & Sikanich, N. (2007). Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 6(6), 421–426. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.02.007>
- Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., ... Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 25(11), 1271–1277. <https://doi.org/10.1002/art.1780251101>
- Tarrés, M. V., & Ros, J. O. (2018). Lupus eritematoso sistémico. In *Farreras Rozman. Medicina Interna* (18th Editi, p. 0). Elsevier España. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-996-5/00123-X>
- Taylor, P., Lindal, E., Thorlacius, S., Steinsson, K., & Stefánsson, J. G. (1991). Psychiatric Disorders among Subjects with Systemic Lupus Erythematosus in an Unselected Population Psychiatric Disorders among Subjects with Systemic Lupus Erythematosus in an Unselected Population. *Am J Med*, 90, 54. <https://doi.org/10.3109/03009749509095179>
- Tedeschi, S. K., Johnson, S. R., Boumpas, D., Daikh, D., Dörner, T., Jayne, D., ... Costenbader, K. H. (2018). Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care & Research*, 70(4), 571–581. <https://doi.org/10.1002/acr.23317>
- Tomietto, P., Annese, V., D'Agostini, S., Venturini, P., La Torre, G., De Vita, S., & Ferraccioli, G. F. (2007). General and specific factors associated with severity of

- cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research*, 57(8), 1461–1472. <https://doi.org/10.1002/art.23098>
- Touma, Z., Gladman, D. D., Ibanñez, D., & Urowitz, M. B. (2011). Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? *Journal of Rheumatology*, 38(9), 1898–1905. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110007>
- Unterman, A., Nolte, J. E. S., Boaz, M., Abady, M., Shoenfeld, Y., & Zandman-Goddard, G. (2011). Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 41(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.08.001>
- Urowitz, M., Gladman, D. D., Ibañez, D., Sanchez-Guerrero, J., Bae, S. C., Gordon, C., ... Stoll, T. (2014). Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research*, 66(9), 1374–1379. <https://doi.org/10.1002/acr.22299>
- Vera, C., Moreno, M., Ríos, C., Gonzalez, J., & Vargas, S. (2006). Systemic lupus erythematosus in ecuador. Clinical manifestations study: 196. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 12(4). Retrieved from https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2006/08001/SYSTEMIC_LUPUS_ERYTHEMATOSUS_IN_ECUADOR__CLINICAL.199.aspx
- Volpe, B. T. (2016). *Pathogenesis of Tissue Injury in the Brain in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00036-X>
- Ward, M. M., Marx, a S., & Barry, N. N. (2002). Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 41(2), 184–188.
- Wekking, E. M. (1993). Psychiatric Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Psychosomatic Medicine*, 55(2), 219–228.
- WHOQOL Group. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-K](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-K)
- Wolfe, F., Michaud, K., Li, T., & Katz, R. S. (2010). EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: Comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 37(2), 296–304. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090778>
- World Health Organization. (2003). *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. Geneva.

- Xie, L. F., Pan, H. F., Zhang, Y. J., Zhai, Y., Ye, D. Q., Chen, P. L., ... Li, X. P. (2012). Prevalence and correlates of suicidal ideation in SLE inpatients: Chinese experience. *Rheumatology International*, 32(9), 2707–2714. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2043-3>
- Zurita, L., Ríos, C., & Moreno, M. (1995). Características clínicas e inmunológicas de 107 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Al Día*, 1, 11–15.

ANEXOS

ANEXO 1. Criterios SLICC 2012 para clasificación pacientes con LES.

1.- Lupus cutáneo agudo	- Rash malar lúpico - Lupus bulloso - Variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica - Rash lúpico maculopapular - Rash lúpico fotosensible	
	Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuelven sin cicatriz, aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)	(en ausencia de dermatomiositis)
2.- Lupus cutáneo crónico	- Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) - Lupus hipertrófico (verrucoso) - Paniculitis lúpica (profunda) - Lupus mucoso - Lupus eritematoso tumidus - Sabañones lúpicos - Overlap entre lupus discoide y liquen plano	
3.- Úlceras orales/nasales	- Paladar, boca, lengua - Nariz	(en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida)
4.- Alopecia no cicatricial	- Adelgazamiento difuso - Fragilidad capilar con pelos rotos visibles	(en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica)
5.- Sinovitis	- Inflamación de ≥ 2 articulaciones - Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina	
6.- Serositis	- Dolor pleurítico típico más de 1 día / líquido pleural / roce pleural - Dolor pericárdico típico más de 1 día / líquido pericárdico/ roce pericárdico / pericarditis en el ECG	(en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler)
7.- Nefropatía lúpica	- Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h - Cilindros hemáticos en orina	
8.- Neurolupus	Convulsiones - Psicosis - Mononeuritis múltiple - Mielitis - Neuropatía periférica o craneal - Estado confusional agudo	(en ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del SNC, infecciones, diabetes mellitus, uremia, drogas, intoxicación)
9.- Anemia hemolítica		
10.- Leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ - Linfopenia $< 1.000/\text{mm}^3$		(en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal)
11.- Trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$		(en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trombocitopenia)
Criterios Inmunológicos		
1.- ANA positivo	(según el límite de referencia del laboratorio local)	
2.- Anti-DNAs positivo	(según el límite de referencia del laboratorio local o > 2 veces el rango de referencia si testado con ELISA)	
3.- Anti-Sm positivo		
4.- Anticuerpos antifosfolípidicos positivos	- Anticoagulante lúcido positivo - Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) - Anti- β_2 -glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM)	
5.- Hipocomplementemia	- C3 bajo - C4 bajo - CH50 bajo	
6.- Test de Coombs directo positivo	(en ausencia de anemia hemolítica)	

El paciente debe reunir: - 4 criterios de los cuales al menos 1 debe ser clínico y otro inmunológico -

Presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAs.

Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686. DOI 10.1002/art.34473

ANEXO 2. Clasificación 19 síndromes neuropsiquiátricos del ACR 1999

Table 2. Neuropsychiatric syndromes observed in systemic lupus erythematosus

Central nervous system
Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Demyelinating syndrome
Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
Movement disorder (chorea)
Myelopathy
Seizure disorders
Acute confusional state
Anxiety disorder
Cognitive dysfunction
Mood disorder
Psychosis
Peripheral nervous system
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)
Autonomic disorder
Mononeuropathy, single/multiplex
Myasthenia gravis
Neuropathy, cranial
Plexopathy
Polyneuropathy

ACR Ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. (1999). The American Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism*, 42(4), 599–608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)

ANEXO 3. Mini International Neuropsychiatric Interview- Módulos.

- Episodio Depresivo.
- Episodio Único.
- Episodio recurrente.
- Distimia.
- Episodio (hipo) maniaco.
- Agorafobia.
- Trastorno de pánico.
- Simple.
- Con agorafobia.
- Fobia Social.
- Trastorno obsesivo compulsivo.
- Trastorno de ansiedad generalizada.
- Trastorno por estrés post traumático.
- Abuso de alcohol.
- Dependencia del alcohol
- Uso perjudicial del alcohol.
- Abuso de drogas.
- Dependencia de sustancias.
- Uso perjudicial de sustancias.
- Síntomas psicóticos.
- Episodio psicótico aislado.
- Episodio psicótico recurrente.

Galli,E Et Al. (1999). Aplicación del “MINI” como orientación diagnóstica psiquiátrica en estudiantes de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2002

ANEXO 4. Test de MoCa- Evaluación Cognitiva de Montreal

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de
estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA		Copiar el cubo		Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos	
						___/5	
IDENTIFICACIÓN						___/3	
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde. 1er intento 2º intento	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos
ATENCIÓN	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 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 Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.	___/2					
LENGUAJE	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [] Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)	___/1					
ABSTRACCIÓN	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla	___/2					
RECUERDO DIFERIDO	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS Optativo: Pista de categoría [] Pista elección múltiple []	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
ORIENTACIÓN	[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Localidad	___/6					
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org						Normal ≥ 26 / 30 TOTAL ___/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios	

ANEXO 5. Escala de adherencia al tratamiento de Morisky

- ¿A veces se olvida de tomar su medicamento?
 - La gente a veces omite tomar sus medicamentos por razones diferentes al olvido. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día que no toma su medicamento?
 - ¿Alguna vez ha recortado o dejado de tomar el medicamento sin consultar antes con su médico, ya que se sintió peor cuando lo tomaba?
 - Cuando viaja o sale de casa, ¿a veces se olvida de llevar su medicina?
 - Ayer, ¿tomó todos los medicamentos?
 - Cuando siente que sus síntomas están bajo control, ¿a veces deja de tomar su medicamento?
 - Tomar medicamentos todos los días es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez se siente presionado a apegarse a su plan de tratamiento?
 - ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos?
-
- Respuestas A= 0 de la B a la E= 1
 - A. Nunca/raramente
 - B. De vez en cuando
 - C. A veces
 - D. Usualmente- casi siempre
 - E. Todo el tiempo – siempre

Cuevas, C. De, & Peñate, W. (2015). Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale.

ANEXO 6. EuroQol 5D

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado
de salud
hoy

El mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado
de salud
imaginable

Herdman, M., & Badia, X. (2001). El EuroQol-5D : una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria, 28(6), 425–429.

ANEXO 7. Matriz

Fecha: _____

Número asignado: _____

Número de CC: _____

Sexo: _____

Edad: _____

Instrucción: _____

Estado Civil: _____

Fecha de Diagnóstico: _____

SLEDAI: _____

Tratamiento/Medicación: _____

Comorbilidades: _____

Actividad física: _____

ANEXO 8. Consentimiento informado pacientes

PREVALENCIA DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y SU IMPACTO EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO EN EL PERIODO EN EL PERIODO OCTUBRE 2017 – MAYO 2018

Propósito

Consentimiento informado dirigido a hombres y mujeres mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, atendidos en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito. Se les invita a participar en el proyecto de investigación “Prevalencia de trastornos psiquiátricos y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo en el periodo octubre 2017 – marzo 2018”.

Investigadores principales

- Heidi Ángela Fernández Barriga (Pontificia Universidad Católica del Ecuador-PUCE)
- Andrea Lucía Cevallos Guerrero (Pontificia Universidad Católica del Ecuador-PUCE)

Organización

- Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Introducción

En vista que Ud. es mayor de 15 años de edad con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, y es atendido en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito ha sido seleccionado para invitarle a participar en una investigación sobre la prevalencia de trastornos psiquiátricos y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Este estudio incluye la realización de 4 encuestas referente al tema las cuales serán analizadas. Esto servirá para tener un mayor conocimiento sobre la prevalencia de trastornos psiquiátricos y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el país. Su decisión de participar es totalmente voluntaria y puede hablar con quién usted tenga más confianza de entre los investigadores para solicitarle cualquier información adicional acerca del estudio.

Confidencialidad

La información que Usted nos proporcione y que se recogerá durante la investigación solamente la revisarán los investigadores. En la base de datos de este estudio usted tendrá un número asignado como participante, y **NO CONSTARÁ SU NOMBRE**, para mantener su anonimato. La información será guardada en una computadora, asegurada con clave y codificada. Solo el equipo de investigación tendrá acceso a los datos del estudio. Las encuestas serán guardadas en un archivador bajo llave. El equipo de investigación hará todo lo posible para proteger su confidencialidad.

Componentes del estudio

Realizaremos 4 encuestas que incluirá datos sobre su edad, trastornos psiquiátricos, su adherencia al tratamiento y calidad de vida. Para lo cual contamos con la autorización de las autoridades respectivas. Usted puede decidir no contestar alguna de las preguntas o terminar la entrevista si desea.

Estos datos se guardaran en un archivo electrónico asegurado. Al final de la fase activa del estudio, eliminaremos este archivo para mantener su confidencialidad.

Los investigadores serán los encargados de analizar la información y al finalizar el estudio los resultados serán enviados al Director de la Institución y enviados a su correo electrónico si es que desea.

Riesgos sobre su Salud

El presente estudio no conlleva ningún riesgo para salud e integridad.

Tiempo de Participación

Hemos calculado que su participación en este estudio durará entre 30-40 minutos aproximadamente. Su participación en este estudio será sólo por una vez.

Los Resultados

Los resultados de la investigación los informaremos al final del estudio a todos los interesados. La información sobre los resultados de este estudio será publicada, más NO sus datos personales.

Costos, incentivos y beneficios

Su participación en este estudio no tiene ningún costo y no recibirá ningún incentivo económico por participar en este estudio. El beneficio que Usted recibirá por su participación será conocer el resultado del análisis de las encuestas realizadas en el Hospital Eugenio Espejo, además que ayudará a establecer una idea de la prevalencia de trastornos psiquiátricos y su impacto en la calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Si usted decidiera no participar, no le afectará de ninguna manera, y puede dejar de participar en el momento que desee.

Contacto

Si tiene dudas sobre cualquier aspecto puede ponerse en contacto con las directoras de la investigación, Heidi Ángela Fernández Barriga y Andrea Lucía Cevallos Guerrero. Si tiene dudas sobre asuntos éticos en relación a esta investigación, puede ponerse en contacto con el Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, que ha aprobado esta investigación.

Heidi Ángela Fernández Barriga
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
12 de Octubre y Roca
Quito, Ecuador
Cel: 0987558026
Email: gely137@hotmail.com

Andrea Lucía Cevallos Guerrero
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
12 de Octubre y Roca
Quito, Ecuador
Cel: 099950774
Email: andreacevallos89@gmail.com

FIRMA DEL CONSENTIMIENTO

He sido invitado a participar en la investigación sobre la prevalencia de trastornos psiquiátricos y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo en el periodo octubre 2017 – marzo 2018.

Entiendo que tomarán en cuenta a hombres y mujeres mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, atendidos en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito”, se me realizará 4 encuestas las cuales serán analizadas. Estoy informado de que no tendrá ningún costo para mí o mi familia. Este estudio contribuirá a identificar la prevalencia de los de trastornos psiquiátricos y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Entiendo que este estudio no me dará ningún incentivo para participar. El beneficio directo que recibiré del estudio, es la publicación de los resultados al final de la investigación.

Conozco el número de teléfono y el correo electrónico de las personas que me puede informar sobre las preguntas o inquietudes que pueda tener sobre la investigación.

He leído (o me han leído) la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y me han contestado en forma sencilla y satisfactoria las preguntas que he tenido. Acepto voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de no contestar el cuestionario si así fuese mi deseo, sabiendo que esto no repercutirá en el ámbito académico o de conducta.

Si ____ No ____ Quisiera ser informado de los resultados de este estudio.

Firmo, Acepto libre y voluntariamente participar en esta investigación.

Firma (o huella dactilar): _____ Fecha _____
Número del teléfono celular: _____ casa: _____
Número de identificación: _____ Fecha de nacimiento: _____
Testigo(a): _____ Firma: _____

Datos del Investigador que toma la muestra:

Nombre y apellidos: _____ Firma: _____

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA ADOLESCENTES

Entiendo que la investigación consiste en medir la prevalencia de trastornos psiquiátricos y su impacto en la adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo en el periodo octubre 2017 – marzo 2018. Entiendo que realizarán 4 encuestas. Sé que puedo elegir participar en la investigación o no. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

Acepto participar en la investigación”.

Solo si el niño/a asiente:

Nombre del niño/a _____

Firma del niño/a: _____

Fecha: _____ Día/mes/año

O “Yo no deseo participar en la investigación y no he firmado el asentimiento que sigue”.
_____ (iniciales del niño/menor)

Si es analfabeto: Una persona que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debería ser seleccionada por el participante, no ser uno de los padres, y no debería tener conexión con el equipo de investigación). Los niños analfabetos deberían incluir su huella dactilar también.

“He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Confirmo de que ha dado su asentimiento libremente”.

Nombre del testigo (diferente de los padres) _____

Y Huella dactilar del niño/menor Firma del testigo _____

Fecha _____ Día/mes/año

Copia dada al participante _____ (iniciales del investigador/asistente)

El Padre/madre/apoderado ha firmado un consentimiento informado _Si _No (iniciales del investigador/asistente)