

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

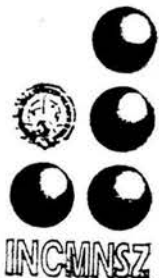
"ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL Y
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CAUSAS Y
MECANISMOS EN 53 CASOS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
N E U R O L O G O
P R E S E N T A :

ALBERTO JOSE MIMENZA ALVARADO

TUTOR DE TESIS: DR. CARLOS CANTU BRITO



MEXICO, D. F., 2004



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.

FIRMAS

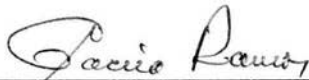


Dr. Carlos Cantú Brito
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Departamento
de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán

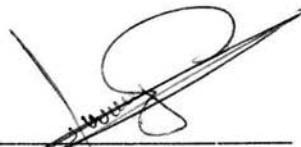


Dr. Jose Francisco Téllez Zenteno
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Departamento
de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Dr. Guillermo García Ramos
Profesor titular del curso de
Neurología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán



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

INDICE

Marco teórico.....	1
Objetivos.....	5
Material y métodos.....	6
Resultados.....	7
Figuras y tablas.....	9
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	24

MARCO TEORICO

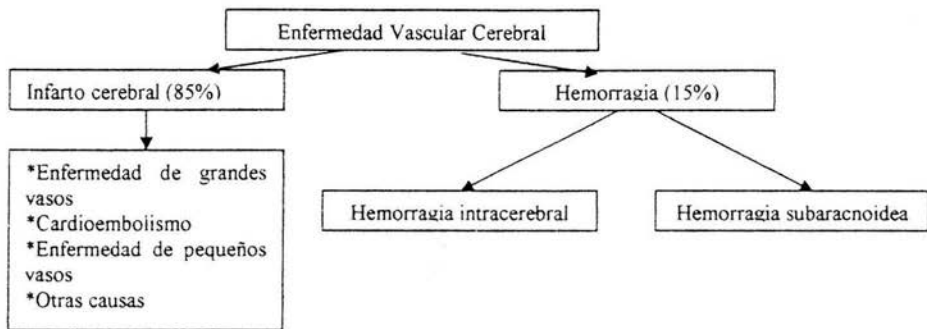
Definición

La enfermedad vascular cerebral (EVC) se define según la Organización Mundial de la Salud como la instalación aguda o rápida de signos clínicos que reflejan una disfunción focal (y en ocasiones global) del cerebro, de causa vascular y que tienen una duración mayor de 24 horas ¹.

Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, la EVC es una de las principales causas de muerte, principalmente en los países desarrollados. De 14.3 millones de muertes cada año, 4.5 millones son consecuencia de la EVC, la cual generalmente suele ser secundaria a una enfermedad ateromatosa o de origen cardioembólico ². La EVC tiene una tasa de mortalidad la cual depende del tipo de evento (isquémico o hemorrágico) y en general oscila entre un 8% para los eventos de etiología aterotrombótica hasta un 60% en los casos de hemorragia subaracnoidea. Así mismo, la incidencia de EVC se sitúa en 200 casos por 100,000 habitantes y la prevalencia mundial es de 500 a 700 por 100,000 habitantes ¹.

Clasificación de la EVC:



Factores de riesgo

Existen factores de riesgo claramente asociados a EVC, como son la hipertensión arterial, enfermedades cardíacas, diabetes, hipercolesterolemia, factores hematológicos, hiperhomocisteinemia, obesidad, tabaquismo, alcoholismo, uso de anticonceptivos orales, entre otros.

Mención especial merecen las enfermedades de origen autoinmune como generadoras de EVC tales como el síndrome antifosfolípido (SAF), lupus eritematoso sistémico (LES), entre otras.

El LES es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida que tiene predilección por el sexo femenino y que puede afectar la piel, articulaciones, los riñones, los pulmones, el sistema nervioso, las serosas, el tubo digestivo y el aparato cardiocirculatorio. El compromiso al sistema nervioso se manifiesta por la afección al sistema nervioso periférico (mononeuritis múltiple, polineuropatía, entre otras) y al sistema nervioso central la cual puede comprender manifestaciones psiquiátricas, convulsiones, cefalea, vasculitis e infartos cerebrales³.

La asociación de LES y otros trastornos autoinmunes como el síndrome antifosfolípido (SAF) han sido descritos y se relacionan a fenómenos trombóticos mediados por

mecanismos de autoinmunidad que condicionan, entre otros, fenómenos trombóticos arteriales, venosos, (infarto cerebral, vasculitis, fenómenos embólicos pulmonares), abortos de repetición y trombocitopenia, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Afecta sobre todo a las mujeres (80%) y aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente entre los 20 y los 40 años³.

Las manifestaciones del LES al sistema nervioso (LESN) son diversas y frecuentemente tiene consecuencias pronosticas mayores. La incidencia de manifestaciones al SNC atribuibles al LES no ha sido definida con claridad⁴. Diversos estudios han demostrado porcentajes variables de afección al SNC, como el de Sibley *et al.* que reporta un porcentaje de 18% hasta el de Futrell *et al.* que reporta un 69% de afección al SNC⁵.

Dos clasificaciones de alteraciones neurológicas y psiquiátricas han sido publicadas en la década pasada. Una es una lista de 26 descriptores del SNC y otra que comprende 12 puntos⁴.

La mortalidad del LESN oscila entre un 7 a 40%, dependiendo de la manifestación, indicando que la infección podría ser la principal causa de muerte en el LESN⁶.

Es importante mencionar que el LESN es extremadamente difícil de diagnosticar debido a la amplia variedad de manifestaciones neurológicas y las enfermedades comórbidas asociadas al LES.

Entre las manifestaciones clínicas asociadas a LESN se encuentran psicosis, convulsiones, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, mielopatía, cefalea, síndrome orgánico cerebral, deterioro cognoscitivo, meningitis aséptica, entre otras.

El origen de las manifestaciones del LES al SNC es desconocido en forma exacta, aunque se piensa que los cambios en la vasculatura cerebral son debidos a procesos complejos que son en parte debidos a procesos inmunológicos y en parte debido a otros factores⁷.

La presencia de eventos vasculares en pacientes con LES, como en las otras manifestaciones neuropsiquiátricas, es poco comprendida. En este grupo se encuentran los que asocian a fenómenos isquémicos: ataque isquémico transitorio (AIT), infartos; los mediados por fenómenos trombóticos: trombosis venosa cerebral (TVC) y los mediados por fenómenos hemorrágicos: hemorragia parenquimatosa, hemorragia subaracnoidea (HSA). Se ha postulado que el proceso de afección vascular al sistema nervioso es producido por autoanticuerpos dirigidos contra el cerebro, una vasculopatía no inflamatoria, trombosis mediada por anticuerpos y raramente una vasculitis inflamatoria mediada por complejos inmunes⁸.

OBJETIVOS

- 1.-Determinar los tipos y mecanismos de EVC en pacientes con LES.
- 2.-Determinar la presencia de dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) e hipertensión en pacientes con LES que desarrollan EVC.
- 3.-Determinar la relación entre el síndrome clínico cerebrovascular y la presencia de SAF en pacientes con EVC.
- 4.-Determinar el mecanismo y la localización del infarto cerebral asociado a LES.
- 5.-Determinar los tipos y causas las causas de los eventos hemorrágicos asociados a LES.
- 6.-Establecer la evolución clínica de los pacientes con LES que desarrollan EVC.

MATERIAL Y METODOS

Serie de casos retrospectiva, mediante el análisis de los expedientes de pacientes con diagnóstico de LES y EVC del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “ Salvador Zubirán ” (de acuerdo a criterios emitidos por la American Rheumatism Association en 1982).

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de los últimos diez años. Se excluyeron expedientes que no contaran con los criterios establecidos y sin evidencia clínica de EVC. De cada paciente se obtuvieron los siguientes datos: edad, género, factores de riesgo vascular, eventos trombóticos previos, antecedentes ginecobstétricos, tipo de EVC, mecanismo de isquemia o hemorragia cerebral, relación temporal entre inicio del LES y evento cerebrovascular, localización del evento vascular y evolución clínica.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva, presentándose los resultados en graficas de barras y tablas de frecuencia.

RESULTADOS

Se logró documentar el desarrollo de EVC en 53 pacientes con diagnóstico de LES. De los 53 pacientes, 9 correspondieron al sexo masculino (17%) y 44 al sexo femenino (83%) (fig.1). Algunos factores de riesgo se encontraron como son: 7 pacientes con antecedentes de hipertrigliceridemia (todas del sexo femenino) cinco de estas con SAF y 7 pacientes tenían antecedentes de hipercolesterolemia (todas del sexo femenino), tres de las cuales tenían SAF (fig. 2). 13 pacientes (24.5%) tenían hipertensión arterial (fig. 3); la relación de hipertensión arterial con los síndromes clínicos fue: 10 pacientes con infarto cerebral (IC), 2 hemorragia intracerebral (HIC) y uno con hemorragia subaracnoidea (HSA). En 6 pacientes (11%) la EVC fue la primera manifestación del LES (fig. 4).

En 6 mujeres se documentó antecedente de abortos espontáneos y 6 pacientes (11%) cursaron con antecedentes de trombosis venosa periférica (11%).

En cuanto el síndrome clínico, 36 pacientes (69%) tuvieron IC, 3 (6%) AIT, 4 (7.5%) HIC, 7 TVC (13%) y 3 (6%) HSA (fig. 5). La relación del síndrome clínico por género fue: 28 mujeres para IC y 8 Hombres, AIT 3 mujeres y 0 hombres, HIC 3 mujeres y un hombre, TVC 7 mujeres y 0 hombres y HSA 3 mujeres y ningún hombre.

En 33 pacientes (63%) se confirmó la presencia de síndrome antifosfolípido, de los cuales 5 correspondieron al sexo masculino y 28 al sexo femenino (fig. 6). Los síndromes clínicos relacionados con el SAF fueron: 2 con AIT, 26 con IC, 2 con HIC, 3 con TVC y ninguno con HSA (fig. 7).

En cuanto al mecanismo de la isquemia cerebral, en 6 pacientes se documentó una fuente cardioembólica (11%) [los 4 con síndrome antifosfolípido asociado] y en 13 (24.5%) se documentó por angiografía o doppler transcraneal una vasculopatía

intracraneal. En 20 pacientes se documentó un estado hipercoagulable (fig. 8). Con respecto a la localización del infarto 8 (8/39) fue frontoparietal, 4 (4/39) parietoccipital, y 4 (4/39) en ganglios basales/cápsula interna (Tabla 1).

En relación a la trombosis venosa cerebral, los 7 pacientes fueron del sexo femenino, documentándose en 3 casos SAF (fig. 9).

De las tres hemorragias parenquimatosas, 3 se relacionaron a hipertensión arterial y una fue secundaria a ruptura de aneurisma.

La localización de los eventos hemorrágicos parenquimatosos fue: (2 frontales, 1 temporal) y otro ganglios basales. De estos pacientes, tres (9%) tenían hipertensión arterial esencial.

De los tres pacientes que presentaron HSA, en 2 se confirmó por angiografía la presencia de aneurismas en territorio de arteria comunicante posterior (ACoP) y uno en la arteria cerebral media (ACM).

Figura 1. Número de pacientes (n= 53)

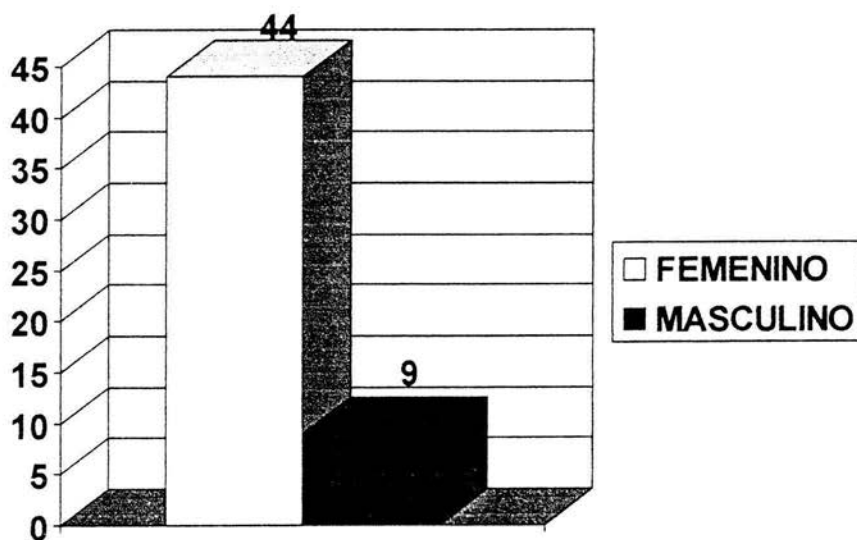


Figura 2. Relación de pacientes por género con y sin dislipidemia

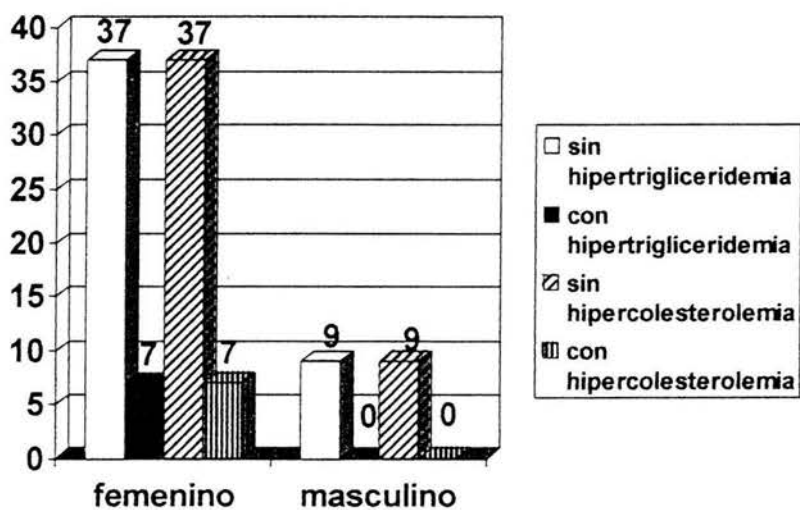


Figura 3. Relación de pacientes por género e hipertensión

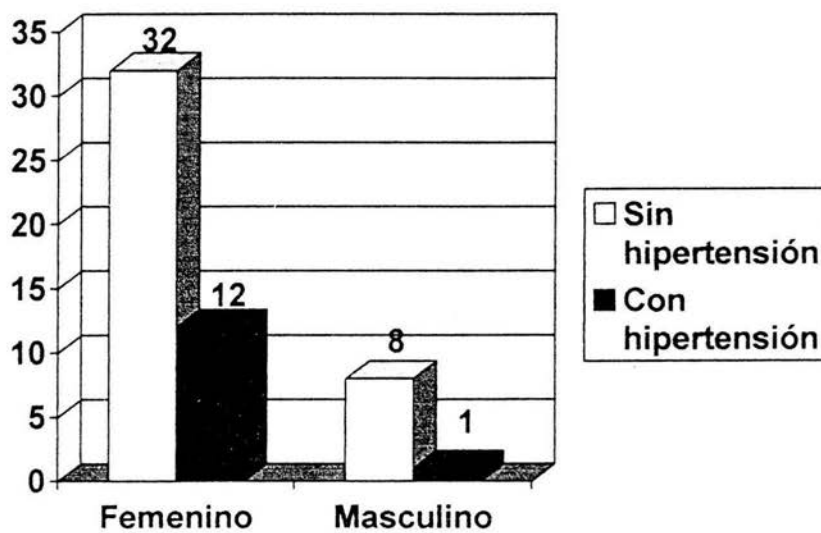


Fig. 4 Número de pacientes con EVC como primera manifestación del LEG.

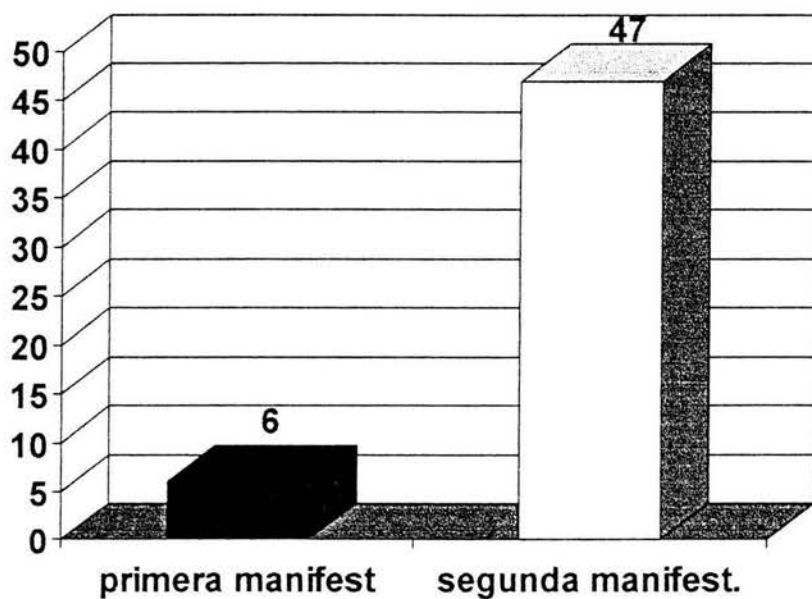


Figura 5. Síndromes clínicos

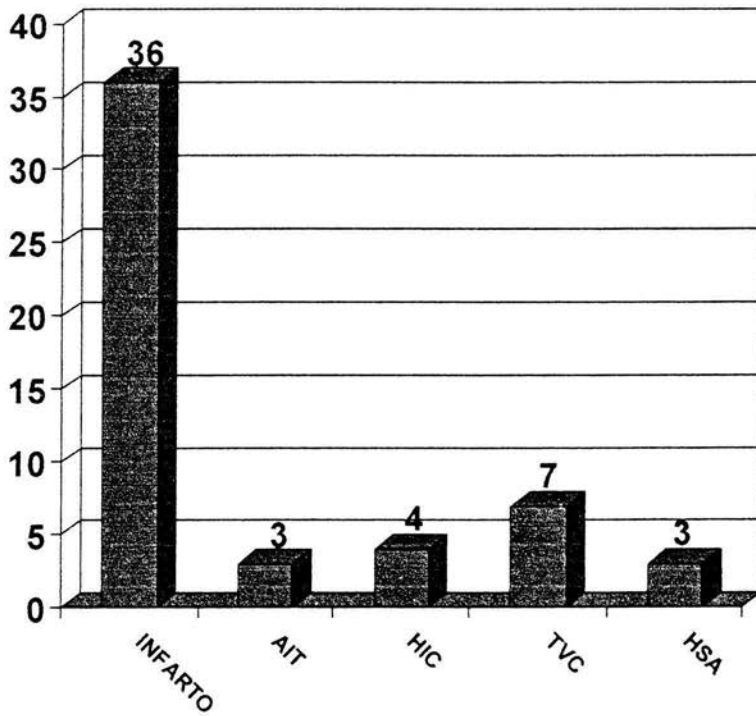


Figura 6. Relación de pacientes por género y SAF

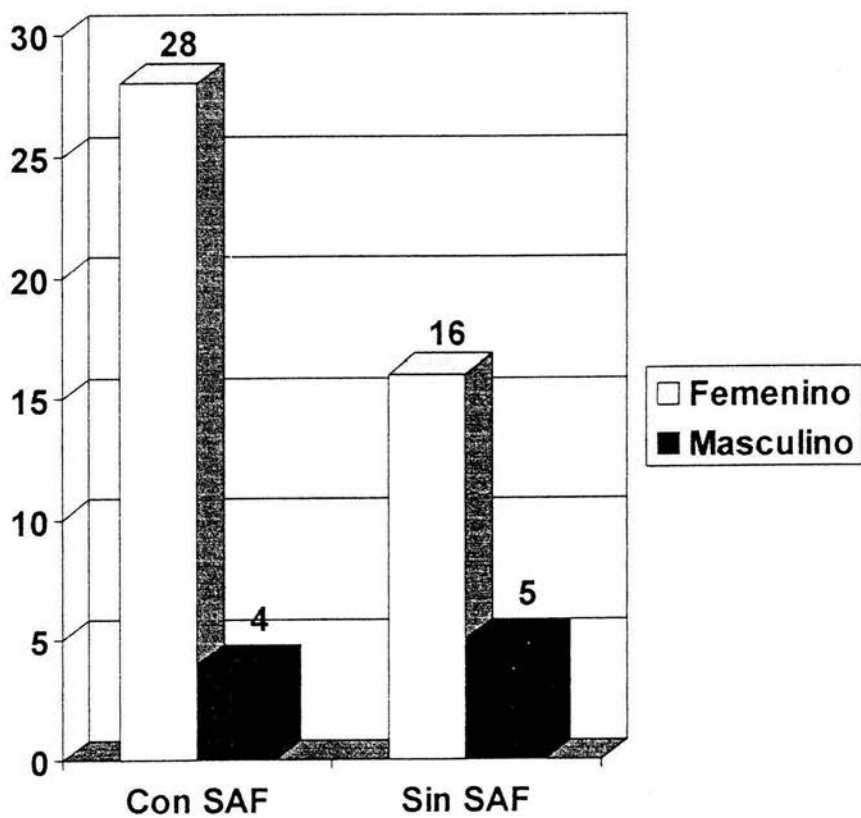


Figura 7. Relación del síndrome clínico y SAF

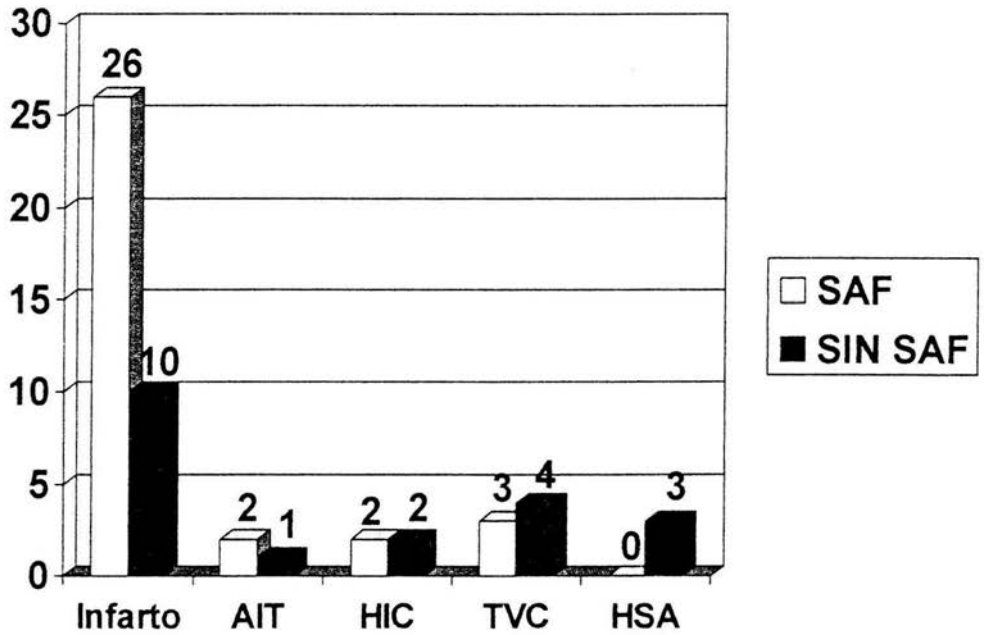


Figura 8. Mecanismo de isquemia cerebral

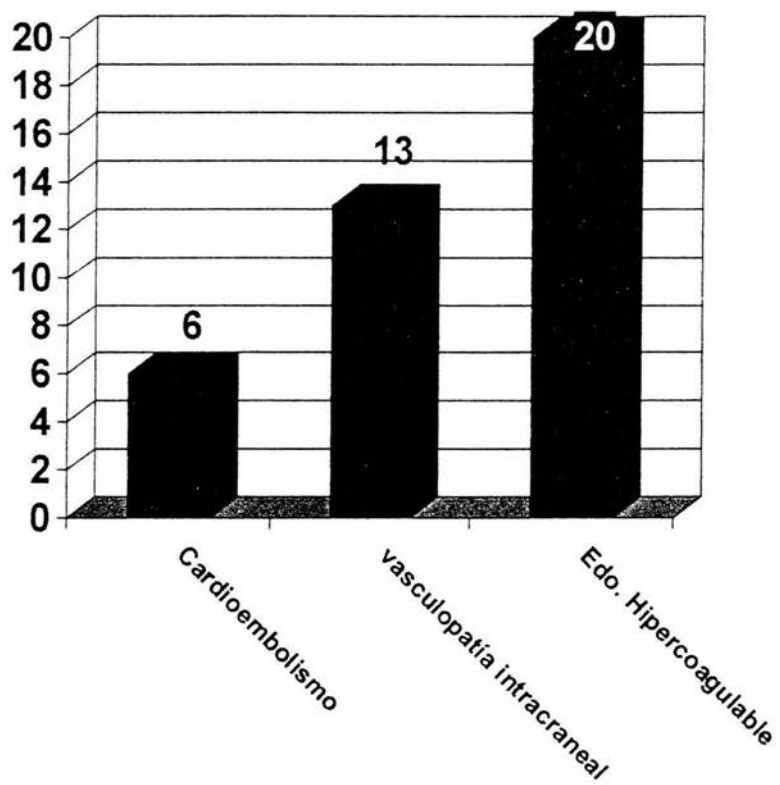


Figura 9. Relación de TVC y SAF

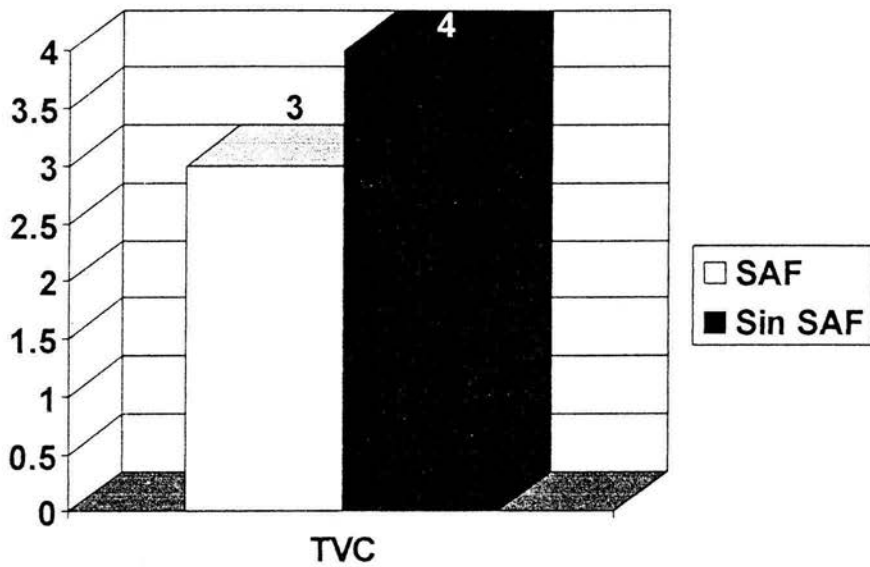


Tabla 1. Localización del infarto

Localización del infarto	
Hemisférico	3
Lóbulo frontal	3
Lóbulo occipital	2
Lóbulo temporal	2
Tálamo	1
Cápsula interna/corona radiada	1
Cerebelo	1
Frontal/parietal	8
Parietal/occipital	4
Temporal/parietal	3
Fronto/parieto/temporal	1
Ganglios basales/cápsula interna	4
Sustancia blanca subcortical	2
Cuerpo calloso	1
Tallo cerebral	1
Mesencéfalo	1
temporo/occipital	1

DISCUSION

El 75% de los casos de LES correspondió al género femenino, asociación ya descrita en diversas series.

La asociación de dislipidemia en pacientes con LES y SAF se atribuye a procesos de inflamación crónica y factores inmunológicos, incluyendo el SAF, dislipoproteinemia, enfermedad renal, tratamiento con esteroides y otros factores de riesgo para aterosclerosis similar a la población general⁹. Este estudio reporta un 13% de pacientes con hipertrigliceridemia (cinco con SAF) y con hipercolesterolemia (tres con SAF).

La asociación de la HAS en el LES, suele estar relacionada a los cambios descritos anteriormente y suele ser un factor de riesgo agregado en la génesis de los EVC.

El 60% de los pacientes tiene SAF secundario, un poco mayor a la reportada en la literatura (20-55%). La presencia de anticuerpo antifosfolípido produce un estado protrombótico, desencadenando una interacción entre los anticuerpos antifosfolípidos, la generación de trombina y la activación plaquetaria. Además los anticuerpos antifosfolípido parecen contribuir al desarrollo de la placa de ateroma⁷. Esta serie demuestra que el 72% de los infartos cerebrales se asocia a presencia de SAF, en 66% de los AIT y en 42% de las TVC.

No hay descripciones acerca del tipo de EVC más frecuente en pacientes con LES, sin embargo en esta serie observamos un mayor porcentaje de infartos cerebrales, seguido de TVC. Esta asociación, como ya se ha mencionado puede inducir, entre otros, cambios a nivel vascular mediado por anticuerpos antifosfolípido. Otros factores además del SAF han sido implicados en la génesis del infarto cerebral, como son otros anticuerpos, aterosclerosis, vasculopatía de pequeño vaso, trombosis de arterias y

venas, embolia, disección, vasculitis, espasmo de vasos y otros factores de riesgo similares a la población general ⁷.

En cuanto al mecanismo de la isquemia, tampoco existe un factor claramente asociado como mecanismo de isquemia. En nuestra serie un estado hipercoagulable se asoció como mecanismo principal de los eventos isquémicos. Entre los factores descritos figuran los anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipinas, entre otros. El segundo mecanismo fue una vasculopatía intracraneal, entendiéndose por ésta una vasculopatía no inflamatoria mediada por anticuerpos y raramente por una vasculitis verdadera. Otro factor importante previamente descrito y también encontrado en nuestra serie es el cardioembolismo que generalmente suele deberse a vegetaciones valvulares o endocárdicas, placas en la arteria carótida o de otras grandes arterias. La presencia de enfermedad valvular en un estudio de seguimiento a 5 años fue de aproximadamente 60% (n= 69), presentando eventos cerebrales de origen cardioembólico el 6% de estos pacientes ¹⁰.

Los fenómenos hemorrágicos también han sido descritos como causantes de fenómenos vasculares en pacientes con LES. No hay información acerca de los tipos y frecuencia de hemorragia cerebral en pacientes con LES. En esta serie se presentaron en 6 pacientes, siendo el sitio más frecuente para HIC la localización frontal. Sólo un paciente con HIC se asoció a SAF. Se conoce poco acerca de la fisiopatología de la HIC, sin embargo se han implicado la hipertensión, hipercolesterolemia, uso de esteroides de forma prolongada y cambios inducidos por el LES. La trombocitopenia también podría jugar un papel en la HIC ¹¹.

La presencia de HSA es otro fenómeno asociado a LES, sin embargo su fisiopatología es desconocida, aunque frecuentemente se asocia a ruptura de aneurismas saculares o raramente a aneurismas fusiformes ¹². La mayoría de los reportes de HSA en pacientes

con LES son de centros japoneses. Un estudio retrospectivo reveló que la HSA se diagnóstico en 10 de 258 pacientes. El LES fue el único factor de riesgo en cinco pacientes ¹³. Esta serie reporta 3 pacientes (5%) de HSA, que es similar a la reportada en otras series.

Cabe hacer mención que en el 11% de los pacientes la EVC fue la primera manifestación del LES. No hay descripciones acerca de este fenómeno.

CONCLUSIONES

La presencia de fenómenos vasculares en el LES es producida por numerosos procesos que llevan a un fenómeno transitorio o permanente de estrechamiento u oclusión de los vasos de diferente tipo y calibre. Entre estos procesos podemos mencionar la asociación con el SAF (que se documentó en nuestro estudio), presencia de otros anticuerpos distintos a los antinucleares, aterosclerosis, vasculopatía de pequeño vaso, trombosis de arterias y venas, émbolos, disección, vasculitis, espasmo vascular y otros factores de riesgo presentes en la población general. Esta serie demuestra una clara asociación entre LES y SAF que como ya se ha mencionado, ambos contribuyen al desarrollo de ateroma, debido a que estos pacientes frecuentemente desarrollan anticoagulante lúpico, que también se asocia más frecuentemente a EVC. Otro factor es la mayor tendencia del SAF a desarrollar trombosis arterial y venosa, que a la vez podría explicar los fenómenos de TVC encontrados en esta serie.

Por otra parte, también existe una asociación entre los pacientes con LES y SAF a presentar fenómenos embólicos, que se presentaron en cuatro de nuestros pacientes. Estos émbolos cerebrales pueden derivar de vegetaciones valvulares o endocárdicas, de placas en la arteria carótida o en otras grandes arterias ¹⁴.

En cuanto a la presencia de vasculopatía intracraneal, esta puede comprender procesos de vasculopatía de pequeño vaso, fenómenos trombóticos, disección, espasmo vascular y vasculitis ⁷. Cabe mencionar que aunque la vasculitis se considera un fenómeno raro en pacientes con LEG, sin duda ésta puede ocurrir. En el caso de esta serie, es probable que estos episodios estén relacionados con vasculopatía de pequeño vaso, sin poder descartar que algunos casos sean una verdadera vasculitis.

La localización de los infartos cerebrales en pacientes con LES no ha sido descrita, esta serie demuestra que existe predilección por el territorio de arteria cerebral media izquierda (frontoparietal) como primer territorio, seguido por la región parietooccipital. Los procesos hemorrágicos intracerebrales están relacionados en pacientes con LES han sido relacionados con varios factores como hipertensión, hipercolesterolemia, tratamiento prolongado con esteroides, trombocitopenia, entre otros ^{5,6,7}. En nuestra serie, no se encontró hipertensión arterial en los casos de AIT y TVC. La localización de las hemorragias en nuestra serie fué: 2 frontales , 1 temporal y 1 en ganglios basales. La HSA es un fenómeno aún no bien comprendido, pero se asocia a ruptura de un aneurisma sacular o menos frecuentemente de un aneurisma fusiforme ¹². Los dos casos relacionados a HSA en esta serie se asociaron a ruptura de aneurisma.

Por lo anterior, se concluye que debe buscarse en pacientes con LES la asociación con SAF. En cuanto a las causas de EVC en estos pacientes deben buscarse fenómenos isquémicos cerebrales, seguidos de eventos de TVC. Así mismo, como causa de estos fenómenos, además de la asociación con SAF deben buscarse otras causas de vasculopatía intracraneal (vasculopatía de pequeño vaso, vasculitis) mediante estudios de angiografía o doppler transcraneal.

Bibliografía

- 1.- Pebet M. Evaluación clínica y estudios complementarios del paciente con enfermedad cerebrovascular. En Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, et al.(eds). Tratado de neurología clínica. Argentina, Editorial Médica Panamericana, 2002; 410-425.
- 2.- Bogousslavsky J, Castillo Cruz V. En Barinagarrmentería F, Cantú C (eds). Enfermedad vascular cerebral. México, MacGraw-Hill Interamericana, 1998; 1-12.
- 3.- Vilardell TM, Ordi RJ. En Ferreras V, Rozman C (eds). Medicina Interna. Madrid, Mosby/Doyma, 2002; 1090-1096.
- 4.- Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology 2002;41:605-618.
- 5.- Futrell N, Schultz LR, Millikan C. central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. Neurology 1992; 42:1649-57.
- 6.- Wilmer L, Sibbitt JR, Randy R, et al. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999; 42:599-608.
- 7.- Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology 2002;41:619-630.
- 8.-Davies U, Ansell B. Central nervous system manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus: a problem of management. J rheumatol 1988;15:1720-1.
- 9.- Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin N Am 2000;26:257-78.
- 10.- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:51-60.
- 11.- Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. Stroke 1989;20:583-91.
- 12.- Kitagawa Y, Gotoh F, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. Stroke 1990;21:1533-9.
- 13.- Mimori A, Suzuki T, Hashimoto M et al. Subaachnoid hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9:521-6.

14.- Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996;335:1424-30.