



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HEMORRAGIA
SUBARACNOIDEA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES: SERIE DE CASOS EN
UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. HUMBERTO ADRIÁN GARCÍA RODRÍGUEZ

TUTORES DE TESIS

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

Ciudad de México, México

Marzo 2017





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.

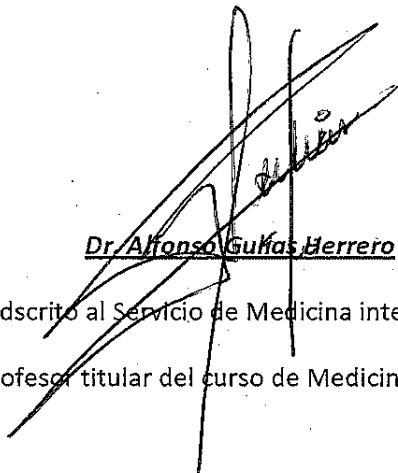


Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guías Herrero

Profesor Adscrito al Servicio de Medicina interna del INCMNSZ

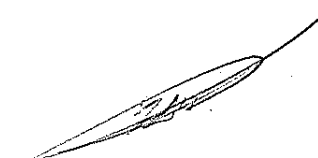
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

Jefe del Servicio del Neurología y Psiquiatría del INCMNSZ

Tutor de tesis



Dr. Yemil Atisha Fraquoso

Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ

Tutor de tesis



Dr. Humberto Adrián García Rodríguez

Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

Índice

Resumen.....	4
Antecedentes.....	6
Definición del problema	8
Justificación	8
Objetivos	9
Materiales y métodos.....	10
Resultados.....	14
Conclusiones	29
Bibliografía	33

Resumen

Introducción

El riesgo de hemorragia subaracnoidea (HSA) parece ser mayor en pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, no se conocen los factores de riesgo asociados, ni el curso clínico de la HSA en estos pacientes.

Objetivo

Describir la frecuencia y características clínicas de la HSA en distintas enfermedades autoinmunes.

Métodos

Búsqueda retrospectiva de casos de HSA en pacientes con diagnóstico previo de alguna enfermedad autoinmune en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante el periodo de 1998-2015. Se recabaron características clínicas, demográficas, curso clínico y pronóstico.

Resultados

Encontramos 17 casos de HSA en 4764 pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) (0.3%), 5 en 5401 (0.09%) con artritis reumatoide (AR), 5 en 5966 (0.08%) con Hipotiroidismo, 2 en 788 (0.25%) con cirrosis biliar primaria (CBP), 1 en 265 (0.37%) con síndrome de Sjogren primario (SS), 1 en 665 (0.15%) con trombocitopenia inmune primaria TIP). Los diagnósticos de CBP/SS coexistieron en dos casos de HSA.

El promedio de edad en LEG fue 37.2 ± 14.7 años, la edad del caso en TIP fue de 30.5 años. Los factores de riesgo con más frecuencia observados fueron hipertensión arterial sistémica y tabaquismo. En LEG, también fue frecuente el antecedente de enfermedad renal crónica (64.7%). En pacientes con LEG se observó positividad para anticuerpos anti cardiolipina y anti B2 glicoproteína en 69% y 73% respectivamente. No encontramos mayor frecuencia de positividad a la conocida en el resto de los anticuerpos estudiados.

Tres casos fueron asociados a trombocitopenia y coagulopatía (dos en LEG, uno en TIP). La mayoría de los pacientes presentaron actividad de la enfermedad de base durante el evento (LEG 66.7%, AR 100%). Observamos alta frecuencia de aneurismas múltiples (tres casos de LEG, dos en AR, uno en hipotiroidismo) y de hemorragia angioneurótica (cuatro casos en LEG, uno en AR, uno en SS/CBP). La mortalidad en LEG (17.6%) no difirió mucho de aquella de la población general. En AR e hipotiroidismo (40% para ambas) la mortalidad fue mayor a la de la población general.

Conclusiones

El riesgo de HSA está incrementado en algunas enfermedades autoinmunes, principalmente en LEG, donde además la edad de presentación fue menor a la observada habitualmente en población general. Coexisten factores de riesgo

inherentes a las enfermedades autoinmunes con factores de riesgo conocidos para HSA en estos pacientes. La presentación y el curso clínico de la HSA en enfermedades autoinmunes difieren de aquellos de la población general.

Antecedentes

Se define como hemorragia subaracnoidea a la extravasación de sangre en los espacios llenos de líquido cefalorraquídeo que cubren al sistema nervioso central (1). Aunque esta entidad comprende únicamente 5% de todos los eventos vasculares cerebrales, dada la alta morbimortalidad asociada y debido a su ocurrencia con relativa frecuencia en personas jóvenes, representa un problema de salud, considerando la pérdida de años productivos de vida, con una magnitud semejante al infarto y la hemorragia cerebral (2).

La incidencia de esta patología se ha mantenido estable a lo largo de 30 años, y, aunque con variación en algunas poblaciones, en general se aproxima a 5.6/100,000 personas/año (3). En cuanto a la etiología 80% de los casos son debidos a rotura espontanea de aneurismas de la circulación cerebral, mientras en el 20% restante la hemorragia se presenta sin evidencia de aneurisma, frecuentemente se localiza en la región perimesencefálica, y tiene un curso distintivamente benigno (1). La mortalidad se aproxima a 50%, y un tercio de los pacientes permanecen dependientes (3). Los factores de riesgo conocidos son historia familiar de HSA, algunas condiciones hereditarias, hipertensión arterial sistémica (HAS), tabaquismo y alcoholismo (3).

Con base en reportes de caso y series de pacientes, desde tiempo atrás se ha sospechado de una asociación entre HSA y LEG (4)(5)(6)(7). Esta hipótesis recientemente fue confirmada. En un estudio de gran escala realizado en Taiwán se reportó un riesgo relativo de HSA en LEG de 4.84, y una incidencia considerablemente mayor en comparación con la observada en la población general (8). Así mismo, en un estudio de características similares realizado en Inglaterra, se repitieron estos hallazgos y también se observó, que el aumento de riesgo de HSA que se presenta en LEG, aunque en menor medida, también se presenta en otras enfermedades autoinmunes (EA) (9). Por otro lado, y en contraposición con estos datos, el mayor riesgo de HSA en LEG no se corroboró en un estudio realizado en Estados Unidos (10).

A pesar de los resultados del estudio norteamericano, es voluminosa la literatura que soporta la evidencia de una asociación entre LEG y HSA; no así del resto de las EA, con respecto a las cuales sólo existen publicados escasos reportes de caso (11)(12)(13)(14)(15)(16)(17).

Además del mayor riesgo de HSA que se ha advertido en LEG, se ha visto que la presentación y curso clínico de estos eventos en estos pacientes parece diferir a la presentación y curso clínico de estos eventos en población general. En una revisión sistematizada, se reconocieron tres patrones vasculares distintivos: hemorragia con múltiples aneurismas saculares, hemorragia no aneurismática no perimesencefálica con curso tórpido, y hemorragia por rotura de aneurismas fusiformes de localización atípica (7). Así mismo en LEG, de igual forma difiriendo de lo reportado en población general, se ha observado presentación a edades más tempranas y peores desenlaces (6)(7)(8).

Los datos anteriormente mencionados sugieren que en las EA, consecuencia de factores comunes a todas ellas, existe mayor riesgo de HSA. Ejemplo de estos factores son: uso de esteroides, uso de otros agentes inmunosupresores, aterosclerosis temprana, enfermedad renal crónica (ERC), trombocitopenia, estado inflamatorio crónico; entre otros. También se ha conjeturado, que la mayor incidencia es consecuencia de factores inherentes a cada enfermedad, por ejemplo, vasculitis. Sin embargo este hallazgo ha sido inconsistente en los estudios patológicos de pacientes con LEG (18)(19)(20).

Definición del problema

Existe evidencia que sugiere mayor riesgo de HSA en EA, sin embargo los datos no son concluyentes y, de corroborarse este hallazgo, se conoce poco acerca de los determinantes de este riesgo; así como de las características clínicas, radiológicas y de pronóstico de la HSA en estas enfermedades.

Justificación

Aportar datos que ayuden a definir la frecuencia, factores de riesgo y curso clínico de la HSA en estas enfermedades puede sugerir medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento pertinentes, así como trazar el camino para futuros trabajos de investigación.

Siendo el INNCMSZ un centro de referencia para diversas patologías de origen autoinmunitario, se cuenta con las condiciones para evaluar la relación de estos padecimientos con la HSA.

Objetivos

Objetivo primario

Identificar y describir características demográficas, clínicas, radiológicas y de pronóstico de los casos de HSA en pacientes con EA del INNCSZ.

Objetivo secundario

Determinar la frecuencia de HSA en distintas enfermedades autoinmunes del INNCSZ.

Materiales y métodos

Utilizando las bases de datos institucionales, se buscaron casos (en un periodo comprendido entre los años 1999 a 2015) de HSA en distintas EA (LEG, AR, SS, Hipotiroidismo, CBP, TIP, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerodermia, síndrome anti fosfolípido, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis, vasculitis, adrenalitis autoinmune, espondilitis anquilosante, glomerulopatías, psoriasis, anemia hemolítica y esclerosis múltiple) atendidas con frecuencia en nuestro hospital.

De los casos identificados se revisaron los expedientes clínicos y se extrajeron de los mismos las variables relevantes con respecto a frecuencia, demografía, curso clínico, características radiológicas, tratamiento empleado y pronóstico.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- ***Criterios de inclusión***

- Pacientes con diagnóstico de HSA durante su seguimiento en esta Institución y con diagnóstico previo o al momento del evento de enfermedad autoinmune.

- ***Criterios de exclusión***

- Pacientes que no cumplan criterios diagnósticos para HSA o enfermedad autoinmune en cuestión.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Se utilizaron las siguientes definiciones operacionales:

- ***HSA***

- Cuadro clínico compatible e imagen por tomografía axial computarizada que demuestre sangre en cisura de Silvio, entre lóbulos frontales, cisternas basales o ventrículos y/o líquido cefalorraquideo con >32,000 eritrocitos en ausencia de evidencia de HSA secundaria y/o traumática.

- ***EA***

- *LEG*: pacientes con diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios de la ACR de 1997.
- *AR*: pacientes con diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de la ACR de 1987
- *SS*: Pacientes con diagnóstico de SS de acuerdo al consenso americano-europeo

- *Enfermedad tiroidea autoinmune:*
 - Graves: hipertiroidismo primario o hipertiroidismo subclínico (TSH suprimida y T3, T4 normales o altas) + oftalmopatía y/o mixedema pretibial y/o anti TRab y/o captación difusa en gammagrama y/o US con hipervascularidad y sin nódulos.
 - Hashimoto: hipotiroidismo primario o subclínico (TSH elevada+ T4 normal o baja) + ausencia de antecedente de cirugía o radiación.
 - *CBP:* hiperfosfatasa + anticuerpos antimitocondriales y/o biopsia compatible + imagen con ausencia de obstrucción biliar intra o extra hepática
 - *TIP:* cuenta plaquetaria menor a 100,000 cel/dl en ausencia de causa secundaria clara.
- **Variables generales**
 - *Historia familiar de HSA:* historia familiar de HSA recabada en historia clínica del expediente y referida como tal por informante.
 - *HAS:* definida de acuerdo a las guías de la JNC 8 y/o historia de tratamiento con antihipertensivos.
 - *Diabetes mellitus:* definida de acuerdo a las actuales guías de la ADA y/o historia de tratamiento con hipoglucemiantes o insulina.
 - *Dislipidemia:* de acuerdo a ATP3 y/o historia de tratamiento con hipolipemiantes.
 - *Tabaquismo:* historia de consumo de dos o más cigarros al día por dos días por semana al menos por doce meses.
 - *Alcoholismo:* historia de consumo de dos o más bebidas alcohólicas al día en promedio.
 - *Actividad en los 6 meses previos:* actividad de la enfermedad de base que requirió cambio en el tratamiento a criterio del reumatólogo tratante.
 - *Historia de enfermedad coronaria:*

- Angina estable: cuadro clínico + estudio de estrés compatible con isquemia miocárdica (ECOTT, RMN, SPECT, prueba de esfuerzo) y/o angiografía compatible.
- Angina inestable: evento de hospitalización + cuadro clínico compatible (dolor isquémico, o equivalentes anginosos) + cambios en el segmento ST-T y/o estudio de estrés compatible y/o angiografía con lesión nueva de más del 70% o más del 50% si se trata de la arteria descendente anterior y/o necesidad de procedimiento de revascularización coronaria.
- Infarto agudo al miocardio: de acuerdo a la definición universal de infarto agudo al miocardio.
- *Historia de evento vascular cerebral isquémico*: historia de defecto neurológico focal agudo secundario a infarto (demostrado en estudio de imagen).
- *Historia de enfermedad arterial periférica*: cuadro clínico compatible +índice braquial tobillo <.9.
- *ERC*: De acuerdo a guías KDIGO.
- *Tratamiento*: Uso de medicamento en cuestión durante los 6 meses previos al evento.
- *Bolos de metilprednisolona*: haber recibido 500mg de metilprednisolona en bolo, al menos un bolo en los 3 meses previos al evento.
- *Prednisona dosis altas*: 7.5 mg o más durante los 3 meses previos al evento.
- *Prednisona dosis estándar*: menos de 7.5mg durante los 3 meses previos al evento.
- *Vasoespasma*: deterioro del estado de alerta y/o déficit focal + datos compatibles en angiografía o US doppler.
- *Anticuerpos positivos*: niveles superiores al punto de corte estándar documentados en cualquier momento previo al evento.
- *Aneurisma*: documentado en ANGIOTAC, ANGIORM o angiografía y dictado como tal por radiólogo que interpreta el estudio.

- **Variables relacionadas a LEG**
 - *Síndrome antifosfolípido*: De acuerdo a los criterios de Sapporo.
 - *SLICC*: Hasta el momento de la hospitalización.
 - *SLEDAI*: En el momento de la hospitalización.

- **Variables relacionadas a AR**
 - *DAS 28*: al momento del evento o en la última consulta previa evento.
 - *Clase funcional*: Hasta el momento del evento
 - *Nódulo reumatoide*: clasificado como tal por reumatólogo tratante.

- **Variables relacionadas a SS**
 - *SSDAI*: Hasta el momento del evento.
 - *SSDDI*: En el momento del evento.

- **Variables relacionadas a CBP**
 - *Cirrosis descompensada*: Imagen y/o biopsia compatible con daño hepático crónico + Ascitis documentada por un médico en expediente clínico que haya requerido tratamiento crónico (>3 meses) con diurético y/o panendoscopia con varices esofágicas y/o encefalopatía documentada por médico en expediente que haya requerido tratamiento crónico (> 3 meses) con lactulosa, rifaximina o enemas.
 - *MELD*: al momento del evento.
 - *Child*: al momento del evento.

- **Variables relacionadas a TIP**
 - *Recaída*: caída en niveles de plaquetas por debajo de 30,000 y/o cambio en el tratamiento.
 - *Dependencia de esteroide*: necesidad de tratamiento continuado para mantener niveles plaquetas por arriba de 30,000.

Resultados

LEG

Prevalencia: 17/4764 (0.35%)

Sexo	n 17	%
Femenino	16	94.1
Masculino	1	5.9

Edad	n 17	%
Media (años)	37.2 ±14.7	
Rango	14-69 años	
<50 años	15	88

Evolución	n 17	%
Media (años)	6.5 ±5.4	
<1 año	4	23.5
1-5 años	3	17.6
5-10 años	6	35.3
>10 años	4	23.5

SLICC	n 15	%
Media	1.6 ± 1.4	

Comorbilidades autoinmunes	n 17	%
SAF	4	23.5
SS	2	11.7
Hepatitis autoinmune	1	5.8

Factores de riesgo conocidos para HSA	n 17	%
HAS	8	47.1
Historia familiar de HSA	0	0
Alcoholismo	2	11.8
Tabaquismo	5	29.4
Enfermedades que aumentan riesgo de HSA	0	0
Diabetes	1	5.9
Dislipidemia	6	35
Enfermedad coronaria	0	0
EVC	1	5.9
Enfermedad arterial periférica	0	0
Enfermedad renal crónica	11	64.7

Medicamentos	n	%
Bolos de metilprednisolona	1(17)	5.9
Dosis altas de prednisona	3(15)	20
Prednisona	9(15)	60
Micofenolato de mofetilo	3(16)	18.8
Azatioprina	4(16)	25
Rituximab	0(16)	0
Ciclofosfamida	1(16)	6.3
Ciclosporina	0(16)	0
Antipalúdicos	6(16)	37.5

Anticuerpos	N	%
Anti-nucleares	13(14)	92.9
DNA _{dc}	13(15)	86.7
Anti-sm	4(8)	50
Anti-beta 2 glicorproteina IgG	8(13)	61.5
Anti-beta 2 glicoproteina IgM	9(13)	69.2
Anticoagulante lúpico	2(12)	16.7
Anti-cardiolipinas (antifosfolípidos) IgG	10(15)	66.7
Anti-cardiolipinas (antifosfolípidos) IgM	11(15)	73.3
Anti-p ribosomales	1(1)	100

Linfocitos	n 15	%
Media	1361 ±1507	
Linfopenia (<1500)	11	73

Complemento	n 11	%
Media C3	66.8 ± 34.6	
Hipocomplementemia C3 (<83)	9	81
Media C4	12.1 ± 8.34	
Hipocomplementemia C4 (<16)	7	63

Plaquetas	n 15	%
Media	205,133 ± 102,693	
>150,000	12	80
150,000-30,000	2	13.3
<30,000	1	6.7

Hemoglobina	n 15
Media	10.6 ± 1.9

Leucocitos	n 15
Media	7826 ± 3447

INR	n 12	%
Media	1.3 ± 0.87	
>2	2	16.7

Marcadores de inflamación	n 4
PCR media	3.7 ± 6.1
VSG media	75.25 ± 41.77

Actividad durante o en los 6 meses previos al evento	n 13	%
	5	38.5

SLEDAI	n 15	%
Media	13.7 ± 7.3	
0-8	5	33.3
9-12	1	6.7
13-16	5	33.3
17-30	4	26.7

	Aneurisma	Tratamiento
1	ACMI, ACMD	Clipaje de Aneurisma ACMI, ACMD
2	/	/
3	ACoPI ACoPD	Clipaje de aneurisma ACPD
4	Sin aneurisma	Tratamiento conservador
5	Sin aneurismas	Tratamiento conservador
6	ACMD	Clipaje aneurisma ACMD
7	Sin aneurismas	Tratamiento conservador
8	ACMI ACAI	Clipaje de aneurisma ACMI/ ACAI
9	Arteria carótida derecha	Clipaje de aneurisma arteria carótida derecha
10	Aneurisma fusiforme en arteria basilar	Tratamiento endovascular
11	ACAD	Tratamiento endovascular
12	Muerte	Muerte
13	Muerte	Muerte
14	ACMI	Tratamiento endovascular
15	Se atribuyó a trombocitopenia	Tratamiento conservador
16	Sin aneurismas	Tratamiento conservador
17	/	/

Características angiográficas	n 12	%
Aneurisma único	5	41.6
Aneurismas múltiples	3	25
HSA no Aneurismática	4	33.3
Aneurismas fusiformes	1	8.3
Aneurismas en circulación posterior	1	8.3

Hunt Hess	n 11	%
I	2	18.2
II	3	27.3
III	4	36.4
IV	1	9.1
V	1	9.1

Fisher	n 11	%
1	0	0
2	5	45.5
3	4	36.4
4	2	18.2

Vasoespasmó	n 15	%
	3	20

Rankin	n 12	%
1	11	91.6
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	1	8.4

Mortalidad	n 17	%
	3	17.6

AR

Prevalencia 5/5401 (.09%)

Sexo	n 5	%
Femenino	5	100

Edad	n 5	%
Media (años)	64 ±11.8	
Rango	49-81	
<50 años	1	20

Evolución	n 5	%
Media	8.6 años ±4.4 años	
<1 año	0	0
1-5 años	3	60
5-10 años	1	20
>10 años	1	20

Clase funcional	n 5	%
I	0	0
II	3	60
III	2	40
IV	0	0

Cirugía de reemplazo articular	n 5	%
	0	0

Comorbilidades autoinmunes	n 5	%
SAF	0	0
SS	1	20

Factores de riesgo conocidos para HSA	n 5	%
HAS	3	60
Historia familiar de HSA	0	0
Alcoholismo	0	0
Tabaquismo	1	20
Enfermedades que aumentan riesgo de HSA	0	0
Diabetes	2	40
Dislipidemia	0	0
Enfermedad coronaria	0	0
EVC	0	0
Enfermedad arterial periférica	0	0
Enfermedad renal crónica	0	0

Medicamentos	n 5	%
Dosis altas de prednisona	0	0
Prednisona	1	20
Antipalúdicos	2	40
Azulfidina	1	20
Leflunomida	2	40
Metotrexate	2	40
AINE	1	20

Anticuerpos	n	%
Anti-CCP	0 (2)	0
Factor reumatoide	4 (4)	100
SSA	1 (3)	33.3
SSB	1 (3)	33.3
Anti-nucleares	1 (2)	50

Plaquetas	n 5	%
Media	224,800 ±90,825	
>150,000	4	80
150,000-30,000	1	20
<30,000	0	0

INR	n 4	%
Media	1.02 ±0.12	
>2	0	0

Hemoglobina	n 5
Media	12.4 ±2.9 (5)

Leucocitos	n 5
Media	12,058 ±8495 (5)

Actividad en los 6 meses previos o durante el evento	n 5	%
	2	40

DAS 28	n 4	%
<2.6	0	0
2.6-3.2	2	50
3.3-5.1	0	0
>5.1	2	50

Nódulos reumatoides	n 5	%
	1	20

Actividad / clase funcional	Evolución	Fisher	H H	Aneurisma	Tratamiento	Vasoespasm	Desenlace	Rankin
DAS28-2.65 Clase 1	14.9 años	4	3	No aneurisma	Conservador	No	Sobrevivió	2
DAS28-6.2 Clase 3	7.5 años	4	5	AcoP izq. AcoA	Clipaje de ambos aneurismas	No	Sobrevivió	5
DAS28-6.9 Clase 1	9 años	1	3	AcoA	Muerte antes de cirugía	Si	Muerte	6
DAS28-2.6 Clase 1	2.3 años	3	2	AcoA Rama oftálmica de CI	Clipaje AcoA y rama oftálmica de CI	No	Sobrevivió	1
DAS28-... Clase 3	9.1 años	4	5	Muerte a su ingreso	Muerte a su ingreso	Muerte a su ingreso	Muerte	6

Características angiográficas	n 4	%
Aneurisma único	1	25
Aneurismas múltiples	2	50
HSA no Aneurismática	1	25
Aneurismas fusiformes	0	0
Aneurismas en circulación posterior	0	0

Hunt Hess	n 5	%
I	0	0
II	1	20
III	2	40
IV	0	0
V	2	40

Fisher	n 5	%
1	0	0
2	0	0
3	1	20
4	4	80

Vasoespasmó	n 5	%
	1	20

Rankin	n 3	%
1	1	33.3
2	1	33.3
3	0	0
4	0	0
5	1	33.3

Mortalidad	n 5	%
	2	40

CBP/SS

Prevalencia CBP: 2/788 (.25%)

Prevalencia SS: 1/223 (.44%)

Paciente	Sexo	Edad	Evolución SS	Evolución CBP	SDDI	Cirrosis descompensada	Comorbilidades Autoinmunes
1	Mujer	44 años	2.56 años	2.9	2	No	GMN paucinmune
2	Mujer	55 años	2.08 años	2.3	No calculable	No	Hipotiroidismo autoinmune

Paciente	Hx familiar de HSA	Enf. Asociadas a HSA	Tabaquismo	Alcoholismo	Dislipidemia	DM	HAS	ERC	Enf coronaria / EVC
1	No	No	Si	No	No	No	No	No	No
2	No	No	Si	No	No	No	No	No	No

Paciente	Medicamentos	Anticuerpos	Hb	Leu	Plq	INR	Actividad en los 6 meses previos	SSDAI
1	Esteroides AUCDC	Anti RO/SSA Ana's Anti centromero Anti scl 70 Anti mitocondriales	13.6	10,000	301,000	1	Perdió seguimiento antes de ese internamiento	1
2	Esteroides	Anti RO/SSA Anti LA/SSB FR RNP/Sm Anti sm Anti B2 glicoproteína IgG, IgM	14.9	10,300	179,000	0.99	No	0

Paciente	Aneurisma	Tratamiento	HH	Fisher	Vasoespasmo	Rankin	Desenlace
1	Sin lesiones	Conservador	2	3	No	1	Sobrevivió
2	Arteria corioidea derecha	Endovascular	/	2	No	1	Sobrevivió

TIP

1/665 (0.15%)

Paciente	Sexo	Edad	Evolución	Comorbilidades Autoinmunes
1	Mujer	30.5 años	24 días	No

Paciente	Hx familiar de HSA	Enf. Asociadas a HSA	Tabaquismo	Alcoholismo	Dislipidemia	DM	HAS	ERC	Enf coronaria / EVC
1	No	No	Si	Si	No	No	No	No	No

Paciente	Medicamentos	Anticuerpos positivos	Hb	Leu	Plq	INR	Actividad en los 6 meses previos
1	Esteroides Danazol Vincristina Ig Anti D Esplenectomía	NA	13.9	7,400	12,000	1	Na

Paciente	Aneurisma	Tratamiento	HH	Fisher	Vasoespasmos	Rankin	Desenlace
1	Sin estudio	Conservador	/	/	No	1	Sobrevivió

Hipotiroidismo

Prevalencia: 5/5966 (.08%)

Sexo	n 5	%
Femenino	5	100

Edad	n 5	%
Media	57 años \pm 20.01	
Rango	26.9-79.3	
<50 años	1	20

Evolución	n 5	%
Media	6.4 años \pm 6.4 años	
<1 año	0	
1-5 años	3	60
5-10 años	0	
>10 años	2	40

ETA	n 5	%
Graves	2	40
Hashimoto	3	60

Comorbilidades autoinmunes	n (5)	%
SS/CBP	1	20

Factores de riesgo conocidos para HSA	n 5	%
HAS	3	60
Historia familiar de HSA	0	0
Alcoholismo	0	0
Tabaquismo	1	20
Enfermedades que aumentan riesgo de HSA	0	0
Diabetes	1	20
Dislipidemia	1	20
Enfermedad coronaria	0	0
EVC	1	20
Enfermedad arterial periférica	0	0
Enfermedad renal crónica	0	0

Anticuerpos	n 3	%
Anti tg	0	0
Anti PO	3	100

ETA	Evolución	Fisher	H H	Aneurisma	Tratamiento	Vasoespasmó	Desenlace	Rankin
Graves	12.3	4	2	AcoA	Clipaje	Si	Muerte	6
Hashimoto	3.3	4	2	AcoP	Tratamiento endovascular	No	Sobrevivió	1
Hashimoto	1.08	2		ACMD Arteria coroidea	Tratamiento endovascular	No	Sobrevivió	1
Hashimoto	1.03		3	No se realizó estudio	Conservador	No	Sobrevivió	5
Graves	14.3	4	3	AcoA ACMD ACMI	Clipaje de ACoA ACMD	No	Muerte	6

Características angiográficas	n 4	%
Aneurisma único	3	75
Aneurismas múltiples	1	25
HSA no Aneurismática	0	0
Aneurismas fusiformes	0	0
Aneurismas en circulación posterior	0	0

Hunt Hess	n 4	%
I	0	0
II	2	50
III	2	50
IV	0	0
V	0	0

Fisher	n 4	%
1	0	0
2	1	25
3	0	0
4	3	75

Vasoespasmo	n 5	%
	1	20

Rankin	n 3	%
1	66.6	2
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	33.3	1

Mortalidad	n 5	%
	2	40

Conclusiones

En el presente trabajo describimos la frecuencia, características demográficas, clínicas, radiológicas y de pronóstico de la HSA que se presenta en distintas enfermedades autoinmunes. Tomando en cuenta dos estudios recientemente publicados que reportaron mayor riesgo de HSA en LEG y en otros padecimientos con origen inmunológico (8)(9), investigamos si dicho hallazgo se repetía en nuestra población. Así mismo describimos el comportamiento de esta entidad clínica en estas patologías con la finalidad de observar divergencias en la presentación con respecto a aquella de la población general, que sugirieran, mecanismos fisiopatológicos particulares, así como medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento pertinentes.

De las enfermedades seleccionadas y tras la búsqueda realizada en la base de datos de nuestra institución, documentamos 17 casos de HSA en LEG, 2 en SS/CBP, 1 en PTI, 5 en AR y 5 en hipotiroidismo.

En nuestro estudio, no fue posible calcular incidencia ni riesgo, sin embargo es de destacar la relativa mayor ocurrencia de HSA que se observó en LEG (0.35%), CBP/SS (0.25%) y PTI (.15%) con respecto a la que se presentó en AR (.09%) e hipotiroidismo (.08%). Estos resultados concuerdan con aquellos de Ramegopalan y colaboradores (9), quienes reportaron riesgos relativos para HSA en LEG (RR 3.76), CBP(RR 2.21), SS (RR 1.69), PTI (RR 2.42), AR (RR 1.48) e hipotiroidismo (RR 1.15) en un orden decreciente similar al orden decreciente de frecuencias observado en nuestro trabajo. Este hallazgo hace eco también, a los resultados de Chang y colaboradores (RR para LEG de 4.84) (8), así como a los múltiples reportes que existen en la literatura de estos eventos en LEG, y en menor medida en otras enfermedades (4)(5)(6)(7) (11)(12)(13)(14)(15)(16)(17). En relación a este mismo punto llama la atención un probable mecanismo fisiopatológico particular, y una asociación, en pacientes con evento de HSA en quienes coexisten los diagnósticos de CBP/SS/hipotiroidismo (enfermedades que con frecuencia se presentan juntas); que debe considerarse si tomamos en cuenta los dos casos que con estas características documentamos (un caso de SS/CBP, un caso de SS/CBP/hipotiroidismo). De igual forma, reportamos dos casos de LEG y un caso de AR con diagnóstico de SS secundario. Todos estos casos refuerzan la hipótesis de una asociación entre HSA y SS tanto primario como secundario.

La edad en que ocurrió el EVC fue considerablemente menor en pacientes con LEG (37.2 años \pm 14.7), así como en el caso de PTI (30.5 años). Este hallazgo contrasta por un lado con la edad media reportada en población mexicana (51.6 años) (21), y por otro lado concuerda con la edad más temprana observada en otros estudios de pacientes con LEG (4)(5)(6)(8). La edad de presentación en AR, SS/CBP e hipotiroidismo fue similar a la reportada en población mexicana (21).

Esta es la primera serie de casos en que se describen factores de riesgo conocidos para HSA en pacientes con LEG y otras enfermedades autoinmunes que presentan estos eventos. De forma consistente a los datos publicados referentes a población general mexicana (14), observamos que los factores de riesgo conocidos que se presentaron con mayor frecuencia fueron HAS y tabaquismo. Además de HAS y

omotabaquismo, en pacientes con LEG, también fue importante la presencia de ERC. Ésta, por un lado podría estar relacionada con mayor ocurrencia de HAS y de esta manera ser uno de los factores responsables del riesgo observado, y por otro lado, mediado por algún factor inmunológico, podría jugar un papel fisiopatológico por sí misma, ya que no se conoce que la ERC aumente el riesgo de HSA en la población general.

En un afán por sugerir una asociación entre algunos de los anticuerpos particulares a estas enfermedades investigamos la frecuencia con que los pacientes con evento de HSA presentaron positividad para los mismos. En los pacientes con HSA y LEG observamos que la frecuencia de positividad para anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípidos fue alta en comparación a lo reportado en otras cohortes de LEG (22)(23)(24)(25). Esta es la primera serie en que se reporta el perfil inmunológico de los pacientes. A pesar de la alta frecuencia con que observamos serología positiva para SAF, la frecuencia de pacientes con este diagnóstico fue semejante a la de otros estudios de pacientes con LEG (17)(18). Así mismo, no documentamos ningún caso de HSA y SAF primario, de modo que el riesgo elevado de HSA en pacientes con lupus, no parece ser mediado por SAF.

Aunque sólo encontramos medición de anticuerpos anti P ribosomales en un paciente con LEG (con resultado positivo), es importante resaltar este caso dada la conocida asociación entre estos anticuerpos y actividad neuropsiquiatría en lupus (26).

En uno de los casos de SS/CBP documentamos la presencia de Anti Scl 70, anti centromero y ANA's. En el otro caso, se observó positividad para Anti RO, Anti LA, FR, RNP/sm, Anti sm, Anti B2 glicoproteína. Del perfil inmunológico del segundo paciente llama la atención la presencia del FR y serología relacionada a lupus y EMTC (anti RNP/sm, anti sm/ B2 glicoproteína). Es sabido que la presencia de FR en pacientes con SS primario se asocia a vasculitis, por tanto, este mecanismo pudo haber sido el responsable de la hemorragia en este paciente, por otro lado, aunque no se confirmó el diagnóstico de lupus ni de EMTC, es posible que la relación del SS primario este al menos en parte, mediada por mecanismos semejantes a los que producen la HSA en LEG.

No encontramos mayor frecuencia a la conocida en el resto de los anticuerpos estudiados (24)(27).

Trastornos de la hemostasia podrían colaborar al desarrollo de algunos eventos de HSA, esto debido tanto al uso de anticoagulantes como parte del tratamiento del SAF, así como a la trombocitopenia que en ocasiones se presenta en estas enfermedades, y sobre todo, claro está, en TIP. Documentamos tres casos en los que este mecanismo estuvo implicado. En una paciente con LEG y SAF secundario (sin tratamiento anticoagulante) se observaron niveles de plaquetas de 1000, se atribuyó el sangrado a esta causa, y por tanto no se realizó estudio vascular, la paciente recibió manejo conservador con desenlace favorable. Encontramos una paciente que al diagnóstico de TIP presentó el evento de HSA, y, al igual que en la paciente con LEG antes mencionada, en ésta paciente se atribuyó el sangrado a trombocitopenia (12,000cel/dl), no se realizó estudio vascular, y recibió manejo conservador con desenlace favorable. Finalmente documentamos un caso en que una

paciente con LEG que recibía tratamiento anticoagulante por ser portadora de una válvula cardíaca mecánica (INR 3.69) presentó evento de HSA, esta paciente falleció a su ingreso y no fue posible realizar algún estudio para observar los vasos cerebrales. A pesar de estos tres casos mencionados, en la mayoría de los pacientes no hubo trombocitopenia ni coagulopatía, no obstante, estos casos sugieran que los trastornos de la hemostasia son responsables al menos de algunos de los casos de HSA que se presentan en estas entidades clínicas. Cabe resaltar además, que en ninguno de los casos de HSA angionegativa hubo trastornos de la hemostasia.

En las enfermedades del tejido conectivo la presencia de actividad de la enfermedad de base al momento del evento podría sugerir mecanismos inmunológicos relacionados al proceso de ruptura aneurismática. En el grupo de pacientes con LEG observamos linfopenia, C3 bajo y C4 bajo en 73%, 81%, 63% respectivamente, este hallazgo constata un grado de actividad al menos bajo en la mayoría de los casos. Por otro lado, el grado de actividad calculado mediante la escala de SLEDAI se distribuyó de manera equitativa entre los grupos. En los pacientes con AR, todos los casos presentaron al menos actividad baja al momento del evento; de acuerdo a las escala DAS, dos casos (50%) presentaron actividad baja y dos casos (50%) actividad alta. En los dos casos de pacientes con SS de acuerdo al SSDAI el evento se presentó en un momento inactivo de la enfermedad.

La evolución de la enfermedad y el daño acumulado podrían asociarse a mecanismos de daño vasculopático. Sin embargo en relación a este punto no encontramos ninguna tendencia clara, y de nuevo, los grupos se distribuyeron de manera equitativa en todas las enfermedades.

Los casos de HSA en LEG reportados en la literatura presentan con mayor frecuencia aneurismas múltiples (7). Encontramos resultados semejantes en nuestro estudio (3 casos, 25%), y, llama la atención, que esta tendencia también se observó en pacientes con AR (2 casos, 50%) e hipotiroidismo (1 caso, 25%). Los mecanismos que explican este hallazgo son poco conocidos, sin embargo que se haya presentado en dos enfermedades del tejido conectivo podría estar relacionado a la mayor frecuencia con que estos pacientes padecen HAS y aterosclerosis acelerada por el estado inflamatorio crónico, en otras palabras, por daño vascular crónico.

En pacientes con LEG se ha reportado también, mayor frecuencia de HSA con angiografía negativa. Nuestros resultados fueron consistentes con los reportes previos (4)(7). En 4 de los casos (33.3%) de LEG no se documentó presencia de aneurisma. Así mismo, en uno de los pacientes con SS/CBP el estudio angiográfico fue negativo para aneurisma, así como en uno de los pacientes con AR.

Es conocido que la HSA no aneurismática tiene un curso distintivamente benigno. En la literatura se ha reportado que en contraste a lo observado en población general, en pacientes con LEG y HSA angionegativa el curso clínico y la mortalidad es parecida a la de la HSA aneurismática (7). En nuestros pacientes con LEG, estos resultados no se repitieron. Los casos de HSA no aneurismática presentaron un curso clínico benigno ya que sobrevivieron y no presentaron secuelas neurológicas al seguimiento. Los mismo observamos en los casos de HSA angionegativa de pacientes con AR y

SS/CBP. La ocurrencia HSA angionegativa sugiere la presencia de mecanismos fisiopatológicos que quedan pendientes de elucidar.

Se ha hipotetizado que los aneurismas de localización atípica y con morfología no sacular observados en pacientes con LEG tienen origen relacionado a procesos de vasculitis. En nuestro estudio encontramos un caso con éstas características. Lamentablemente no se contó con reporte histopatológico.

La gravedad de presentación y mortalidad de la HSA en los pacientes con AR e hipotiroidismo fue mayor en comparación a la observada en la población general (21). A diferencia de los reportes previos la mortalidad en LEG fue considerablemente menor (8), y fue semejante a la reportada en la población general mexicana (21). En los dos casos de SS/CBP se observó presentación relativamente benigna, así como un desenlace favorable. La paciente con TIP, al igual que la paciente con LEG y sangrado secundario a trombocitopenia tuvieron una hemorragia leve, y ambas sobrevivieron, sugiriendo que los sangrados con origen relacionado a trombocitopenia son de menor gravedad que los de origen aneurismático.

En conclusión, nuestros resultados refuerzan los hallazgos de trabajos previos que sugieren existe asociación entre HSA y algunas enfermedades autoinmunes. Esta asociación pareciera estar condicionada por una interrelación entre factores de riesgo conocidos (como HAS y tabaquismo) que son comunes en estas patologías, así como por otras condiciones que son particulares a las mismas, como por ejemplo: coagulopatía y trombocitopenia (que juega papel en algunos casos), actividad inflamatoria crónica y mecanismos inmunológicos propios (sugeridos por ejemplo por la alta frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos, así como por la presencia de actividad al menos baja al momento del evento en la mayoría de los casos en enfermedades del tejido conectivo). Las enfermedades que parecen conferir mayor riesgo son LEG, PTI y el complejo SS/CBP/hipotiroidismo. Este mayor riesgo parece ser secundario al hecho de que en estas enfermedades los factores antes mencionados con frecuencia coexisten. Corroboramos diferencias clínicas reportadas en otros estudios con respecto a lo observado en población general. Estas diferencias (edad de presentación más temprana en LEG, así como la mayor frecuencia con que la HSA en éstas enfermedades se presenta con aneurismas múltiples y sin aneurismas), sugieren también, que además de los factores de riesgo conocidos para HSA, en la génesis y evolución de la hemorragia tienen papel factores propios a cada enfermedad.

Desde luego este trabajo tiene como limitación ser únicamente descriptivo, y nuestras observaciones son meramente especulativas, sin embargo refuerza los datos observados en otros estudios y da pie a futuras investigaciones con distintos diseños, que dada la rareza de estos padecimientos, deben ser llevadas a cabo de manera multicéntrica.

Bibliografía

1. Suarez J, Tarr R, Selman W. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *NEJM* 2006;354:387-396
2. Van Gijn J, Kerr R, Rinkel G. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306-318
3. van Gijn J, Rinkel G. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, cause and management. *Brain* 2001;124:249-278
4. Mimori A, Suzuki T, Hashimoto M, Nara H, Yoshio T, Masuyama JI, et al. Subarachnoid hemorrhage and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:521-526
5. Baizabal Carvallo JF, Cantú Brito C, Estañol B, García Ramos GS. Subarachnoid hemorrhage as a complication of systemic lupus erythematosus. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:301-304
6. Tkayoshi O, Takahashi K. Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus in Japan: two case reports and a review of the literature. *Mod Rheumatol* 2009; 19:573-580
7. Torné R, Rodríguez-Hernández A, Bernard T, Arian Abelló F, Vilalta Castan J, Sahuquillo J. Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Systemic review and report of three cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;128:17-24
8. Chang YS, Liu CJ, Chen WS, Lai CC, Wang SH, Chen TJ, et al. Increased Risk of Subarachnoid Hemorrhage in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-Based Study. *Arthritis Care Res* 2013;65:601-606
9. Raamagopalan SV, Pakpoor J, Seminog O, Goldacre P, Graham L, Goldacre MJ. Risk of subarachnoid haemorrhage in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage studies. *BMC Neurol* 2013;13:176
10. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2005;118:1415
11. Wang G, Zhang W. Spontaneous intracranial hemorrhage as an initial manifestation of primary Sjogren's syndrome: a case report. *BMC Neurology* 2013; 13:100
12. Kingler J, Glasger S, Shah M, Velthoven V. Rupture of a Spinal Artery Aneurysm Attributable to Exacerbated Sjogren Syndrome: Case Report. *Neurosurgery* 2009. 5: E1011
13. Hayashi K, Morofuhi Y, Suyama K, Nagatas I. Recurrence of Subarachnoid Hemorrhage Due to the Rupture of Cerebral Aneurysm in a Patient With Sjogren's Syndrome. *Neurol Med Chir* 2010; 50; 658-661
14. Ishizaka S, Hayashi K, Otsuka M, et al. Syringomyelia and Arachnoid Cyst Associated With Spinal Arachnoiditis Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol Med Chir* 2012; 52: 686-690
15. Iwasaki M, Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T. Ruptured middle cerebral artery aneurysm successfully treated by intra-aneurysmal GDC embolization in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. *No Shink ei Geka* 1999;8:757-761

16. Morishima K, Nakatani K, Nishi Y, et al. Anesthetic management of a patient with thrombocytopenia induced by methotrexate undergoing emergent clipping surgery. *Masui* 2012; 10: 1102-1104
17. Leblanc R, Lozano AM. Graves`disease and subarachnoid hemorrhage: a possible familial association. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 638-641
18. Sakaki T, Morimoto T, Utsumi S. Cerebral transmural angitis and ruptured cerebral aneurysms in patients with systemic lupus erythematosus. *Nurochirurgia* 1990 33:122-125
19. Hashimoto N, Handa H, Taki W. Ruptured cerebral aneurysms in patients with systemic lupus erythematosus. *Surg Neurol* 1986;26:512-516
20. Asai A, Matsutani M, Kohno T, Fujimaki T, Takakura K. Multiple Saccular Cerebral Aneurysms associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Nurol Med Chir* 1989; 29:245-247
21. Sandoval J, Cantú C, Chiquete E, et.al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in a Mexican Multicenter Registry of Cerebrovascular Disease: The RENMEVASC study. *J of stroke and Cerebrovasc Dis* 2009;18: 48-55
22. Love P, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698
23. McMahan Ma, Keogan M, O`Connell P, Keams G. The prevalence of antiphospholipid antibody syndrome among systemic lupus erythematosus patients. *Ir Med J* 2006; 99:296-298.
24. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis* 2014; ID 321359.
25. Singh NK, Agrawai A, Singh MN, et al. Prevalence and pattern of antiphospholipid antibody syndrome in a hospital based longitudinal study of 193 patients of systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India* 2013 ;61: 623-626
26. Popescu A, Kao A. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:449-457
27. Gunter S, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Research And Therapy* 2002; 4: S1