



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. LUIS ADRIAN SOTO MOTA

TUTORES DE TESIS:
DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

Ciudad de México julio del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullias Herrero
Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna del INCMNSZ

Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito
Jefe del Departamento de Neurología del INCMNSZ
Director de Tesis.

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo.

A mis tutores por su tiempo, orientación y paciencia.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	05
2. ANTECEDENTES.....	06
3. JUSTIFICACIÓN.....	06
4. MARCO TEÓRICO.....	07
5. OBJETIVOS.....	10
6. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	11
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	12
8. DEFINICIONES.....	12
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
10.RESULTADOS.....	13
11.DISCUSIÓN.....	23
12.CONCLUSIONES.....	24
13.REFERENCIAS.....	25
14.ANEXOS.....	27

RESUMEN

Antecedentes:

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que puede afectar cualquier órgano y sistema. Los eventos vasculares cerebrales (EVC) en esta población son una complicación cada vez más reportada. Las personas que padecen LEG presentan factores de riesgo para presentar EVC tanto trombóticos como hemorrágicos. Se desconoce cuáles de estos factores son los más relevantes para presentar cada una de las variedades de EVC.

Objetivos:

Calcular: la prevalencia de EVC y sus recurrencias, la proporción de las diferentes variedades de EVC y las diferencias en la frecuencia de presentación de diferentes factores de riesgo respecto a pacientes con LEG pero sin EVC.

Método:

De una base institucional de 4454 pacientes con diagnóstico de LEG atendidos en nuestro instituto desde enero de 1993 hasta diciembre del 2013, se obtuvieron 119 casos de LEG con EVC. Se obtuvieron los datos demográficos, factores de riesgo para todos los tipos y subtipos de EVC, el número de recurrencias y el pronóstico por Rankin. Se realizó el análisis descriptivo de las diferentes variables y se compararon los datos demográficos y factores de riesgo contra los de 119 pacientes con LEG pero sin EVC que fueron seleccionados por aleatorización cronológica.

Resultados:

Encontramos una prevalencia del 2.7%. En relación a los factores de riesgo clásicos para enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial sistémica fue la única estadísticamente para presentar EVC en cualquiera de sus variedades hemorrágicas. Los factores de riesgo más relevantes para presentar variedades isquémicas de EVC fueron el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos (SAF) y el sobrepeso. El 81.3% de los IC fueron atribuibles al LEG y la tasa de eventos fatales fue del 9.24%.

Conclusiones:

Se realizó el primer estudio enfocado específicamente en determinar la relevancia de los distintos factores de riesgo para EVC en las personas que padecen LEG. Padecer síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos y el sobre peso fueron los factores de riesgo más relevantes para padecer EVC en cualquiera de sus variantes isquémicas. Padecer hipertensión arterial sistémica es el factor de riesgo más relevante para padecer EVC en cualquiera de sus variantes hemorrágicas. La mayoría de los factores de riesgo para padecer EVC en los pacientes con LEG, son modificables.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LEG) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta diversos órganos y sistemas que se caracteriza por la producción de auto anticuerpos. La enfermedad tiene un predominio por el sexo femenino con una relación 9:1 y tiene un pico de incidencia en la adultez joven¹.

Aunque puede afectar cualquier tejido, la afección de la piel y las articulaciones es lo más frecuente. Es una enfermedad con una prevalencia reportada en nuestro país del 0.06% con una incidencia estimada de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 personas/año¹.

La afección del sistema nervioso central secundaria al lupus fue descrita por primera vez en 1872 por Moritz Kaposi² y en 1903, William Osler hizo la primera referencia de isquemia cerebral recurrente en lupus, postulando que pudiera deberse a vasculitis².

Entre los desórdenes neuropsiquiátricos encontrados en pacientes con LEG, los eventos vasculares han sido una complicación cada vez más reportada, presentándose en 2 a 20% de ellos⁴⁻⁶. La mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en los primeros 5 años de diagnóstico de LEG y es frecuente que se presente más de un evento a lo largo de la enfermedad⁷.

El LEG se ha asociado con un incremento en el riesgo de trombosis coronaria, sin embargo, se sabe que los factores de riesgo clásicos no son los únicos que contribuyen a este hecho y se ha reportado que aún después de ajustar estos factores, el riesgo permanece incrementado de 8 a 10 veces^{10,11}.

Existen pocos estudios que evalúen a la enfermedad vascular cerebral en el LEG a pesar de que es conocida como una de sus manifestaciones neuro-psiquiátricas más frecuentes y no existen estudios de seguimiento a largo plazo o que incluyan a las variedades no isquémicas de la EVC.

JUSTIFICACION

Conocer las características clínicas, epidemiológicas y la frecuencia de presentación de los factores de riesgo para EVC en este grupo de pacientes podría ayudar a personalizar medidas preventivas durante su seguimiento.

MARCO TEÓRICO

Los eventos neuropsiquiátricos atribuibles al lupus son manifestaciones primarias de la enfermedad y no tanto complicaciones de la misma o de su tratamiento¹⁶. Estos ocurren en 6 a 12% de las pacientes con LEG de reciente diagnóstico en el primer año del diagnóstico y posteriormente en 19 a 38% aunque algunas series reportan hasta 50%^{18,21}.

La interpretación de los estudios de afección del sistema nervioso central en pacientes con LEG se ve afectada por la falta de criterios diagnósticos, la falta de estudios de laboratorio definitivos y la inaccesibilidad de tejido cerebral para su estudio histopatológico. Sin embargo, es poco probable que un solo mecanismo patogénico explique todas las manifestaciones clínicas.

En 1999, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó una nomenclatura para 19 síndromes neuropsiquiátricos conocidos en pacientes con lupus. Estos se pueden clasificar a su vez en centrales y periféricos¹⁷:

Síndromes neuropsiquiátricos en LEG	
Sistema nervioso central	Sistema nervioso periférico
Meningitis aséptica	Síndrome de Guillain-Barré
Enfermedad cerebrovascular	Neuropatía autonómica
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatía
Cefalea	Miastenia gravis
Desorden del movimiento	Neuropatía craneal
Mielopatía	Plexopatía
Crisis convulsivas	Polineuropatía
Estado confusional agudo	
Trastorno del ánimo	
Psicosis	
Trastorno de ansiedad	

Aunque existe evidencia que relaciona las anomalías clínicas y serológicas del LEG con el desarrollo de la enfermedad vascular cerebral temprana, su patogénesis también permanece poco clara⁸.

Una serie de 238 pacientes con LEG sin historia de EVC previo reportó un primer infarto isquémico en el 19% de sus pacientes. Los predictores de eventos vasculares en esta serie fueron la actividad autoinmune de base, hiperlipidemia e hipertensión¹³.

Papel de los auto anticuerpos en la EVC

Se ha demostrado que los anticuerpos anti neuronales tienen una relación temporal con los eventos neuropsiquiátricos y aparecen en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con dichas manifestaciones. La ocurrencia de estos anticuerpos parece estar en relación al paso a través de la barrera hematoencefálica y no tanto a su producción intratecal¹⁶.

Los anticuerpos anti fosfolípido (aPL) dirigidos contra proteínas de unión de los fosfolípidos como la β 2 glicoproteína I y la protrombina, inducen un estado pro coagulante y se asocian con manifestaciones focales del lupus, especialmente con infarto cerebral.

Papel de los mediadores inflamatorios

Las citoquinas pro inflamatorias podrían jugar un papel en las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus. Se ha demostrado producción intratecal de IL-6 en pacientes con lupus y crisis convulsivas además de otras citoquinas como IL-10, IL-2 e IL-8^{19,20}. Las citoquinas son producidas por neuronas y células de la glía en respuesta a auto anticuerpos en el espacio intratecal. Dichas citoquinas además, probablemente incrementen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica promoviendo por lo tanto, el paso de un mayor número de auto anticuerpos.

Hallazgos histopatológicos

La micro angiopatía no inflamatoria que se asocia con micro infartos cerebrales es el hallazgo neuropatológico predominante en el lupus neuropsiquiátrico. Por el contrario, la enfermedad inflamatoria (vasculitis) de los vasos sanguíneos es rara¹⁶.

El examen microscópico de cerebros de pacientes que mueren de lupus ha encontrado infiltrados de células inflamatorias y necrosis fibrinoide en las paredes de las arterias de arterias pequeñas y medianas, como aquellas que se ven en el riñón y otras lesiones sistémicas en LEG, y solo ocasionalmente en el cerebro.

Se han encontrado cambios proliferativos en los vasos sanguíneos más pequeños similares en la encefalopatía hipertensiva similares a aquellos que se ven a encefalopatía hipertensiva y púrpura trombocitopénica trombótica¹⁵. Las arteriolas afectadas muestran engrosamiento de la íntima y la media y ocasionalmente colecciones de mononucleares peri vasculares.

Hemorragia subaracnoidea (HSA) en LEG

Dos series japonesas refieren un incremento en la incidencia de aneurismas múltiples en pacientes con LEG^{22,23}. En la población general, la HSA angio-negativa se piensa que sea de origen venoso, usualmente ocurre en pacientes más viejos, tiene una distribución perimesencefálica, un curso clínico benigno y los pacientes no sangran nuevamente. En cambio estos autores reportan una mortalidad más alta y un curso clínico más catastrófico en las pacientes con lupus y hemorragia no aneurismática. Estas series también reportan una mortalidad más alta en HSA aneurismática.

Trombosis venosa cerebral (TVC) en LEG

La trombosis venosa cerebral ocasionalmente puede ser el síntoma de presentación aunque considera una complicación rara en pacientes con lupus eritematoso generalizado. Los hallazgos clínicos de neuroimagen son similares a los de otras pacientes con TVC de otro origen²⁴.

Síndrome anti fosfolípido (SAF) y enfermedad vascular cerebral (EVC)

El síndrome anti fosfolípido se define como una forma de trombofilia inducida por auto anticuerpos cuyas características consisten de trombosis recurrentes y complicaciones del embarazo además de la presencia de anticuerpos anti fosfolípido en sangre. Para su diagnóstico se requiere de la presencia de dos determinaciones positivas con 12 semanas de separación de anticoagulante lúpico, anti cardiolipina IgG o IgM o ambos en suero o plasma y de anti-β2 glicoproteína 1 IgG o IgM o ambos en suero o en plasma.

Cerca del 40% de los pacientes con lupus eritematoso tienen anticuerpos anti fosfolípido pero menos del 40% de ellos desarrollarán eventos trombóticos²⁷. En la población general, los anticuerpos anti fosfolípido se han encontrado en 1 de cada 5 pacientes que han tenido un evento vascular cerebral a una edad menor a los 50 años de edad²⁷.

El síndrome anti fosfolípido además se ha asociado mielopatía, corea, migraña y epilepsia. Además puede involucrar las válvulas cardíacas y puede tener involucro renal.

Aunque el mecanismo de involucro neurológico en pacientes con SAF se piensa que sea de origen trombótico muchas de estas manifestaciones no pueden ser explicadas solo por hipercoagulabilidad y pueden tener causas más complejas²⁹. Existe evidencia de que los aPL pueden interferir con la función endotelial y promover la actividad pro coagulante de las células endoteliales.

Un estudio realizado en nuestro instituto en el año 2008 encontró cambios cerebrales similares en resonancia magnética de pacientes con LEG y síndrome anti fosfolípido en comparación con pacientes con LEG únicamente. Sin embargo, los infartos cerebrales y la leucoaraiosis fueron más comunes en el grupo de SAF, consistente con la idea del estado pro trombótico inducido por SAF²⁶.

Mortalidad relacionada a enfermedad vascular cerebral (EVC) en LEG

El LEG por sí mismo se asocia con incremento en la morbimortalidad. A pesar de que la sobrevida en LEG ha mejorado sustancialmente en los últimos 30 años, la mortalidad general sigue siendo más alta que en la población general.

Causas identificables de este incremento en la mortalidad incluyen actividad intratable, complicaciones de la enfermedad o complicaciones en la terapia. Se ha visto que la enfermedad neuropsiquiátrica es responsable del 5 al 7% de las muertes²⁵.

Aunque no se existen grandes estudios al respecto, un estudio canadiense incluyó a 2688 pacientes que fueron seguidos por un promedio de 9.6 años. Durante el intervalo de observación ocurrieron 360 muertes, para una tasa de 140 por 10 000 personas-año. De todas las muertes 10 se debieron a EVC, tuvieron 1 HSA y 1 HIC, 1.

OBJETIVOS

Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con LEG y EVC. Determinar la fuerza de asociación de cada factor de riesgo para las distintas variedades de EVC y determinar los casos de EVC atribuibles a factores inherentes al LEG y los atribuibles a factores de riesgo modificables.

DISEÑO DEL ESTUDIO

De una base Institucional de 4454 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LEG) atendidos en nuestro instituto desde enero de 1993 hasta diciembre del 2013, se identificaron 505 expedientes con el diagnóstico de lupus eritematoso (LEG) y de eventos vascular cerebral (EVC), esto se realizó mediante una búsqueda cruzada de registros en la base de datos Institucional (utilizando el programa Excel®). Posteriormente se revisaron los 505 expedientes obtenidos.

Con el fin de conseguir un grupo control y garantizar un tiempo de seguimiento similar, se realizó una aleatorización cronológica. De la misma base de datos se escogió al siguiente expediente con LEG pero sin EVC para su análisis.

Se excluyeron 384 casos debido a:

1. Que no cumplieran con el diagnóstico de lupus de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología¹⁴.
2. Cuyo diagnóstico de EVC no se documentó en forma adecuada.
3. Expedientes incompletos.
4. Estudio incompleto del evento vascular cerebral por abandono del paciente.

Al final se obtuvieron 119 casos de Lupus Eritematoso Sistémico con Evento Vascular Cerebral. De estos, 119 expedientes se obtuvieron la siguiente información:

- a) Datos demográficos.
- b) Número de criterios de la ACR cumplidos para diagnóstico de LEG (anexo 1) y otros datos de la enfermedad.
- c) Factores de riesgo cardiovascular.
- d) Tiempo de evolución entre diagnóstico de LEG y desarrollo de EVC.
- e) Tipo de evento cerebro-vascular: ataque isquémico transitorio (AIT), infarto cerebral (IC), hemorragia intracraneana (HIC), hemorragia subaracnoidea (HSA) y trombosis venosa cerebral (TVC).
- f) Mecanismos y causas dependiendo del tipo de evento cerebrovascular.
- g) Se calculó el índice de actividad mediante la escala SLEDAI (anexo 2) previo al momento del evento cerebrovascular
- h) Para la evolución clínica se utilizó la escala modificada de Rankin (anexo 3).
- i) Seguimiento a largo plazo con énfasis en recurrencias cerebro-vasculares.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio se solicitó la aprobación del comité de ética de este Instituto. Todas las revisiones de los expedientes se realizaron en el archivo clínico, los datos obtenidos de los expedientes fueron manejados con absoluta confidencialidad, los datos de las pacientes no son conocidos más que por los autores de este estudio.

DEFINICIONES

La enfermedad vascular cerebral se definió de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, como el síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y a veces global (aplicado a pacientes con pérdida del estado de alerta o cefalea aguda), que persiste más de 24 horas o conducen a la muerte, sin otra causa aparente que un origen vascular.

Con base en los estudios de neuroimagen (TC o IRM) la EVC se clasificó como isquémica, hemorragia intracerebral (HIC), hemorragia subaracnoidea (HSA) o trombosis venosa cerebral (TVC). Por otra parte, el ataque isquémico transitorio (AIT) se definió como un cuadro de instalación rápida, manifestado por datos clínicos de falla cerebral focal, que se resuelven completamente en menos de 24 horas y sin otra causa aparente que el origen vascular requiriendo estudio de neuroimagen que descartara otras causas.

Se definió LEG y sus diferentes actividades de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología y síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos de acuerdo a los criterios de Tokio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

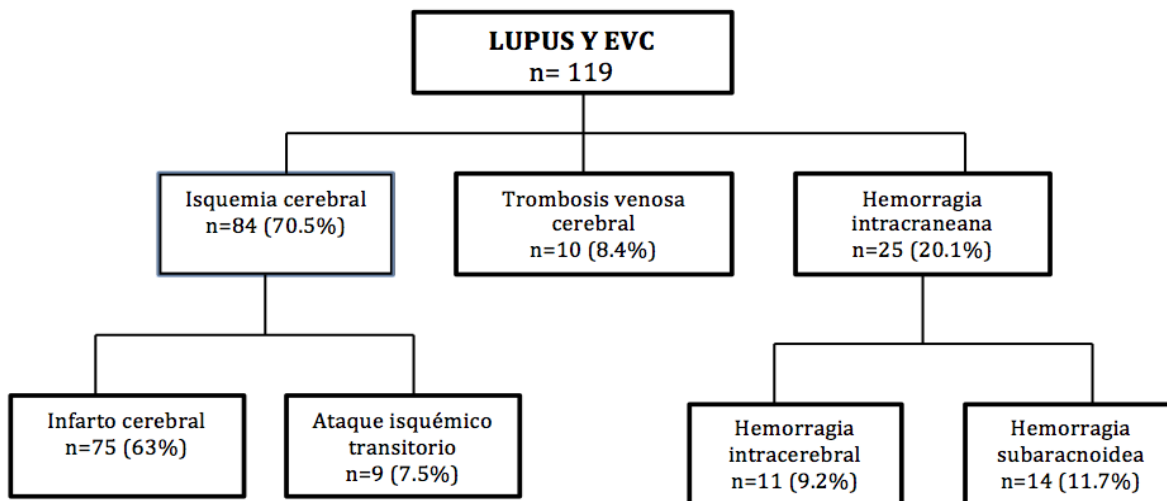
Toda la información se analizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 20. Se realizó el análisis descriptivo de las diferentes variables, expresadas en proporciones, medianas y rango intercuartilar. Se compararon los datos demográficos, los factores de riesgo vascular y la evolución clínica entre los diferentes tipos de EVC. Para el análisis de las diferencias se utilizó la prueba de X^2 para las variables categóricas. Se asumió significancia estadística con un nivel de $P < 0.05$. Los niveles de significancia se refieren a las diferencias entre todos los tipos de EVC.

RESULTADOS

De los 4454 pacientes con LEG atendidos en el periodo de 1993 a 2013 se identificaron 119 pacientes que desarrollaron EVC en el curso de la enfermedad, esto corresponde a una prevalencia del 2.7% de EVC en esta población de pacientes con LEG.

En la figura 1, se observa la distribución de los diferentes tipos y subtipos de EVC. Los 119 pacientes se agruparon en 3 categorías. Como se observa en la figura, de los síndromes cerebrovasculares, el más frecuente fue el infarto cerebral. Hubieron más casos de hemorragia subaracnoidea que de hemorragia intracerebral al revés de cómo se reporta en la literatura de pacientes sin lupus. La trombosis venosa cerebral fue más frecuente que el que en los registros de pacientes sin lupus.

Figura 1. Distribución de los subtipos de EVC en la población estudiada.



Datos demográficos

Los datos demográficos de los 119 pacientes se exponen en la Tabla 1. Como era de esperarse, hubo predominio en el sexo femenino, 107 pacientes fueron mujeres (89.9%) y 12 hombres (10.2%), con edad mediana de 40 años (RIC 31-50). El número de criterios de la ACR presentes en estos pacientes fue relativamente igual en todos los grupos, con una mediana de 5 criterios (RIC 4-6).

En la mayoría de los pacientes con ataque isquémico transitorio, este se presentó en años subsiguientes al diagnóstico con una mediana de 8 años. En contraste, 1 de cada 3 pacientes tuvieron como manifestación inicial del lupus un evento de infarto cerebral.

Con relación a las hemorragias intracerebrales se presentaron de forma más tardía, esto probablemente como resultado de las complicaciones asociadas a LEG, como se discutirá más adelante. En cuanto a las TVC, usualmente se presentaron temprano en la evolución del LEG (mediana de 12 meses).

Actividad del LEG al momento del EVC

Como índice de actividad de LEG, se utilizó la escala MEX-SLEDAI medido al momento del evento vascular cerebral. Que es una versión modificada del SLEDAI (Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico) desarrollada en México en 1992 que facilita la estimación de la actividad cuando los anticuerpos anti DNAdc y complemento C3 no siempre están disponibles (ver apéndice 2).

En general, se considera que calificaciones menores de 2 representan enfermedad inactiva, aquellas con entre 2 y 5 se categorizan como probablemente activas y aquellas con más de 5 claramente activas. En nuestro estudio, el 81.4% de los pacientes se encontraban con un puntaje menor a 5 y solo 18.4% de las pacientes tenían actividad mayor a 5, de estos pacientes la mayoría se encuentran en el grupo del infarto cerebral.

Tabla 1. Características demográficas de los subtipos de EVC en la población.

	AIT n=9	IC n=75	HIC n=11	HSA n=14	TVC n=10	Total n=119	P
Edad, mediana (RIC)	50 (33-75)	40 (31-50)	42 (33-53)	41 (26-51)	32 (22-37)	40 (31-50)	0.059
Sexo (%)							
Mujeres	7 (77.7%)	67 (89.3%)	11 (100%)	13 (92.8%)	9 (90%)	107 (89.9%)	0.066
Hombres	2 (22.2%)	8 (10.6%)	0	1 (7.14%)	1 (10%)	12 (10.1%)	
ACR, mediana (RIC)	5 (4-5)	5 (4-7)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	0.378
Tiempo de LEG a EVC	96 (0-258)	24 (0-98)	48 (12-84)	71 (21-144)	12 (2-48)	48 (1-98)	0.339
MEX-SLEDAI al EVC							
0-1 (%)	0	4 (5.3%)	0	5 (35.7%)	1 (10%)	10 (8.4%)	
4-5 (%)	9 (100%)	58 (77.3%)	9 (81.8%)	5 (35.7%)	6 (60%)	87 (73%)	
6-8 (%)	0	13 (17.3%)	2 (18.1%)	4 (28.5%)	3 (30%)	22 (18.4%)	

AIT Ataque isquémico transitorio, IC Isquemia cardiaca, HIC Hemorragia intracraneana, HSA Hemorragia subaracnoidea, TVC Trombosis venosa cerebral, RIC Rango intercuartil, LEG Lupus eritematoso sistémico, EVC Enfermedad vascular cerebral.

Frecuencia de los factores de riesgo

Como se observa en la Tabla 2, se registraron factores de riesgo cardiovascular y otros datos relacionados con la enfermedad de base de estos pacientes. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular clásicos se buscó la presencia de sobrepeso u obesidad, tabaquismo, uso de alcohol, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, valvulopatía e insuficiencia cardiaca congestiva.

A pesar de la discrepancia entre la cantidad de casos por cada subtipo de EVC, estos factores parecen acumularse más en la población de pacientes con infarto cerebral. El factor de riesgo con mayor significancia estadística fue la hipertensión arterial sistémica, especialmente prevalente en los pacientes con hemorragia intracraneal. Otros factores de riesgo fueron similares a los de la población general, excepto por la diabetes mellitus que pareció no jugar un papel importante en este tipo de pacientes.

Tabla 2. Factores de riesgo en los subtipos de EVC en la población estudiada.

Factores de riesgo	AIT n=9	IC n=75	HIC n=11	HSA n=14	TVC n=10	Total n=119	<i>P</i>
IMC > 25	4 (44.4%)	44 (58.6%)	7 (63.6%)	9 (64.2%)	6 (60%)	70 (58%)	0.902
Tabaquismo	0	16 (21.3%)	0	2 (14.2%)	1(10%)	19 (16%)	0.22
Uso de alcohol	0	11 (14.6%)	0	0	2(20%)	13 (10%)	0.192
Diabetes mellitus	1 (11.1%)	7 (9.3%)	0	0	0	8 (6.7%)	0.461
Dislipidemia	1 (11.1%)	30 (40%)	3 (27.2%)	6 (42.8%)	3 (30%)	43 (36.1%)	0.399
HAS	4 (44.4%)	33 (44%)	7 (63.6%)	13 (92.8%)	4 (40%)	61 (51.2%)	0.006
Valvulopatía	0	4 (5.3%)	1 (9.0%)	0	1 (10%)	6 (5%)	0.713
ICC	0	3 (4%)	0	1 (7.14%)	0	4 (3.3%)	0.781

Otros datos recabados fueron los factores de riesgo relacionados a la enfermedad por sí misma. Entre ellos, la glomerulonefritis (no se definió el tipo histológico ni el grado para el presente trabajo) y la presencia de síndrome anti fosfolípido (SAF) fueron los estadísticamente significativos.

Tabla 3. Factores de riesgo intrínsecos al LEG en la población estudiada.

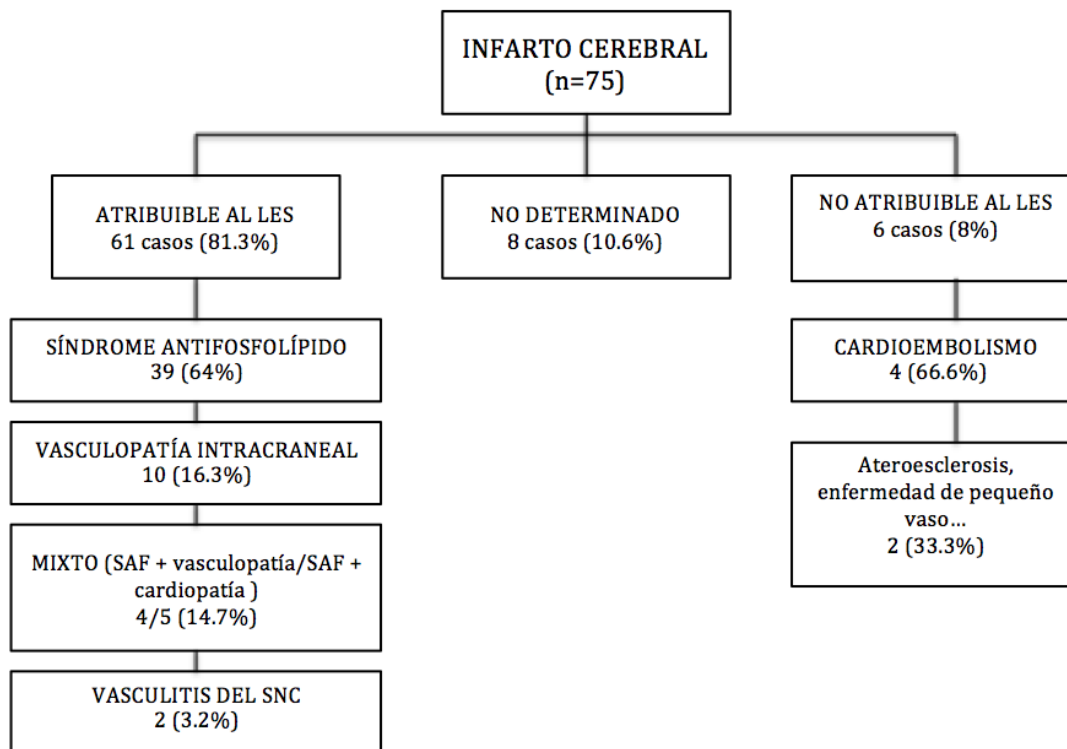
Intrínsecos al LEG	AIT n=9	IC n=75	HIC n=11	HSA n=14	TVC n=10	Total n=119	<i>P</i>
Glomerulonefritis	1(11.1%)	15 (20%)	2 (18.1%)	9 (64.2%)	2 (20%)	29 (24.3%)	0.007
SAF	3 (33.3%)	46 (61.3%)	1 (9%)	2 (14.2%)	10 (100%)	62 (52.1%)	0.003

Etiología del Infarto cerebral

En la figura 2 se muestran las causas atribuibles y no atribuibles al lupus en infarto cerebral. Se encontró al síndrome anti fosfolípido como el principal responsable en 64% de los pacientes como única causa y en 14.7% de los pacientes como causa agregada a vasculopatía o a cardiopatía. De estas causas mixtas, en las pacientes con cardiopatía dos pacientes tuvieron endocarditis de Libman Sacks y en tres pacientes miocarditis lúpica, en estas pacientes no se pudo descartar enfermedad cardioembólica pero todas tenían SAF. La vasculopatía intracraneal fue la segunda causa de infarto cerebral.

A pesar de que no contamos con tejido cerebral en estas pacientes la presencia de vasculopatía se definió por la enfermedad estenosante de los vasos sanguíneos con proliferación vascular en la angio-RM o en la angiografía que no revertía con la administración de esteroides, y que persistía en el tiempo en resonancias posteriores. En dos pacientes fue posible considerar a la vasculitis cerebral, en una de ellas, las alteraciones angiográficas se revirtieron con la administración de esteroides y en la segunda fue posible obtener tejido cerebral en examen patológico.

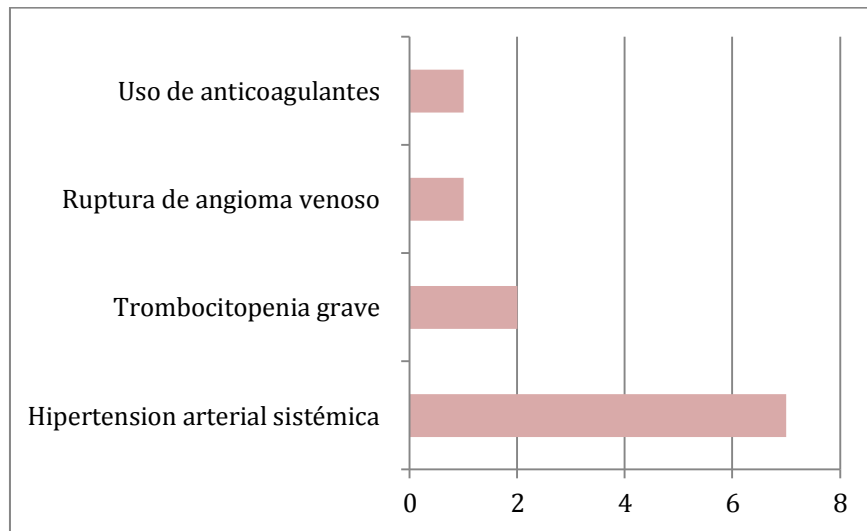
Figura 2. Factores de riesgo en los subtipos de EVC en la población estudiada.



Etiología de la hemorragia intracerebral

La etiología hipertensiva fue la más prevalente. Solamente dos casos de hemorragia intracerebral la etiología fue atribuible directamente al lupus, estos dos pacientes sangraron por trombocitopenia grave, una secundaria a púrpura trombocitopénica trombótica y otra por síndrome de Evans.

Figura 3. Causas de hemorragia intracerebral.



Etiología de la hemorragia subaracnoidea

De las 14 pacientes con HSA, 11 tuvieron etiología aneurismática. Una paciente tuvo hemorragia cortical que se conoce como una entidad benigna y recurrente, una paciente tuvo sobre anticoagulación (por SAF) y una paciente presentó HSA relacionada a trombocitopenia grave por púrpura trombocitopénica idiopática.

Etiología de la trombosis venosa cerebral

Se identificaron 10 pacientes con trombosis venosa cerebral, todas las pacientes tenían SAF y se encontró este como causa etiológica única en nuestra población estudiada, 50% de las pacientes ya habían tenido una trombosis sistémica previa. Por lo tanto, todos los casos se atribuyeron al lupus.

Análisis de las recurrencias cerebrovasculares

Durante el seguimiento promedio de 8.2 años se presentaron 9 recurrencias cerebrovasculares (7.5%). El 10.6% de los pacientes presentaron nueva isquemia cerebral durante el seguimiento, algunas pacientes presentaron varias recurrencias.

Todas las recurrencias fueron con el mismo tipo de EVC, excepto en el caso de la trombosis venosa cerebral que posteriormente tuvo HIC.

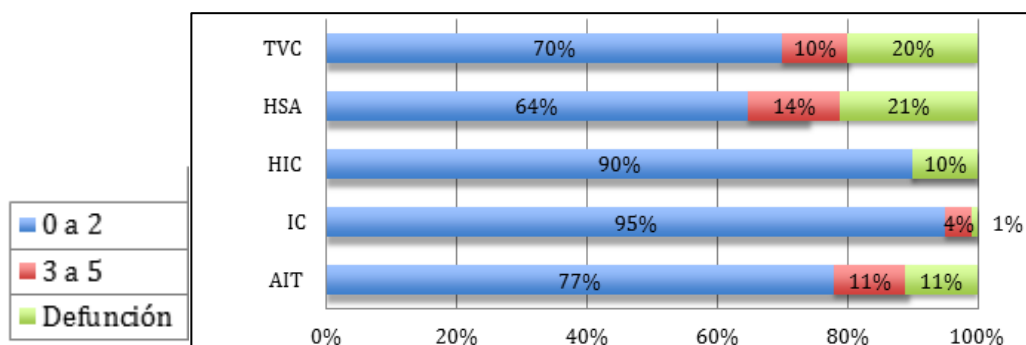
Tabla 4. Recurrencias en pacientes con enfermedad vascular cerebral.

Tipo de EVC (evento original)	Número de recurrencias	Tipo de recurrencia	Causa de la recurrencia
Infarto cerebral	1	Infarto cerebral	SAF Endocarditis de Libman Sacks
Infarto cerebral	3	Infarto cerebral	SAF + Vasculopatía intracraneal
Infarto cerebral	1	Infarto cerebral	SAF
Infarto cerebral	1	Infarto cerebral	Vasculopatía intracraneal
Infarto cerebral	1	Infarto cerebral	SAF
Infarto cerebral	1	Infarto cerebral	No atribuible a LEG (cardioembolismo)
Infarto cerebral	2	Infarto cerebral	Vasculopatía intracraneal
Infarto cerebral	1	Infarto cerebral	SAF
Trombosis venosa cerebral	1	Hemorragia intracerebral	Anticoagulación oral

Pronóstico y seguimiento

El seguimiento se extendió de 1 a 240 meses con una media de 94.6 meses (DE 64.62) equivalentes a 7.8 años. En el seguimiento (ver tabla 4). Se eliminaron los pacientes con AIT porque todos los pacientes tuvieron recuperación excelente y permanecieron asintomáticos en el seguimiento. En la tabla 4 se divide a los pacientes en Rankin 0-2 (pacientes independientes), 3-5 (discapacidad) y muerte por EVC. La tasa de defunción fue del 9.24%.

Figura 4. Evolución clínica a la última visita (Rankin).



Comparación entre pacientes con LEG y EVC y pacientes con LEG pero sin EVC

En la tabla 5 se muestran las características y diferencias epidemiológicas entre los grupos de pacientes con LEG y EVC y LEG sin EVC.

Tabla 5. Características epidemiológicas entre pacientes que padecen LEG con y sin EVC.

	EVC	SIN EVC
Mujeres %	90.2	95.1
Hombres %	9.8	4.9
Edad (años)	41	43
Total de criterios ACR	4 (30%)	4 (29.5%)
Sobrepeso %	23.8	15.6
Hx. trombosis %	11.5	16.4
DM %	6.6	8.2
Dislipidemia %	36.1	46.7
Uso de estatinas %	13.1	10.7
HAS %	50.8	35.2
Glomerulonefritis %	22.1	41.8
Uso de esteroides %	76.2	65.5
SAF %	54.9	16.4
Uso de ACO %	50.0	27

Ambos grupos presentaron una proporción de mujeres a hombres de 9:1 y fueron comparables en edad, diabetes, número de criterios de la ACR y esteroides. Las diferencias más grandes en cuanto a prevalencia de factores de riesgo ocurrieron para hipertensión, glomerulonefritis, y síndrome anti fosfolípido.

A continuación se muestran los únicos factores de riesgo para cada subtipo de EVC que tras su análisis con Xi cuadrada arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin EVC en pacientes con LEG

Figura 5. SAF en pacientes con IC y TIA.

		IC/TIA		Total
		No	Si	
SAF	No (%)	100 77.5	29 22.5	129
	Si (%)	19 25.7	55 74.3	
Total		119	84	203

Figura 6. Sobrepeso y obesidad en pacientes con IC y TIA.

		IC/TIA		Total
		No	Si	
IMC ≥25	No (%)	99 68.8	45 31.2	144
	Si (%)	20 33.9	39 66.1	
Total		119	84	203

Figura 7. SAF en pacientes con TVC.

		TVC		Total
		No	Si	
SAF	No (%)	100 84	2 20	102
	Si (%)	19 16	8 80	
Total		119	10	129

Figura 8. Sobrepeso y obesidad en pacientes con TVC.

		TVC		Total
		No	Si	
IMC ≥25	No (%)	99	5	104
	<i>83.2</i>	<i>50</i>		
	Si (%)	20	5	25
	<i>16.8</i>	<i>50</i>		
Total		119	10	129

Figura 9. SAF en pacientes con EVC isquémico (TVC/TIA/IV).

		TVC/TIA/EVCI		Total
		No	Si	
SAF	No (%)	100	31	131
	<i>84</i>	<i>33</i>		
	Si (%)	19	63	82
	<i>16</i>	<i>67</i>		
Total		119	94	213

Figura 10. Sobrepeso y obesidad en pacientes con EVC isquémico (TVC/TIA/IV).

		TVC/TIA/EVCI		Total
		No	Si	
IMC ≥25	No (%)	99	50	149
	<i>83.2</i>	<i>53.2</i>		
	Si (%)	20	44	64
	<i>16.8</i>	<i>46.8</i>		
Total		119	94	213

Figura 11. HAS en pacientes con HIC.

		HIC		Total
		No	Si	
HAS	No (%)	79 96.3	3 3.7	82
	Si (%)	40 33.6	8 72.7	
Total		119	11	130

Figura 12. HAS en pacientes con HSA.

		HSA		Total
		No	Si	
HAS	No (%)	79 66.4	1 7.1	80
	Si (%)	40 33.6	13 92.9	
Total		119	14	133

Figura 13. HAS en pacientes con EVC hemorrágico (HIC y HSA).

		HSA y HIC		Total
		No	Si	
HAS	No (%)	79 66.4	4 16	83
	Si (%)	40 33.6	21 84	
Total		119	25	144

DISCUSIÓN

Se analizaron 119 pacientes con LEG y EVC y 119 pacientes con LEG sin EVC, todos ellos atendidos en nuestro instituto desde 1993 al 2003, todos los pacientes cumplieron criterios de la ACR y ambos grupos presentaron una media de 4 criterios acumulados.

De lo que conocemos, este es el registro más grande y el que se ha realizado sobre los distintos tipos de EVC en una población con lupus y encontramos una prevalencia del 2.7% más baja que lo que han reportado algunos estudios en donde se ha encontrado una prevalencia hasta del 6.6%³³.

Para el cálculo del MEX-SLEDAI decidimos realizar esta escala sin considerar los puntos atribuidos al EVC en el grupo afectado pues dicho evento por sí mismo suma puntos a la escala y no refleja el estado previo al evento. Al compararlo con el grupo control, ambos grupos se encontraron con un puntaje de 4 al momento de su medición.

Con relación a los tipos y subtipos de EVC el infarto cerebral fue el más frecuentemente encontrado. La trombosis venosa cerebral fue más frecuente que en los registros de población sin lupus (8.4% vs 3%), igualmente fue más incidente la hemorragia subaracnoidea que la hemorragia intracerebral (11.7% vs 9.2%).

Tras el análisis de caso por caso, las causas de infarto cerebral atribuibles al lupus fueron más comunes que las no atribuibles, y de ellas el síndrome anti fosfolípido y la vasculopatía por lupus fueron las más prevalentes. En el presente trabajo se definió la presencia de vasculopatía cuando las imágenes compatibles por resonancia magnética y/o angiografía no se acompañaban de datos de aterosclerosis por ultrasonido de cuello ni por tomografía y estos cambios vasculares permanecían en el tiempo a pesar de la administración de esteroides.

De acuerdo a los datos encontrados, 81.33% de los infartos cerebrales fue posible atribuirlos a LEG de acuerdo a su etiología. Con lo anterior concluimos que el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad relacionada a infarto cerebral por múltiples mecanismos, de estos, el más importante es por mucho el síndrome anti fosfolípido, sin embargo, la vasculopatía también representa una etiología importante.

En cuanto a los eventos hemorrágicos sólo dos casos pudieron atribuirse a LEG en hemorragia intracerebral. A pesar de que el 92% de los casos se debieron a aneurismas rotos, su frecuencia fue más alta que la reportada para los pacientes con HSA sin LEG (11.7% vs 6% respectivamente) lo que pudiera indicar que la hemorragia subaracnoidea de causa aneurismática es más frecuente en las pacientes con lupus aunque esto debe investigarse más a fondo en un futuro. De los casos de TVC el 100% fueron atribuibles al LEG porque todos los pacientes tenían SAF.

En el seguimiento, la mayoría de los pacientes tuvieron un Rankin de entre 0 y 2 lo cual nos orienta a pensar que en general, no se trata de eventos que confieran un peor pronóstico a estas pacientes y la mayoría de ellos permanecen independientes posterior al evento vascular cerebral, sin embargo 5.8% de los pacientes tuvieron Rankin entre 3-5, es decir, con discapacidad e imposibilidad de realizar sus actividades de la vida diaria de forma independiente.

Se reportaron 8 defunciones durante el seguimiento, de ellas, siete fueron complicaciones directas del EVC las responsables de la defunción. La tasa de eventos fatales fue del 9.24% para todos los subtipos de EVC de los cuales, la hemorragia sub aracnoidea fue el subtipo de EVC con mayor mortalidad con el 21%. Las defunciones en el grupo de pacientes con TIA fueron ajenas al EVC (infarto al miocardio y tromboembolia pulmonar).

De todos los factores de riesgo que se compararon en pacientes con y sin EVC sólo se encontró al SAF y el sobre peso como significativos para IC y TVC tanto en su análisis grupal como individual. En cuanto a los subtipos hemorrágicos, sólo la HAS fue significativa en el análisis comparativo tanto en el análisis individual como agrupado.

CONCLUSIONES

Se presentó el primer estudio enfocado específicamente en determinar los factores de riesgo para EVC modificables e intrínsecos en las personas que padecen LEG. Padecer síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos y el sobre peso fueron los factores de riesgo más relevantes para padecer EVC en cualquiera de sus variantes isquémicas. Padecer hipertensión arterial sistémica es el factor de riesgo más relevante para padecer EVC en cualquiera de sus variantes hemorrágicas. La mayoría de los factores de riesgo para padecer EVC en los pacientes con LEG, son modificables.

REFERENCIAS

1. Kaposi MK: Neue Beitræge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph* 1872;4:36-78
2. Osler W: On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Trans Assoc Am Physicians* 1903; 18:599-624
3. Timlin H, et al. Transient ischemic attack and stroke in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2013;22:1251-1258
4. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 2005;118:1415.e1-1415.e7
5. Kaell AT, et al. The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus: Prospective clinical and computed tomographic classification of 82 events in 71 patients. *Arch neurol*, 1986;43: 273-276.
6. Hak AE, et al. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum* 61: 1396-1402, 2009.
7. Bessant, R. et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2004;43:924-929.
8. Rahman P, et al. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000;9:672-675
9. Davey R, et al. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2010;19:797-802.
10. El-Magadmi M, et al. Systemic Lupus Erythematosus: An Independent Risk Factor for Endothelial Dysfunction in Women. *Circulation*, 2004; 110:399-404.
11. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 1999;42(2): 338-346.
12. Mikdashi J, et al. Baseline Disease Activity, Hyperlipidemia, and Hypertension are Predictive Factors for Ischemic Stroke and Stroke Severity in Systemic Lupus Erythematosus. *Stroke*, 2007;38:281-285.
13. Chun-Chih Chiu, et al. Increased Risk of Ischemic Stroke in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-based Study. *Intern Med*, 2012; 51:17-21.
14. Johnson RT, Richardson EP: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: A clinical pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1968;47:337-369
15. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 1982;25(7): 862-866.
16. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*, 2014; 10:338-347.
17. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999; 42:599-608.

18. Hanly JG. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*, 2007; 56 : 265-273.
19. Hirohata S & Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*, 1990; 33:644-649.
20. Trysberg E, Caristen H, et al. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*, 2000;9:498-503.
21. Torné R, et al. Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Systematic review and report of three cases. *Clinical Neurol Neurosurg*, 2015; 128:17-24.
22. Mimori A, et al. Subarachnoid haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000; 9:521-526.
23. Asai A et al. Multiple saccular cerebral aneurysms associated with systemic lupus erythematosus. *Neurol Med Chir*, 1989:245-247.
24. Vidailhet M, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Stroke*, 1990; 21:1226-1231.
25. Bernatsky S, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2006; 15:835-839.
26. Valdés-Ferrer SI, et al. Cerebral Changes in SLE With or Without Antiphospholipid Syndrome. A Case-Control MRI Study. *J Neuroimaging*, 2008; 18:62-65.
27. Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*, 2010; 376:1498-1509.
28. Pengo V, et al. Antibody profiLEG for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*, 2005; 93:1147-1152.
29. Sanna G, et al. Central Nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology*, 2003; 42:200-213.
30. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J*, 1983; 287:1088-9.
31. Khanna S, et al. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2004; 43:1536-1540.
32. Arce-Salinas A, et al. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1992, 23:846-849.
33. Saadatnia M, et al. Prevalence and Prognosis of Cerebrovascular Accidents and its Subtypes Among Patients with System Lupus Erythematosus in Isfahan, Iran: A Hospital Clinic-based Study. *Int J Prev Med*, 2014; 5(1):123-126.

ANEXOS

Anexo 1

CRITERIOS DE LA AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY	
1982	1997
4 de los 11 siguientes	
Eritema malar <ul style="list-style-type: none"> Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares que respetan los surcos naso labiales 	Eritema malar <ul style="list-style-type: none"> Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares que respetan los surcos naso labiales
Eritema discoide <ul style="list-style-type: none"> Parches eritematosos elevados con escama queratósica adherente y taponamiento folicular, cicatriz atrófica puede ocurrir en lesiones antiguas. 	Eritema discoide <ul style="list-style-type: none"> Parches eritematosos elevados con escama queratósica adherente y taponamiento folicular, cicatriz atrófica puede ocurrir en lesiones antiguas.
Foto sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> Eritema en piel que resulta de una reacción a la luz por historia o por observación 	Foto sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> Eritema en piel que resulta de una reacción a la luz por historia o por observación
Úlceras orales o nasofaríngeas <ul style="list-style-type: none"> Generalmente no dolorosas observadas por un médico 	Úlceras orales o nasofaríngeas <ul style="list-style-type: none"> Generalmente no dolorosas observadas por un médico
Artritis <ul style="list-style-type: none"> No erosiva. Que involucra dos o más articulaciones periféricas caracterizado por dolor, inflamación o derrame. 	Artritis <ul style="list-style-type: none"> No erosiva. Que involucra dos o más articulaciones periféricas caracterizado por dolor, inflamación o derrame.
Serositis <ul style="list-style-type: none"> a. Pleuritis historia convincente de dolor pleurítico o soplo percibido por el médico o evidencia de derrame pleural ó b. Pericarditis: encontrada por ECG o por soplo o por evidencia de derrame pericárdico 	Serositis <ul style="list-style-type: none"> a. Pleuritis historia convincente de dolor pleurítico o soplo percibido por el médico o evidencia de derrame pleural ó b. Pericarditis: encontrada por ECG o por soplo o por evidencia de derrame pericárdico
Alteraciones renales <ul style="list-style-type: none"> a. Proteinuria persistente mayor a 0.5 g/d o mayor a +++ si no se realiza cuantificación b. Cilindros celulares pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos. 	Alteraciones renales <ul style="list-style-type: none"> a. Proteinuria persistente mayor a 0.5 g/d o mayor a +++ si no se realiza cuantificación b. Cilindros celulares pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

<p>Alteraciones neurológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crisis convulsivas o Psicosis en ausencia de medicamentos nocivos o de alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis o alteraciones electrolíticas) . 	<p>Alteraciones neurológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crisis convulsivas o Psicosis en ausencia de medicamentos nocivos o de alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis o alteraciones electrolíticas)
<p>Alteraciones hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Anemia hemolítica /con reticulocitosis ó b. Leucopenia menor a 4000/mm³ total en dos o más ocasiones ó c. Linfopenia menor a 1500/mm³ en dos o más ocasiones ó d. Trombocitopenia menor a 100000/mm³ en ausencia de medicamentos causantes de trombocitopenia 	<p>Alteraciones hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Anemia hemolítica /con reticulocitosis ó b. Leucopenia menor a 4000/mm³ total en dos o más ocasiones ó c. Linfopenia menor a 1500/mm³ en dos o más ocasiones ó d. Trombocitopenia menor a 100000/mm³ en ausencia de medicamentos causantes de trombocitopenia
<p>Alteraciones inmunológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Células LE positivas en la preparación ó b) Anti-DNA: anticuerpo en contra de DNA nativo en título normal ó c) Anti-SM: La presencia de anticuerpo contra el antígeno SM nuclear. ó d) Test serológico falso positivo para sífilis por lo menos por 6 meses y confirmado por inmunización de T. pallidum o FTA-ABS 	<p>Alteraciones inmunológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Anti-DNA: anticuerpo en contra del DNA nativo en título normal. ó b) Anti-SM: Presencia de anticuerpo en contra del antígeno nuclear SM ó c) Hallazgo de anticuerpos anti fosfolípido en: <ul style="list-style-type: none"> 1. Nivel anormal de IgG o IgM de anticuerpos anticardiolipina 2. Test positivo para anticoagulante lúpico por método estándar ó d) Falso positivo por al menos 6 meses confirmado para T pallidum o el FTA-ABS
<p>Anticuerpos antinucleares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en punto en ausencia de fármacos que se asocien a síndrome de “lupus inducido por medicamentos” 	<p>Anticuerpos antinucleares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en punto en ausencia de fármacos que se asocien a síndrome de “lupus inducido por medicamentos”

Anexo 2

Mex- SLEDAI: Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (México)		
Grado	Signo	Definición
8	Enfermedad Neurológica	<p>Psicosis: alteración de la función en la actividad normal percepción alterada de la realidad. Incluye la presencia de alucinaciones, incoherencia, disociación, personamiento ilógico, bizarro, desorganizado o catatónico. Excluye uremia.</p> <p>EVC: Síndrome nuevo. Excluye aterosclerosis.</p> <p>Crisis convulsiva: Reciente inicio. Excluye causas metabólicas, infecciosas o fármacos.</p> <p>Sx orgánico cerebral: Alteración en las funciones mentales con alteración en la orientación, la memoria u otras funciones intelectuales con inicio rápido, hallazgos clínicos fluctuantes: Como los siguientes a) nublamiento de consciencia con disminución en la atención, más por lo menos 2 de: b) distorsión perceptual; habla incoherente; insomnio o somnolencia diurna. Excluir: causas metabólicas, tóxicas o infecciosas.</p> <p>Mononeuritis: Inicio reciente de déficit sensitivo o motor en uno o más nervios craneales o periféricos.</p> <p>Mielitis: Inicio reciente de paraplejía y/o disfunción vesical/intestinal. Excluir otras causas.</p>
6	Desorden renal	Cilindros hemáticos, granular, o eritrocitos. Hematuria >5 leucos por campo. Proteinuria Nuevo inicio > 0.5 g/L en espécimen al azar Incremento en la creatinina (> 5 mg/dl)
4	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos blandos, dedos, infarto periungueal, hemorragias en llamas. Biopsia o angiografía compatible.
3	Hemólisis	< 12 G/dl y reticulocitos corregidos >3%
	Trombocitopenia	< 100 000/mm ³ No se debe a otras causas
3	Miositis	Debilidad muscular proximal y dolor. Asociados con CPK elevada.
2	Artritis	Más de 2 articulaciones con derrame o inflamación.
2	Desorden musculocutáneo	Rash malar. Eritema malar de nuevo inicio o recurrencia Úlceras mucosas: Nuevo inicio de recurrencia de ulceraciones orales o nasofaríngeas. Alopecia: Caída fácil difusa o en parches.
2	Serositis	Pleuresia Historia convincente de dolor pleurítico o frote o derrame pleural en el examen físico. Pericarditis Historia convincente de dolor pericárdico o frote audible. Peritonitis Dolor abdominal difuso con rebote (excluir enfermedad intra-abdominal)

1	Fiebre	> 38 C después de excluir infección
1	Fatiga	Fatiga no explicada
	Leucopenia	< 4000/mm ³ que no se deba a fármacos.
	Linfopenia	< 1200/mm ³ que no se deba a fármacos

Anexo 3

ESCALA MODIFICADA DE RANKIN
0= Recuperación completa
1= Síntomas leves
2= Discapacidad leve con independencia en actividades de la vida diaria
3= Discapacidad moderada
4= Discapacidad moderada-grave
5= Discapacidad grave (incluyendo estado vegetativo persistente)
6= Defunción