

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

**FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL
ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DR. VÍCTOR HUGO ARÉVALO ORTIZ

TUTOR:

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. GUILLERMO SALVADOR GARCÍA RAMOS



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. Carlos Gerardo Cantú Brito

Tutor de tesis

Jefe de la Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral

Departamento de Neurología Y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

Dr. Guillermo Salvador García Ramos

Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

Profesor Titular del Curso de Neurología

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Jefe de la Dirección de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

DEDICATORIA

A mi esposa Lilia Elena con especial ofrecimiento, pues en tus ojos siempre encuentro paz, en tus palabras amor y en tus manos apoyo. Que todo lo bueno sea siempre para ti mi bien.

A mi hijo Javier David, porque mi vida se llena de luz cada vez que le veo.

A mis padres, por su apoyo incondicional y por ser mi mejor ejemplo de perseverancia.

Al resto de mi familia, por ayudarme a cumplir mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Al Señor, pues entre mas aprendo, más me convengo de que todo esto que me rodea no fue producto de la casualidad.

Al Dr. Guillermo García Ramos con particular aprecio, por ser un verdadero ejemplo de lo que el ser un maestro significa.

Al Dr. Carlos Cantú Brito, por su ayuda invaluable en mis labores asistenciales y en la realización de este trabajo.

A mis maestros de neurología.

A mis amigos y colegas, en particular a Helga, Josué, Sergio y Oscar Aguilar.

INDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
• Lupus eritematoso generalizado	7
• Síndrome antifosfolípido	14
• Lupus, síndrome antifosfolípido y trombosis.....	17
Planteamiento del problema.....	19
Justificación.....	20
Objetivos.....	21
Hipótesis.....	22
Pacientes y métodos.....	23
Resultados.....	27
Discusión.....	33
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	37

Resumen

En este trabajo se analizaron 210 casos de lupus eritematoso generalizado, de estos, 108 no tuvieron antecedente de eventos vasculares cerebrales y 102 tuvieron antecedente de algún tipo de evento vascular cerebral (EVC) ya sea isquémico (Infarto cerebral arterial, ataque isquémico transitorio y trombosis venosa cerebral) o hemorrágico (Hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea). Se compararon sus características a fin de determinar cuales estaban presentes en los pacientes que desarrollaron EVC en comparación a los que no. El síndrome antifosfolípido fue el factor que con más intensidad se asoció al desarrollo de EVC en pacientes con lupus eritematoso generalizado. También se encontró relación con pertenecer al género masculino, dislipidemia e hipertensión.

Palabras clave: *Lupus, evento vascular cerebral, antifosfolípido, anticardiolipina, anti-beta2 glicoproteína I, anticoagulante lúpico.*

Introducción

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad autoinmune, multisistémica, crónica, con un amplio rango de intensidad de afección orgánica (desde artritis y fotosensibilidad hasta condiciones que comprometen la vida), que suele afectar primordialmente a personas jóvenes del sexo femenino y usualmente cursa con episodios de remisión y exacerbación. El síndrome antifosfolípido es una patología caracterizada por fenómenos trombóticos y/o complicaciones durante el embarazo aunado a la presencia en sangre de anticuerpos contra los fosfolípidos, las proteínas fijadoras de fosfolípidos o ambos. El síndrome antifosfolípido y el lupus eritematoso generalizado afectan al sistema nervioso central y periférico de varias maneras. Las complicaciones secundarias a fenómenos tromboembólicos pueden tener un impacto importante en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con lupus. La frecuencia de eventos vasculares cerebrales en estos pacientes varía del 8-10% y se cree son debidos a uno o más factores que tienen una frecuencia mayor en comparación a la población general, entre esos factores figuran: un efecto del proceso inflamatorio crónico (vasculopatía), un estado de hipercoagulabilidad asociado a anticuerpos antifosfolípidos, endocarditis con cardioembolismo, o la resultante de aterosclerosis temprana. El infarto cerebral constituye la principal manifestación trombótica arterial en pacientes con síndrome antifosfolípido. El tratamiento del fenómeno autoinmune y la modificación de los factores de riesgo tienen un impacto positivo en la reducción de la frecuencia de eventos adversos así como de las complicaciones graves secundarias a estos.

Lupus eritematoso sistémico

Definición

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune con un amplio espectro de afección orgánica, con involucro frecuente de la piel, articulaciones, riñones y membranas serosas. Tiene un carácter crónico y recurrente, está mediada por autoanticuerpos y complejos inmunes, es de etiología desconocida pero se considera de manera general que representa una falla en los mecanismos regulatorios autoinmunes.^(1,2)

Epidemiología

Las estimaciones de prevalencia varían desde 50 hasta 150 casos por cada 100,000 habitantes según la fuente revisada.^(2,3,4,5) Las afroamericanas, hispanas y asiáticas se ven afectadas con mayor frecuencia que las pacientes de raza blanca.⁽⁶⁾ Resulta interesante que aunque el LEG se observa con frecuencia en mujeres negras en Estados Unidos es raro en mujeres negras en el oeste de África.⁽⁴⁾ La enfermedad afecta nueve veces más a las mujeres que a los hombres,^(2,3,4,5) es típicamente una enfermedad de mujeres jóvenes^(2,3,4,5,8) con un pico de presentación entre los 15 a los 25 años de edad.⁽³⁾

Patogenia

Existe una susceptibilidad genética que aunada a factores ambientales que incluyen exposición a radiación ultravioleta, infecciones, etc., se traduce en una respuesta autoinmune anormal la cual lleva a la producción de autoanticuerpos y complejos inmunes (mediados por células T, células B y células dendríticas) los cuales se depositan en los tejidos y una vez allí activan el complemento, generan inflamación y llevan con el tiempo a lesión irreversible.⁽¹⁾

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico del LEG es muy variable tanto en términos de involucro orgánico actual en cualquier punto de la enfermedad como en la severidad de las manifestaciones en ese órgano (tabla 1). El curso cronológico de la enfermedad varía considerablemente entre un paciente y otro. Por lo tanto, el lupus puede visualizarse como una miríada de posibilidades tanto en el órgano afectado como en el tiempo e intensidad. Se ha sugerido que dada la diversidad de órganos afectados y sus respectivas manifestaciones el lupus ha reemplazado a la sífilis como “el gran imitador”.⁽⁹⁾ Algunos de los hallazgos clínicos ocurren con una frecuencia mayor o bien, son muy característicos de la enfermedad por lo que su presencia es utilizada como criterio diagnóstico.

Manifestación	Porcentaje de afectados
Fiebre, anorexia, pérdida de peso	41-100
Musculoesqueléticas	95
Deformidad articular	9-26
Artritis	88-98
Miopatía/miositis	25/5
Necrosis isquémica ósea	15
Cutánea	80
Fotosensibilidad	70
Eritema malar	50
Úlceras orales, alopecia	40
Rash discoide, vasculitis	20
Otros (urticaria, lupus cutáneo subagudo)	15
Hematológica	85
Anemia (enfermedad crónica)	70
Leucopenia (<4,000/L)	65
Linfopenia (<1,500/L)	50
Trombocitopenia (<100,000/L)	15
Linfadenopatía	10-59
Esplenomegalia	9-38
Neuropsiquiátrica	60
Deterioro cognitivo	50
Trastorno del ánimo	40
Cefalea	25
Convulsiones	20
Mono y polineuropatía	15
EVC y AIT	10
Estado confusional agudo o trastorno del movimiento	2-5
Meningitis aséptica, mielopatía	<1
Cardiopulmonar	60
Pericarditis	30-50
Miocarditis, endocarditis	10
Neumonitis lúpica	10
Enfermedad arterial coronaria	10
Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar	<5
Renal	30-50
Proteinuria (>500 mg/24 hrs)	30-50
Síndrome nefrótico	25
Insuficiencia renal terminal	5-10
Gastrointestinal	40
Enzimas hepáticas anormales	40
Trombosis	15
Trombosis venosa	10
Trombosis arterial	5
Ocular	15

Se citan a continuación algunos detalles de la afección en distintos órganos y sistemas.

Piel

Se caracteriza por eritema malar, rash discoide, fenómeno de Raynaud, cianosis acral, eritema periungueal, livedo reticularis y rash maculopapular del tronco o extremidades. De los anteriores el asociado con más intensidad al LEG es el eritema malar. La fotosensibilidad es frecuente. La radiación ultravioleta B (rango 300-320 nm) tiene un efecto bien demostrado en la génesis de la enfermedad, la exposición a ésta induce apoptosis, incrementa la liberación de moléculas de adhesión y aumenta la reactividad de los linfocitos regionales. ⁽¹⁾

Musculoesqueléticas

La artritis es el signo clínico que con mayor frecuencia exhiben los pacientes a lo largo del tiempo. La artropatía no erosiva deformante en pacientes con LEG se denomina artropatía de Jaccoud y suele afectar las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsofalángicas y muñecas. Es usual el dolor articular que migra en 24-48 horas entre varias articulaciones. Hay dolor muscular, fatiga, tenosinovitis, bursitis, nódulos en tendones fibromialgia y ocasionalmente miositis. ⁽¹⁾

Hematológicas

Se caracterizan por anemia, leucopenia y trombocitopenia. En el seguimiento de pacientes con LEG es frecuente encontrar anemia a menudo con volumen corpuscular medio por debajo de lo normal, un reflejo de un proceso inflamatorio crónico que inhibe la transferencia de hierro. La anemia Coombs positiva es relativamente poco común al seguir a los pacientes. La leucopenia es común y hay característicamente linfopenia la cual, en pacientes sin tratamiento puede ser un reflejo de la actividad de la enfermedad. La trombocitopenia es usual. Los pacientes esplenectomizados pueden tener mayor propensión a vasculitis cutánea e infecciones. ⁽¹⁰⁾ Los fenómenos trombóticos, embólicos y hemorrágicos se describen adelante.

Renales

El involucro renal se encuentra frecuentemente incluso en ausencia de evidencia de anormalidad en suero o en orina. ⁽¹¹⁾ El examen de la orina en busca de proteinuria, células y análisis sérico en busca de azoemia son los métodos más efectivos para monitorizar rutinariamente a los pacientes. Hallazgos clínicos como hipertensión, descenso del complemento y linfopenia proveen una indicación clara de la progresión de la enfermedad renal. Pacientes con niveles bajos de albúmina (<40 mg/l) y con conteos linfocitarios de <1,000 tienen una posibilidad del 50% de sufrir progresión de deterioro de la función renal en un año. Alrededor del 25% de pacientes con proteinuria sin evidencia de hiperazoemia progresarán a ésta en el próximo año, en particular si se asocian a hipocomplementemia, leucopenia o hematuria. ⁽¹⁾

Cardiopulmonares

La afección cardíaca involucra las válvulas, miocardio, vías de activación y pericardio. Hay una relación entre endocarditis de Libman-Sacks y síndrome antifosfolípido. El riesgo de enfermedad coronaria prematura es mayor en las pacientes con LEG en particular si se asocian a hipercolesterolemia, hipertensión, uso de prednisona, falla ovárica prematura y obesidad.^(8, 12, 13, 14, 15) La tos y el dolor torácico al respirar orientan a involucro pulmonar aunque ninguno de los dos tiene un alto valor predictivo positivo. El daño pulmonar puede manifestarse como serositis, fibrosis, hemorragia y tromboembolia, la neumonitis lúpica aguda puede tener hasta un 50% de mortalidad por lo que su identificación es muy importante.⁽¹⁾

Neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son comunes en niños y adultos con LEG y son también asociadas a un peor pronóstico y a más daño acumulativo.^(16,17) Su presencia se asocia a una calidad de vida disminuida.⁽¹⁶⁾ El lupus eritematoso neuropsiquiátrico (LEGNP) puede ocurrir en ausencia de actividad serológica u otra manifestación sistémica de la enfermedad.^(18, 16, 19, 20, 21, 22, 17) La Academia Americana de Reumatología estableció la definición de caso para 19 síndromes neurológicos (tanto centrales como periféricos) asociados al LEG.⁽²³⁾ La prevalencia de LEGNP varía desde 14 hasta el 80% en los adultos.⁽³⁾ Entre el 28-40% de las manifestaciones del LEGNP ocurren antes o alrededor del momento del diagnóstico.⁽¹⁶⁾

Tabla 2	
Síndromes neuropsiquiátricos asociados a LEG (23)	
Manifestaciones en SNC	Manifestaciones en SNP
Meningitis aséptica	Neuropatía autonómica
Enfermedad vascular cerebral <ul style="list-style-type: none"> • Ictus • Ataque isquémico transitorio • Trombosis de seno venoso cerebral 	Miastenia gravis
Deterioro cognitivo <ul style="list-style-type: none"> • Delirium • Demencia • Deterioro cognitivo leve 	Neuropatía periférica
Síndromes desmielinizantes	Hipoacusia neurosensorial <ul style="list-style-type: none"> • Aparición súbita • Progresiva
Cefalea <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea tensional • Migraña 	Neuropatía craneal
Trastorno del movimiento (corea)	
Trastornos psiquiátricos <ul style="list-style-type: none"> • Psicosis • Trastornos del ánimo • Trastorno de ansiedad 	
Trastorno convulsivo	
Mielopatía transversa	

Los eventos adversos neurológicos en pacientes lúpicos pueden deberse a numerosos factores que incluyen hipertensión, uremia, trastornos metabólicos, toxicidad farmacológica, infección oportunista, enfermedades coincidentes y los efectos inflamatorios de la enfermedad misma;^(3, 8) de hecho, en un estudio se encontró que más de 2/5 de los síndromes neurológicos en pacientes con LEG no estaban directamente relacionados a lupus que afectara el sistema nervioso.⁽²⁴⁾ En el 85 % de los casos las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentan en el contexto de actividad sistémica de la enfermedad. Sin embargo, las crisis convulsivas, corea y mielopatía pueden ocurrir antes de haber hecho el diagnóstico de LEG.⁽⁵⁾ La vasta mayoría de los pacientes precisará de un estudio de resonancia magnética y una punción lumbar y probablemente también de al menos un EEG.⁽⁸⁾

Un problema frecuente es el deterioro en la memoria y en el procesamiento del pensamiento.^(25,26,27) El deterioro cognoscitivo del LEG puede afectar hasta al 80% de los pacientes en algún momento durante el curso de la enfermedad⁽³⁾ y se caracteriza por deterioro de la atención, fácil distracción, delirium, coma (en este caso debe sospecharse

neuroinfección) y episodios de psicosis.^(5, 8) La psicosis es inusual, algunos autores reportan asociación con anticuerpos anti P ribosomal.^(28,29,30) Puede generarse psicosis por esteroides, infección y muy raramente antimaláricos.⁽⁸⁾ Hay evidencia de que ocurre un deterioro cognoscitivo insidioso crónico en particular en aquellos pacientes con antecedente de delirium. Los trastornos más consistentes incluyen daño en la memoria verbal y no verbal, habilidades visuoespaciales, producción verbal y velocidad psicomotriz. También es común la atrofia cerebral.⁽⁵⁾ Los déficit irreversibles o la franca demencia son bastante menos comunes.⁽³⁾ Se ha reportado que muy raramente puede haber un síndrome amnésico debido a inflamación del hipocampo bilateral conocida como “encefalitis límbica”.⁽⁴⁾ Infartos isquémicos pueden presentar afasia, apraxia y disfunción visuoespacial.⁽⁵⁾ Los pacientes con LEG frecuentemente experimentan depresión, ansiedad y otros trastornos del afecto que no se correlacionan con proceso inflamatorio cerebral evidente. Alrededor del un quinto de los pacientes tendrá un episodio de depresión mayor durante su vida.⁽³⁾ Puede desarrollarse trastorno obsesivo compulsivo cuando ocurren microinfartos en los núcleos de la base.⁽¹⁾

Comúnmente se reporta cefalea. Deben buscarse causas secundarias distintas al LEG en pacientes con cefalea de nuevo inicio, severa o con cambio de patrón. La cefalea crónica recurrente usualmente no se relaciona al LEG^(4, 8) y aunque es común afirmar que la frecuencia de migraña es mayor en pacientes lúpicas (en especial en asociación a anticuerpos anticardiolipinas),⁽⁴⁾ al menos un estudio informa que no es así.⁽³¹⁾ A pesar de lo anterior, un cuadro de cefalea severa, que no remite y que postra al paciente, puede ser resultado directo de algún síndrome neuropsiquiátrico asociado al LEG.⁽⁸⁾ Los pacientes en tratamiento con prednisona u otros inmunosupresores están en mayor riesgo de meningitis por microorganismos típicos (neumococo por ejemplo) y por oportunistas (tuberculosis, criptococo, candida, etc.) asimismo son más susceptibles a infecciones virales (como herpes zoster). Adicionalmente, ciertos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno en particular) pueden causar raramente meningitis.^(5,32) El líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis lúpica suele presentar hiperproteinorraquia, hipogluorraquia, pleocitosis, bandas oligoclonales y un índice elevado de IgG.⁽⁸⁾

Las crisis convulsivas han mostrado un descenso en su frecuencia y suelen presentarse temprano en el curso de la enfermedad, pueden ser focales o generalizadas aunque las generalizadas de tipo tónico-clónico son las más frecuentes;^(5, 33, 34, 35) pueden aparecer en el contexto de actividad del lupus o no aunque con frecuencia se limitan al tiempo en el que el LEG está activo.^(5, 8) Causas potenciales de crisis en estas pacientes incluyen infecciones, trastornos metabólicos, toxicidad farmacológica (fenotiazinas, clozapina, medios de contraste, antimaláricos y clorhidrato de meperidina en pacientes con falla renal), infartos y tumores.⁽⁸⁾ Siempre deben de considerarse causas que simulen una crisis como pseudocrisis, síncope, trastornos del movimiento y narcolepsia.⁽³⁶⁾ La corea es el trastorno del movimiento con asociación establecida con LEG^(3,4,5,23) aunque muy raramente se ha reportado parkinsonismo.⁽³⁷⁾ La corea ocurre casi exclusivamente en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos en relación a infartos focales que afectan los ganglios basales sin embargo, en varios casos no es posible demostrar esta lesión por estudios de imagen.^(3,4, 8) La corea puede ser la primera manifestación clínica de LEG, puede ser uni o bilateral, evolucionar insidiosamente e incluso remitir espontáneamente.⁽³⁾ Aquellos pacientes con antecedente de

hipertensión o en tratamiento con ciclosporina pueden desarrollar encefalopatía posterior reversible.⁽³⁸⁾

La mielopatía suele manifestarse como mielitis transversa, usualmente localizada en la médula torácica y a veces se encuentra asociada a neuritis óptica o anticuerpos IgG anti-neuromielitis óptica.^(3,4,39) Se presenta clínicamente como una paraparesia o tetraparesia flácida súbita con pérdida del control de esfínteres la cual se denomina frecuentemente “mielitis longitudinal aguda”.⁽⁴⁾ Es típicamente una manifestación temprana del LEG,⁽⁵⁾ afecta a 1-2% de los pacientes con LEG,⁽³⁾ puede encontrarse pleocitosis en el 50% de los casos así como hipoglucorraquia y tiene una edad media de presentación de 19 años.^(5, 8) Algunos pacientes pueden tener recurrencias y parece ser isquémica en origen pero aun no se aclara si es un reflejo de vasculopatía lúpica o por efecto de trombosis mediada por anticuerpos antifosfolípidos.⁽⁵⁾ La mielopatía del LEG se distingue de la encontrada en esclerosis múltiple en que esta última se limita usualmente a menos de 2 a 3 segmentos espinales.⁽⁴⁾ Los síndromes neurológicos focales del LEG pueden simular varias características clínicas de la esclerosis múltiple (EM); al igual que las lesiones de EM, estas lesiones pueden presentar un patrón remitente recurrente focal que involucra áreas como el nervio óptico, tallo cerebral y médula espinal. Ocasionalmente los pacientes con LEG tienen bandas oligoclonales en el LCR o bien, síntesis intratecal incrementada de IgG. Algunos pacientes con EM tienen anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidos.⁽³⁾ Siempre deben considerarse causas infecciosas y compresión por fractura vertebral.⁽⁸⁾ No se ha encontrado relación entre LEG y esclerosis lateral amiotrófica.⁽⁴⁾

El LEG afecta al nervio periférico en la forma de polineuropatía, neuropatía craneal, disautonomía, neuropatías por atrapamiento y mononeuritis múltiple siendo esta última un reflejo de la vasculitis superimpuesta.^(5, 40,41) El síndrome de túnel del carpo se presenta en hasta el 30% de los casos. Es usual encontrar síntomas sensitivos con algunos datos de afección motora moderados, en particular en los miembros inferiores, con involucro de los músculos del pie.⁽⁵⁾ Alrededor de un quinto de los pacientes presentan neuropatía periférica sensitiva o sensitivo motora axonal la cual es usualmente moderada, distal y simétrica.⁽⁴²⁾ La neuropatía craneal refleja la mayoría de las veces una lesión intra-axial.⁽⁵⁾ Ocorre en 1-2% de los pacientes^(8, 43) y se debe la mayoría de las veces a vasculitis o infarto,^(44, 45, 46) aunque hay casos de parálisis facial en relación a angioedema.⁽⁴⁷⁾ La afección oculomotora (incluyendo paresia de la mirada, oftalmoplejía internuclear y desviación oblicua) y del séptimo nervio craneal son las más frecuentes^(5, 43) aunque se han reportado neuritis óptica y sordera neurosensorial.^(1,48, 49, 50, 51, 52) Independientemente de si hay o no neuropatía sensitiva, muchos pacientes con LEG presentan datos de neuropatía autonómica que incluyen respuesta pupilar anormal, disminución en la sudoración, pérdida de reflejos cardiovasculares y alteración en la motilidad gastrointestinal.^(43,53) Un síndrome de polineuropatía aguda desmielinizante por clínica y electrodiagnóstico similar al Guillain Barré se ha reportado en quizás 1% de los pacientes, así también, se ha reportado polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante.⁽³⁾ Se ha encontrado asociación entre LEG y miastenia gravis.^(3,4, 8)

Alrededor de la mitad de los pacientes tienen evidencia histológica de miopatía pero en la mayoría de los casos estos hallazgos se limitan a un escaso infiltrado inflamatorio, atrofia de las fibras tipo II (relacionada al tratamiento con esteroides), miopatía vacuolar subclínica

(frecuentemente asociada al uso de cloroquina) y raramente polimiositis.⁽⁵⁾ A todo paciente con LEG y debilidad muscular y/o CPK elevada debe de descartársele hipotiroidismo.⁽⁸⁾

Tromboembólicas

Las manifestaciones tromboembólicas se tratarán en el apartado “lupus, síndrome antifosfolípido y trombosis”.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas son muy diversas y el espectro de la enfermedad puede variar desde artralgias con una leve afección dérmica hasta una enfermedad que compromete la vida.⁽³⁾ En 1982 la Academia Americana de Reumatología revisó y estableció los criterios actualmente aceptados para el diagnóstico de la enfermedad permitiendo así, un parámetro mas objetivo para la definición de casos (Tabla 3). Estos criterios fueron revisados 10 años después.

Tabla 3. Criterios revisados para el diagnóstico de LEG ^(54, 55)	
Criterio	Definición
Erupción malar	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
Erupción discoide	Placas eritematosas elevadas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
Úlceras bucales	Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
Serositis	a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
Trastorno renal	a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
Trastorno neurológico	a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
Trastorno hematológico	a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien b. Leucopenia: menos de 4.000/mm ³ en dos o en más ocasiones c. Linfopenia: menos de 1.500/mm ³ en dos o más ocasiones, o bien d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm ³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
Trastorno inmunitario	a. Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien b. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien c. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm. d. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolípidos basado en: 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o 3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Para realizar el diagnóstico de LEG se requiere cumplir con 4 de los 11 criterios (no necesariamente de manera simultánea ^(2,4)). La sensibilidad aproximada de estos criterios es del 75% y la especificidad del 95%. ⁽²⁾ Al igual que con otras enfermedades, los criterios deben de ser utilizados con objetividad en virtud de que llevan la finalidad de ofrecer un marco de referencia para el diagnóstico en vista de la amplia variedad de manifestaciones clínicas que caracterizan a la patología. Hay descritas al menos 330 formas de presentación distintas de la enfermedad (tabla 2), asimismo hay pacientes que padecen la enfermedad y que cumplen menos de cuatro criterios, varios de ellos no son específicos y pueden verse en otras enfermedades o incluso en sujetos sanos. ⁽³⁾

Tratamiento

La revisión del tratamiento del lupus sobrepasa los límites de este trabajo, basta decir que el pilar del tratamiento es la supresión de la autoinmunidad con medicamentos que incluyen antimaláricos, esteroides, citotóxicos e inmunomoduladores.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) hace referencia a la asociación clínica entre anticuerpos antifosfolípido y un síndrome de hipercoagulabilidad. Los anticuerpos antifosfolípido se dirigen contra los fosfolípidos, las proteínas que fijan a éstos o ambos. Los anticuerpos anti-fosfolípido que con mayor frecuencia se detectan son los anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I y anticuerpos anticoagulante lúpico. En términos generales, los anticuerpos anticoagulante lúpico son más específicos para SAF mientras que los anticuerpos anticardiolipina son más sensibles. La especificidad de los anticuerpos anticardiolipina para el SAF incrementa entre más alto es el título y es mayor con el isotipo IgG que con el IgM; sin embargo, no hay una asociación definitiva entre alguna manifestación clínica y un subgrupo particular de anticuerpos anti-fosfolípido. ⁽⁵⁶⁾ A pesar de su nombre, los anticuerpos anticoagulante lúpico se asocian más con eventos tromboembólicos que con hemorrágicos. En sí, los anticuerpos anti-fosfolípido pueden interferir con las vías anticoagulantes y procoagulantes. ⁽⁵⁷⁾ Aunque no se incluya dentro de los criterios para el diagnóstico de SAF, los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I se relacionan estrechamente con trombosis. ⁽⁵⁸⁾ Los anticuerpos antifosfolípido pueden ocurrir en asociación a infecciones, cáncer, hemodiálisis y el uso de drogas aunque en estos casos suelen ser del isotipo IgM, están presentes en baja cantidad y no se asocian a eventos trombóticos. ⁽⁵⁶⁾ El isotipo IgA tiene reportes anecdóticos de asociación con infarto cerebral, Guillain Barre y mielopatía. ⁽⁵⁹⁾

Patogenia

Existen varias hipótesis para explicar porque los anticuerpos anti-fosfolípido producen trombosis, éstas incluyen la activación de células endoteliales, lesión vascular endotelial mediada por oxidación del colesterol LDL e interferencia o modulación de la función de las proteínas fijadoras de fosfolípidos involucradas en la regulación de la coagulación. ⁽⁵⁶⁾

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza al cumplir el paciente al menos uno de dos criterios clínicos y al menos uno de dos criterios de laboratorio. Existen descritos al menos dos formas de la enfermedad: una forma primaria, en la cual el síndrome ocurre sin asociación evidente a otra enfermedad autoinmune (53.1%), y una forma secundaria en la que aparece en asociación a una enfermedad autoinmune o a otra enfermedad (46.9%).⁽⁶⁰⁾ Alrededor del 80% de los pacientes con anticoagulante lúpico tienen anticuerpos anticardiolipina, mientras que el 20% de los pacientes positivos para anticuerpos anticardiolipina tiene anticoagulante lúpico. Del 60-80% de los pacientes con SAF primario son mujeres.⁽⁶¹⁾ Los criterios diagnósticos se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Síndrome antifosfolípido Criterios diagnósticos⁽⁴⁾
Criterios Clínicos
<i>Trombosis vascular</i> <ul style="list-style-type: none">• Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos que ocurra en cualquier tejido u órgano, confirmado por estudio de imágenes, estudios doppler o histopatológicos. La trombosis puede involucrar el sistema vascular cerebral, arterias coronarias, sistema pulmonar, sistema venoso o arterial en las extremidades, venas hepáticas y renales, arterias o venas oculares, o en glándula suprarrenal.
<i>Complicaciones del embarazo</i> <ul style="list-style-type: none">• Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales en la semana 10 de gestación o después de ella; o• Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales en la semana 34 de gestación o antes de ésta debido a preclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria severa; o• Tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicados antes de la décima semana de gestación.
Criterios de laboratorio
<ul style="list-style-type: none">• Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles moderados o altos a nivel sanguíneo en dos o más ocasiones con diferencia de seis meses.• Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1• Anticuerpos anticoagulante lúpico• Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones con una diferencia de doce meses

La manifestación principal del síndrome antifosfolípido es la trombosis recurrente arterial o venosa, abortos recurrentes y fenómenos oclusivos vasculares catastróficos. Las trombosis no se diferencian clínicamente de las atribuidas a otras causas. La trombosis de las arteriolas glomerulares puede generar proteinuria no inflamatoria y falla renal, puede ocurrir enfermedad valvular cardíaca y es frecuente la lesión microangiopática cerebral. Muchos pacientes manifiestan livedo reticularis.⁽⁶¹⁾ El síndrome antifosfolípido catastrófico hace referencia a un cuadro grave, raro y abrupto de trombosis de pequeño y mediano calibre que

ocurre a lo largo de pocos días y que afecta a múltiples órganos con compromiso de la vida, frecuentemente hay trombocitopenia y puede ocurrir aun en el contexto de una aparente adecuada anticoagulación. El síndrome antifosfolípido catastrófico y la púrpura trombocitopénica trombótica pueden simular un cuadro de LEGNP.⁽⁸⁾ Se ha reportado pseudotumor cerebri en asociación a trombosis del seno venoso.⁽⁵⁾

Tras un seguimiento de 3 años en hombres sanos con títulos moderados a altos de anticuerpos anticardiolipina IgG, se encontró que tenían un riesgo de tromboembolia pulmonar o tromboflebitis 8 veces mayor que los controles. El 14% de las mujeres que han sufrido 3 o más pérdidas fetales consecutivas son positivas para anticuerpos antifosfolípido.⁽⁶¹⁾

Varios síndromes neurológicos se han asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. No se ha logrado demostrar que la presencia de anticuerpos antifosfolípido guarde relación con la migraña, asimismo, los datos tampoco han podido establecer una relación entre anticuerpos antifosfolípido y el curso clínico de casos con esclerosis múltiple probable o definitiva. Posiblemente los anticuerpos antifosfolípido representen un factor de riesgo para el desarrollo de mielopatía transversa y se ha demostrado con seguridad que títulos altos de anticuerpos anticardiolipina IgG se relacionan con epilepsia.⁽³⁾ Los síndromes neurológicos se listan en la tabla 5.

Tabla 5. Síndromes neurológicos asociados a anticuerpos antifosfolípidos ^(3, 56)
Isquemia cerebral <ul style="list-style-type: none"> • Infarto • Ataque isquémico transitorio • Trombosis del seno venoso cerebral
Isquemia ocular
Demencia <ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía isquémica aguda • Con síndrome de Sneddon • Sin síndrome de Sneddon
Convulsiones
Mielopatía transversa
Cefalea <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad desmielinizante
Corea
Síndrome de Guillain Barré
Neuropatía periférica <ul style="list-style-type: none"> • Mononeuritis múltiple
Sordera sensorineural <ul style="list-style-type: none"> • Instauración súbita • Progresiva
Amnesia global transitoria
Trastornos psiquiátricos

Tratamiento

La presencia de anticuerpos anticardiolipina en títulos altos en pacientes con un evento clínico ambiguo (como un aborto muy temprano por ejemplo), pero que no han desarrollado SAF o bien, anticuerpos anticardiolipina en títulos altos en pacientes con LEG sin eventos tromboticos, usualmente se tratan con antiagregantes plaquetarios como tratamiento preventivo de fenómenos tromboembólicos aunque esta medida no está respaldada por estudios clínicos.⁽³⁾ El antecedente de uno de estos fenómenos (por definición SAF entonces) llevará a la necesidad de anticoagular indefinidamente al paciente en virtud de proveerle mayor protección.^(3, 61)

Lupus, síndrome antifosfolípido y trombosis

Debido a que personas asintomáticas con títulos altos de anticuerpos antifosfolípido pueden pasar años sin sintomatología, es probable que sea necesaria una lesión vascular o bien activación celular para que se genere la trombosis. Al parecer el mecanismo por el que ocurre la trombosis se basa en la migración de la fosfatidilserina al exterior de la membrana celular durante la activación o apoptosis de plaquetas, células endoteliales y trofoblastos; la beta-2 glicoproteína I circulante se fija a la fosfatidilserina y los anticuerpos antifosfolípido se fijan a la beta-2 glicoproteína I, induciendo moléculas de adhesión y activando la trombosis.⁽⁶¹⁾ Se cree que la beta-2 glicoproteína I es un anticoagulante natural.⁽⁵⁶⁾ En condiciones normales los anticuerpos antifosfolípido pueden inducir apoptosis, y la beta-2 glicoproteína puede funcionar como una parte del mecanismo normal de eliminación de las células apoptóticas.⁽⁶¹⁾ Una segunda teoría cita que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas son fagocitadas por macrófagos los cuales se activan y producen daño endotelial. Hay autoanticuerpos contra las LDL oxidadas en asociación a anticuerpos anticardiolipina, y algunos anticuerpos anticardiolipina tienen reacciones cruzadas con LDL oxidadas.⁽⁵⁶⁾ La deficiencia hereditaria de proteína C, proteína S, antitrombina III y la resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden) pueden incrementar el riesgo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípido.⁽⁶¹⁾

Las características histopatológicas del SAF reflejan una combinación de muchos procesos fisiopatológicos que incluyen: microangiopatía trombotica, isquemia secundaria a desprendimiento del coágulo y embolización arterial y embolización periférica de fuentes venosas, arteriales o intracardiacas.^(56, 62) Puede haber variabilidad clínica con los hallazgos patológicos; en un estudio en necropsias de pacientes con LEG,⁽⁶²⁾ las áreas macroscópicamente evidentes de infarto ocurrieron en el 17% de los casos y sólo el 12% tenía infartos mayores de 1 cm, usualmente en el territorio de distribución de la arteria cerebral media. La verdadera vasculitis es rara (si es que ocurre) en el SAF primario.^(56, 62)

En pacientes con LEG la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina varía del 15-30% mientras que para los anticuerpos anticoagulante lúpico van del 15-34%.⁽⁵⁶⁾ En pacientes con LEG y antecedente de EVC la frecuencia de anticoagulante lúpico es del 38% y de anticuerpos

anticardiolipina del 43%.⁽⁶²⁾ Se ha reportado que en pacientes con lupus eritematoso sistémico entre el 50-70% de aquellos con positividad para anticuerpos anticardiolipinas desarrollarán SAF a lo largo de los próximos 20 años y un 30% no tendrá datos clínicos de SAF luego de 7 años de seguimiento.^(63,64) La forma secundaria (es decir, asociada a una enfermedad autoinmune u otra enfermedad) ocurre en el 46.9% de los casos de SAF.⁽⁶⁰⁾

Los eventos tromboembólicos ocurren hasta en el 15% de los pacientes con LEG y están frecuentemente en asociación a síndrome antifosfolípido. Se ha descrito que la frecuencia de eventos vasculares cerebrales en estos pacientes va del 2-15% según una fuente consultada.^(3,62) Los anticuerpos anticoagulante lúpico, con y sin anticuerpos anticardiolipina asociados, están relacionados con mayor frecuencia a un estado protrombótico.⁽⁵⁹⁾ La afección tromboembólica cerebral incluye ataque isquémico transitorio, infarto, corea, convulsiones, demencia multiinfarto, encefalopatía, pseudotumor cerebri, trombosis venosa cerebral, amaurosis fugax y migraña. La lesión a otras estructuras incluye mielitis transversa y mononeuritis múltiple.⁽⁵⁶⁾ Alrededor de un 10% de las víctimas de un primer infarto cerebral tienen serología positiva para anticuerpos antifosfolípido.^(61, 59) El infarto cerebral parece tener tendencia a aparecer durante los 5 primeros años luego del diagnóstico de LEG.⁽⁶²⁾ Los infartos asociados a anticuerpos antifosfolípido son generalmente de tamaño moderado y ubicados en el territorio de las ramas grandes y pequeñas de la arteria cerebral media. La angiografía es normal en 1/3 de los casos.⁽⁵⁹⁾

En los pacientes con SAF la trombosis venosa (en particular trombosis venosa profunda en las piernas) es más frecuente que la arterial, sin embargo, de las trombosis arteriales, el sitio de mayor afectación es el cerebro representando el ataque isquémico transitorio y el infarto cerebral la mayoría de las oclusiones arteriales. Le siguen en orden de frecuencia la oclusión coronaria. Aproximadamente un 4% de los pacientes con SAF primario o secundario tienen vegetaciones en las válvulas mitral o aórtica.⁽⁵⁶⁾ Los pacientes con LEG y enfermedad valvular cardíaca (con o sin endocarditis trombótica no bacteriana), tienen un mayor riesgo de EVC.⁽⁶²⁾ En un estudio,⁽⁶⁰⁾ el infarto cerebral representó la principal manifestación trombótica arterial del SAF y ocurrió en el 13.7% de los pacientes; se observaron también ataque isquémico transitorio en el 7% y amaurosis fugax en el 2.8%. En otro estudio,⁽⁶⁶⁾ que incluyó 1000 pacientes durante un período de seguimiento de 10 años mostró que el infarto cerebral se presentó en el 11.8% de los casos seguido del infarto al miocardio en el 7.4% y el embolismo pulmonar en el 5.9%. Señales de microembolización al cerebro detectadas mediante Doppler transcraneal son más frecuentes en pacientes con LEG y alguno de los síndromes neuropsiquiátricos en comparación a los pacientes sin afección neuropsiquiátrica.⁽⁶²⁾

El compromiso renal, la hipertensión y títulos muy altos de anticuerpos anti-DNA ocurren significativamente más comúnmente en pacientes con LEG y EVC que en aquellos con LEG sin EVC.⁽⁶²⁾ Se ha comprobado que la persistencia de anticuerpos antifosfolípido positivos en pacientes con y sin LEG se asocia a deterioro cognitivo probablemente en relación a microinfartos. Aunque no son específicas del SAF, pueden verse lesiones pequeñas hiperintensas en T2 y FLAIR subcorticales en pacientes con anticuerpos antifosfolípido.⁽³⁾ La hemorragia intracraneana ocurre con menos frecuencia que el infarto. El riesgo de infarto recurrente en pacientes con un primer infarto y anticuerpos antifosfolípido puede ser de hasta del 10%.^(59,70) Alrededor del 6% de los pacientes con LEG mueren a causa de EVC.⁽⁶²⁾

PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades autoinmunes están teniendo un incremento en la incidencia en los últimos años. Estas patologías en casi en la totalidad de los casos tienen un impacto negativo importante en la calidad de vida del paciente, la morbilidad asociada es alta, las probabilidades de efectos secundarios y otras patologías relacionadas al tratamiento son comunes, aumentan la mortalidad y representan en general, un costo de significancia para los sistemas de salud. El lupus eritematoso generalizado (LEG) es a consideración de muchos la más compleja de las enfermedades de este grupo, tiene un amplio patrón de presentación y la intensidad de la gravedad de la enfermedad varía considerablemente de un paciente a otro. Los eventos tromboembólicos ocurren hasta en el 15% de los pacientes con LEG y están frecuentemente en asociación a síndrome antifosfolípido. Se ha descrito que la frecuencia de eventos vasculares cerebrales en estos pacientes varía del 8-10% y puede representar la consecuencia de uno o más de los factores descritos que incluyen un efecto del proceso inflamatorio crónico (vasculopatía), un estado de hipercoagulabilidad asociado a anticuerpos antifosfolípidos, endocarditis con cardioembolismo, o la resultante de aterosclerosis temprana que ha sido reportada con un riesgo de hasta 9 veces mayor en comparación a la población en general. Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran entre el 1 al 5% de los sujetos jóvenes y sanos, la frecuencia de este hallazgo se incrementa con la edad y con la coexistencia de enfermedades crónicas, al momento no hay datos suficientes para determinar si esto de alguna manera predice fenómenos oclusivos vasculares en personas sanas. La presencia de fenómenos tromboembólicos asociados a positividad para anticuerpos antifosfolípidos son las características determinantes del síndrome antifosfolípido, éste puede existir en asociación a enfermedades autoinmunes (SAF secundario 46.9%) o no (SAF primario 53.1% de los casos).⁽³⁾ Se ha reportado que en pacientes con lupus eritematoso sistémico entre el 50-70% de aquellos con positividad para anticuerpos anticardiolipinas desarrollarán SAF a lo largo de los próximos 20 años y un 30% no tendrá datos clínicos de SAF luego de 7 años de seguimiento.^(63, 64) Se han relacionado a los anticuerpos antifosfolípidos múltiples complicaciones en el sistema nervioso central y periférico que incluyen ataque isquémico transitorio, infarto cerebral (trombótico o embólico), corea, crisis epilépticas, demencia multiinfarto, mielitis transversa, encefalopatía, migraña, pseudotumor cerebri, trombosis vascular cerebral, mononeuritis múltiple y amaurosis fugax. El infarto cerebral se ha reportado como la principal manifestación trombótica arterial secundaria al SAF y se presenta en el 13.1% de los casos.

JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso generalizado puede afectar al sistema nervioso central y periférico de múltiples maneras, las complicaciones oclusivas vasculares se observan en por lo menos un 15% de los casos y están con frecuencia en asociación al síndrome antifosfolípido. Dada la alta morbilidad y el compromiso importante para la calidad de vida asociada a estos eventos, se hace manifiesta la importancia de tener la mayor cantidad de información posible sobre las características que comparten los pacientes con lupus eritematoso generalizado que desarrollan eventos vasculares cerebrales en virtud de que al conocer mejor los factores que influyen en su aparición, se tendrán más elementos para establecer medidas preventivas tempranas, medidas de tratamiento, relaciones causales e incluso, información pronóstica.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar las características de los pacientes con lupus eritematoso generalizado que presentan enfermedad vascular cerebral (EVC) en comparación a pacientes con lupus eritematoso generalizado que no presentan un evento vascular cerebral.

Objetivos específicos

- Determinar las características demográficas (edad y sexo) entre los pacientes portadores de LEG con y sin antecedente de EVC.
- Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF) y LEG con y sin antecedente de EVC.
- Conocer el porcentaje de pacientes con LEG y antecedente de un evento vascular cerebral (EVC) que presentan positividad para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y/o anticuerpos anti beta-2 microglobulina I.
- Establecer si existe una relación entre el número de criterios cumplidos al momento del diagnóstico de la enfermedad y el desarrollo posterior de un EVC.
- Determinar qué porcentaje de pacientes con LEG y EVC padecen también obesidad.
- Determinar si la existe alguna asociación entre otras enfermedades y la presencia de EVC en pacientes con LEG.
- Conocer la cantidad de pacientes que presentan otro evento tromboembólico distinto al cerebral ya sea o no en asociación a SAF.
- Determinar las características de los incisos 1,2 y 3 en los diferentes subtipos de EVC: isquemia cerebral transitoria, infarto cerebral arterial, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea y trombosis venosa cerebral.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

El desarrollo de eventos vasculares cerebrales en pacientes con lupus eritematoso generalizado no tiene relación alguna con el género, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad, hipertensión, dislipidemia y la presencia de síndrome antifosfolípido.

Hipótesis alterna

El desarrollo de eventos vasculares cerebrales en pacientes con lupus eritematoso generalizado tiene relación alguna con el género, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad, hipertensión, dislipidemia y la presencia de síndrome antifosfolípido.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional, transversal comparativo, de casos y controles.

Criterios de inclusión y exclusión

Para el grupo en estudio

- Pacientes mayores de 18 años
- Cualquier género
- Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado según los criterios de la Academia Americana de Reumatología.
- Determinación previa de anticuerpos antifosfolípidos, específicamente anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y/o anticuerpos anti beta-2 microglobulina I, con o sin diagnóstico de síndrome antifosfolípido secundario
- Con antecedente de algún evento vascular cerebral que incluyen: infarto isquémico, ataque isquémico transitorio, trombosis de seno venoso cerebral, hemorragia intraparenquimatosa y hemorragia subaracnoidea.

Para el grupo control

- Pacientes mayores de 18 años
- Cualquier género
- Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado según los criterios de la Academia Americana de Reumatología.
- Determinación previa de anticuerpos antifosfolípidos, específicamente anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y/o anticuerpos anti beta-2 microglobulina I, con o sin diagnóstico de síndrome antifosfolípido secundario
- Sin antecedente de evento vascular cerebral que incluyen: infarto isquémico, ataque isquémico transitorio, trombosis de seno venoso cerebral, hemorragia intraparenquimatosa y hemorragia subaracnoidea.

Criterios de exclusión

- Expediente incompleto o no disponible
- Que el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado no se haya confirmado

Lugar y fecha de realización

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en México Distrito Federal entre el 1 de octubre del 2009 y el 1 de julio del 2010.

Sujetos de estudio

Del registro institucional de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) se seleccionaron 102 casos en los que hubo algún tipo de evento vascular cerebral en los últimos 10 años y 108 casos sin este antecedente, los pacientes registrados se les hizo diagnóstico de LEG entre los años de 1967 al 2008. Los controles se seleccionaron en forma aleatoria de acuerdo al número de expediente de los casos (número de expediente más cercano al caso, ya sea el anterior o el subsecuente)

En cada paciente del grupo de control se registraron los siguientes datos:

- Fecha de nacimiento y género
- Años del diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (LEG)
- Meses de evolución hasta hacerse el diagnóstico de LEG
- Presencia de criterios para el diagnóstico de LEG según la Academia Americana de Reumatología
- Datos para la cuantificación de la intensidad de la enfermedad al momento del diagnóstico según la clasificación MEX-SLEDAI
- Antecedentes de neurolupus, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, valvulopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, trombosis venosa, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, hipotiroidismo, otras enfermedades, tratamiento del lupus, dosis de prednisona, diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF), presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti beta-2 microglobulina I), años del diagnóstico de SAF y su tratamiento.

En cada paciente del grupo caso se registraron los siguientes datos:

- Los mismos datos que para los pacientes control más los siguientes
- Antecedentes de evento vascular cerebral (EVC)
- Tipo de EVC (isquémico o hemorrágico)
- Características del EVC isquémico: Presencia o no del mismo, tiempo desde el diagnóstico de LEG y la aparición del EVC, año en que se presentó, territorio vascular involucrado, tipo de EVC según su tamaño (lacunar, territorial o hemisférico), tipo de ataque isquémico transitorio, informe de ecocardiograma, presencia o no de anormalidad y de estar presente identificar la misma, informe de electrocardiograma, presencia de tomografía axial computarizada, resonancia magnética, angiorresonancia magnética, doppler carotideo, doppler transcaneal, presencia de vasculopatía por imagen, punción lumbar.
- Características de la hemorragia intracraneal: Presencia o no de la misma, año de diagnóstico, etiología, localización, presencia de ruptura intraventricular y tratamiento.
- Características de la hemorragia subaracnoidea: Presencia o no de la misma, etiología (aneurismática, malformación arteriovenosa (MAV), asociada a anticoagulantes, etc.), localización del aneurisma, tratamiento del aneurisma y MAV.
- Presencia de trombosis venosa cerebral y si hubo o no hemorragia asociada
- Fecha de última visita, recurrencia del EVC, año del EVC recurrente, puntaje en la escala de Rankin actual y meses de seguimiento.
- En caso de ocurrir, año de la defunción.

Definición de variables

- *Lupus eritematoso sistémico*: Enfermedad autoinmune crónica y recurrente que cumple al menos 4 de los 11 criterios diagnósticos según los criterios de la Academia Americana de Reumatología.
- *Clasificación de MEX-SLEDAI*: Modificación para países en vías de desarrollo de la escala SLEDAI (*systemic lupus erythematosus disease activity index* – índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso generalizado) que consiste en una serie de diferentes puntos e incluye la revisión de diversos sistemas (nervioso central y periférico, cardiovascular, nefrológico, esquelético, entre otros) en el examen físico del paciente que al sumarlas permite determinar la intensidad de la enfermedad lúpica en un momento dado. La actividad leve o inactiva muestra una puntuación entre 2 a 4 puntos mientras que la actividad moderada fluctuará entre 4 y 8, la actividad severa o grave o un brote mostrará uno de cualquiera de los parámetros de evaluación con 8 puntos.
- *Diabetes mellitus tipo 2*: Nivel sérico de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL ó presencia de síntomas clásicos de diabetes mellitus (polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida de peso) mas una glicemia al azar ≥ 200 mg/dL ó glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 gr de glucosa
- *Hipercolesterolemia*: Colesterol sérico tras 14 horas de ayuno ≥ 200 mg/dL
- *Hipertrigliceridemia*: Triglicéridos séricos tras 14 horas de ayuno ≥ 150 mg/dL
- *Neurolupus*: Presencia de uno o más de los 19 síndromes neurológicos centrales o periféricos asociados al LEG según la Academia Americana de Reumatología.
- *Tabaquismo*: Hábito de fumar cigarrillos, habanos, pipa o masticar tabaco.
- *Etilismo*: Consumo de alcohol incluido aquel que ocurre de manera social.
- *Obesidad*: Presentar un índice de masa corporal por encima de 30.
- *Índice de masa corporal*: peso en kilogramos/talla en metros al cuadrado.
- *Valvulopatía*: Presencia de vegetaciones, insuficiencia o estenosis valvular cardiaca.
- *Insuficiencia cardiaca*: Signos o síntomas de incapacidad del corazón para mantener un gasto cardiaco de acuerdo a las necesidades de la persona.
- *Cardiomiopatía*: Afección del músculo cardiaco en asociación o no al LEG.
- *Tromboembolismo venoso*: Presencia de tromboembolismo en la circulación venosa superficial o profunda de los miembros inferiores, circulación pulmonar o algún otro sitio.
- *Otros eventos trombóticos*: Presencia de tromboembolismo en la circulación arterial miocárdica, periférica, retiniana o en algún otro sitio.
- *Hipertensión arterial*: Al menos dos tomas de presión arterial tomadas bajo las mismas circunstancias con mediciones $\geq 140/90$ mmHg.
- *Hipotiroidismo*: Niveles de T3 < 1.34 , T4 < 78.38 y/o TSH > 5.60
- *Otras enfermedades*: Cualquier otra patología relevante que se presentara en los pacientes con LEG ya sea con relación éste o no.
- *Síndrome antifosfolípido*: Presencia de fenómenos tromboembólicos mas serología positiva para anticuerpos antifosfolípido según los criterios del consenso internacional del año 2006 para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido definitivo.

Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se describen en proporciones y las cuantitativas en medias con desviación estándar o como medianas y rango intercuartilar. Para el análisis comparativo entre los pacientes con y sin EVC, se utilizó la prueba de chi-cuadrada o exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba de t de Student o U de Mann Whitney para las cuantitativas (dependiendo de la distribución de las variables; para la comparación de varios grupos (por ejemplo, los tipos de EVC y controles) la prueba de Kuskall Wallis.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 210 pacientes de los cuales 102 pertenecieron al grupo de casos (lupus con antecedente de evento vascular cerebral), y 108 al grupo de controles (lupus sin antecedente de evento vascular cerebral). Para ambos grupos la mayoría de los pacientes incluidos fueron mujeres (Tabla 1). La edad media de los pacientes estudiados fue de 44 años para los pacientes que no tuvieron EVC y 43 años para aquellos que si lo presentaron.

Variable	LEG sin EVC	LEG con EVC	Valor de la <i>p</i>
Sexo	Mujeres 104 (96.3%)	Mujeres 90 (88.2%)	0.028
	Hombres 4 (3.7%)	Hombres 12 (11.8%)	
	Total 108 (100%)	Total 102 (100%)	----
Edad	44.5 años (12.4%)	43.1 años (13.9%)	0.45

LEG: Lupus eritematoso generalizado. EVC: Evento vascular cerebral

Dado que la mayor parte de la población incluida en este estudio fueron mujeres, podría por ende estimarse que el EVC es más frecuente en éstas sin embargo, al analizar a cada grupo de pacientes (es decir, hombres y mujeres por grupos separados), se evidencia que la proporción de pacientes afectados con EVC isquémico arterial o venoso sobre el total de pacientes con lupus eritematoso generalizado es mayor en varones. Los pacientes del sexo masculino mostraron la mayor frecuencia en el subgrupo de casos constituido por ataque isquémico transitorio y trombosis venosa cerebral. La hemorragia intracraneal tanto intraparenquimatosa como subaracnoidea se presentó únicamente en mujeres (Tabla 2).

Sexo		Sin EVC	AIT	ICA	HIC	HSA	TVC	Total
Mujer	Recuento	104	22	38	15	6	9	194
	Porcentaje dentro del tipo de EVC	96.3%	84.6%	86.4%	100%	100%	81.8%	92.4%
Hombre	Recuento	4	4	6	0	0	2	16
	Porcentaje dentro del tipo de EVC	3.7%	15.4%	13.6%	0%	0%	18.2%	7.6%
Total		108	26	44	15	6	11	210

EVC: Evento vascular cerebral. AIT: Ataque isquémico transitorio. IC: Infarto cerebral arterial.
HIC: Hemorragia intracraneal. HSA: Hemorragia subaracnoidea. TVC: Trombosis venosa cerebral.

La hemorragia intracerebral fue clasificada como hipertensiva en 71% de los casos, asociada a anticoagulantes orales en el 7% y otras causas en el 21%. En el 43% de los casos la hemorragia fue lobar, en el 22% intraventricular y en el 14% en los ganglios basales.

Se documentó (y se asoció) aneurisma intracraneal en 2 de los casos de hemorragia intracerebral. La localización de la trombosis venosa cerebral correspondió a alguno de los senos laterales en el 63.6% de los casos y al seno longitudinal superior en el 36.3% de los casos restantes.

En el grupo de casos, distribuidos según el tipo de evento vascular cerebral (EVC), la edad media de los pacientes se mantuvo relativamente constante con la excepción de la trombosis venosa cerebral, pues los pacientes con este diagnóstico tenían en promedio 10 años menos que aquellos pertenecientes a los otros grupos de tipos de EVC (Figura 1).

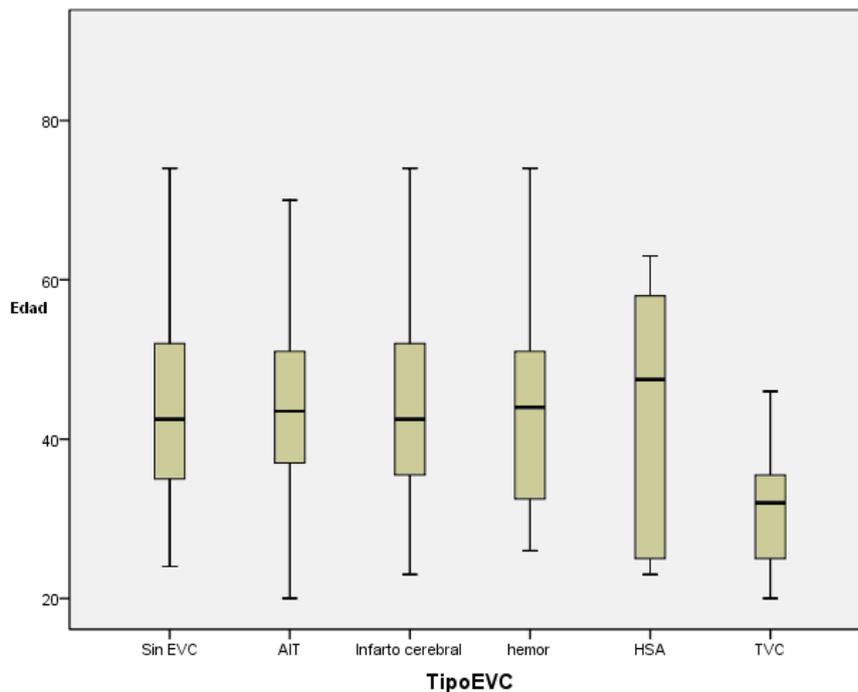


Figura 1. Edad de los pacientes estudiados según el tipo de EVC.

En relación al tiempo de evolución desde el diagnóstico de LEG hasta el desarrollo de EVC se encontró que este último se presenta en el 25% de los casos en los primeros 12 meses de la enfermedad, otro 25% lo presentarán después de 132 meses de la enfermedad y el restante 50% entre los 12 y los 132 meses.

Las características clínicas presentes al momento del diagnóstico de pacientes con y sin presencia de EVC mostraron diferencias de significancia. Según estos resultados (tabla 3), ciertas variables tomadas aisladamente y presentes en el momento del diagnóstico de la enfermedad tienen una asociación mayor con EVC.

Tabla 3. Características clínicas al momento del diagnóstico de lupus eritematoso generalizado en pacientes con y sin evento vascular cerebral			
Variable	LEG sin EVC	LEG con EVC	Valor de la p
Eritema malar	45.7% (49)	54.9 (56)	0.167
Lupus discoide	3.7% (4)	14.7% (15)	0.005
Fotosensibilidad	29.6% (32)	46.1% (47)	0.014
Úlceras orales y/o nasofaríngeas	38.9% (42)	44.1% (45)	0.442
Artritis no erosiva en 2 o más articulaciones	74.1 % (80)	70.6% (72)	0.572
Serositis	28.7% (31)	18.6% (19)	0.087
Proteinuria	37% (40)	20.6% (21)	0.009
Convulsiones o psicosis	6.5% (7)	17.6% (18)	0.013
Anemia hemolítica	38% (41)	23.5% (24)	0.024
Leucopenia (<4,000/mm ³)	20.4% (22)	15.7% (16)	0.378
Linfopenia (<1,500/mm ³)	34.3% (37)	13.7% (14)	0.001
Trombocitopenia (100,000/mm ³)	26.9% (29)	15.7% (16)	0.049
Células LE	9.3% (10)	3.9% (4)	0.121
Anti DNA nativo	72.2% (78)	59.8% (61)	0.057
Anti Sm	13.9% (15)	6.9% (7)	0.097
VDRL falso positivo	5.6% (6)	0% (0)	0.029
Anticuerpos antinucleares	91.7% (99)	74.5% (76)	0.001

Ciertas características clínicas asociadas a proceso inflamatorio activo y que no están incluidas entre los criterios diagnósticos del LEG se presentaron también en pacientes con y sin EVC aunque no alcanzaron significancia estadística (Tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas asociadas a proceso inflamatorio activo o estado hipercoagulante en pacientes con y sin evento vascular cerebral			
Variable	LEG sin EVC	LEG con EVC	Valor de la p
Vasculitis	25% (27)	19.6% (20)	0.349
Miositis	4.6% (5)	6.9% (7)	0.486
Fiebre	48.1% (52)	45.1 (46)	0.658

De manera interesante, los pacientes con LEG en los que se presentó un EVC tenían en promedio niveles de colesterol HDL mayores e índices de masa corporal menores que aquellos sin EVC. Los niveles de colesterol total y triglicéridos fueron en promedio mayores en el grupo de pacientes con EVC (Tabla 5).

Tabla 5. Niveles promedio de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos e índice de masa corporal en pacientes con y sin evento vascular cerebral		
Variable	LEG sin EVC	LEG con EVC
Índice de masa corporal (kg/mt2)	25.32	24.5
Triglicéridos (mg/dL)	85.3	156.8
Colesterol (mg/dL)	96.1	185.4
Colesterol HDL (mg/dL)	20.7	43.9

En el grupo de pacientes con LEG y antecedente de EVC se buscó la posible relación con otras patologías y aunque solo la hipertensión arterial (que se presentó en el 54% de los pacientes), tuvo una asociación estadísticamente significativa (p 0.014), se encontraron los siguientes porcentajes para otras enfermedades: tabaquismo 14.7%, obesidad 12.5%, hipotiroidismo 9.8 %, diabetes mellitus tipo dos 5.9%, miocardiopatía 5.9%, valvulopatía documentada por doppler transtorácico 3.9% e insuficiencia cardiaca 2.9% .

La cefalea, glomerulonefritis, polineuropatía y radiculopatía se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con LEG que no presentaron EVC en comparación al los que si lo tuvieron. La mononeuropatía, neuropatía craneal y miastenia gravis se encontraron únicamente en el grupo de pacientes sin EVC.

El 30.4% de los pacientes con historia de EVC recibía tratamiento con prednisona al momento del estudio, el 31.4% recibía prednisona mas azatioprina, el 10.8% únicamente azatioprina y el 7.8% sólo hidroxicloroquina.

El síndrome antifosfolípido estuvo fuertemente asociado a la presencia de EVC. Los pacientes con serología positiva para anticuerpos anti β -2 glicoproteína, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico pero sin diagnóstico establecido de síndrome antifosfolípido, tuvieron una asociación variable con EVC; los anticuerpos anti β -2 glicoproteína y el anticoagulante lúpico mostraron mayor asociación con EVC que los anticuerpos anticardiolipina. De los pacientes sin EVC, el 15.7% tenía diagnóstico de síndrome antifosfolípido. (Tabla 6).

Tabla 6. Síndrome antifosfolípido y serología positiva para anticuerpos antifosfolípido en pacientes con y sin evento vascular cerebral			
	LEG sin EVC	LEG con EVC	Valor de la p
Síndrome antifosfolípido	17 (15.7%)	59 (57.8%)	0.001
Serología positiva para β-2 glicoproteína I	28 (25.9%)	48 (48%)	0.001
Serología positiva para anticardiolipina	47 (43.5%)	47 (47%)	0.61
Serología positiva para anticoagulante lúpico	11 (10.2%)	19 (19.6%)	0.05

Desglosado según el tipo de EVC, el SAF o la serología positiva para alguno de los anticuerpos anti fosfolípido tiene distintos patrones de asociación. En general, el síndrome antifosfolípido mostró asociación estadísticamente significativa con todos los tipos isquémicos de EVC (AIT, IC y TVC) mas no así con los hemorrágicos (HIP y HSA). El infarto isquémico fue el único tipo de EVC relacionado con anticuerpos anti β -2 glicoproteína, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico (Tabla 7).

Tabla 7. Relación entre los distintos subtipos de evento vascular cerebral y el síndrome antifosfolípido o la serología positiva para anticuerpos antifosfolípido					
	AIT	ICA	HIC	HSA	TVC
Síndrome antifosfolípido	16 (61.5%)	31 (70.5%)	4 (19%)*	2 (33.3%)*	8 (72.7%)
Serología positiva para β-2 glicoproteína I	12 (48%)	26 (60.5%)	4 (19%)*	2 (33.3%)*	6 (54.5%)*
Serología positiva para anticardiolipina	13 (52%)*	27 (62.8%)	2 (9.5%)	0%	52 (43.7%)*
Serología positiva para anticoagulante lúpico	6 (24%)*	11 (27.5%)	1 (4.8%)*	0%	1 (9.1%)*

* p no significativa
 AIT: Ataque isquémico transitorio (isquemia cerebral transitoria). ICA: infarto cerebral arterial. HIC: hemorragia intracerebral.
 HSA: hemorragia subaracnoidea. TVC: trombosis venosa cerebral.

El tromboembolismo venoso se observó en el 15.7% de los pacientes sin EVC y en el 11.8% de aquellos con EVC. En el 54.5% de los pacientes con trombosis venosa cerebral se documentó también trombosis venosa periférica en algún momento del curso de la enfermedad ($p = 0.007$). Esta asociación no se observó para otros subtipos de EVC. La edad promedio de la trombosis venosa cerebral fue menor ($p = 0.001$) comparado con los que tuvieron otro tipo de EVC y con aquellos que no tuvieron evento vascular cerebral (EVC).

No hubo asociación estadísticamente significativa entre tromboembolia pulmonar, trombosis arterial de la retina e infarto al miocardio con EVC.

De los pacientes con antecedente de EVC el 58.5% recibía tratamiento anticoagulante, el 6.1% estaba bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios, y un 3.7% recibía de manera conjunta anticoagulación y antiagregante plaquetario. En el 31.7% de los pacientes con antecedente de EVC no se logró documentar si recibían tratamiento anticoagulante o antiagregante al momento del estudio.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes afectados con lupus eritematoso generalizado fueron mujeres tal y como ha sido descrito por muchas otras fuentes. La muestra de controles fue escogida aleatoriamente y la proporción de pacientes del género masculino fue del 7.61%. La enfermedad se manifiesta típicamente durante la adolescencia o adultez temprana, en este estudio se encontró que el 75% de los pacientes que desarrollaron un EVC lo hicieron en los primeros 132 meses de la enfermedad.

Se encontró que los hombres a pesar de ser la minoría de la muestra, presentan mayor riesgo de tener un EVC isquémico. Se ha reportado que el género masculino *per se* es un factor de peor pronóstico, también lo son el bajo estado socioeconómico y la raza negra. La vasta mayoría de los pacientes incluidos en este estudio eran de raza mestiza y vivían en zonas urbanas. El nivel socioeconómico no se estudió. Todos los casos de hemorragia intracraneal ocurrieron en mujeres, factores como la hipertensión arterial y el uso de anticoagulantes promueven este fenómeno.

Algunos criterios que han caído en desuso como las células LE se incluyeron en este estudio pues para el momento (años atrás) en que se les hizo diagnóstico a varios de los pacientes estos ítems aún cobraban mucha importancia. Alrededor del 99% de los pacientes con LEG tienen positividad para anticuerpos antinucleares, consideramos que en este grupo de estudio esto también es cierto sin embargo, en algunos de los casos revisados no logró encontrarse reporte de laboratorio o en el expediente que lo confirmara, esto se explica pues en años anteriores la disponibilidad para realizar la determinación de ANA era menor, en varios de esos casos sólo se documentó la determinación de la captación de DNA la cual, aunada a las manifestaciones clínicas, permitieron un diagnóstico que dado su patrón de evolución característico, no precisó que se le pusiera en tela de juicio hasta fecha actual.

La linfopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia estuvieron presentes de manera primordial en los pacientes que no desarrollaron EVC en comparación a los que si lo desarrollaron, y aunque obviamente no puede asegurarse de manera categórica que el tener alguna de estas características es un “factor de protección” contra el desarrollo de EVC, si resulta interesante que este fenómeno haya tenido significancia estadística.

Los niveles promedio de colesterol total y triglicéridos en pacientes que desarrollaron EVC son mayores, un hecho que ha sido descrito en personas con y sin diagnóstico de LEG. Los pacientes con LEG tienen un mayor riesgo de aterosclerosis temprana y estos hallazgos pueden ayudar a confirmar este hecho. La dislipidemia se consideró asociada al uso de esteroides y obesidad y quizás, a estilo de vida sedentario y malos hábitos dietéticos aunque estos dos últimos factores no se evaluaron en este estudio. La hipertensión arterial mostró ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de EVC.

Alrededor de dos tercios de los pacientes con antecedente de EVC seguían en tratamiento con esteroides al momento del estudio, esto sugiere que la presencia de EVC se asocia a una enfermedad con mayor impacto sistémico (no sólo el sistema nervioso).

Los anticuerpos antifosfolípido pueden tener un efecto procoagulante o anticoagulante pero suelen verse con mucha mayor frecuencia asociados al primero. El síndrome antifosfolípido representa un factor de riesgo ya establecido para fenómenos tromboembólicos, esto fue evidenciado en este estudio donde la presencia de SAF tuvo correlación proporcionalmente mayor con EVC isquémico más que con EVC hemorrágico. Se documentó que los pacientes con trombosis venosa cerebral y aquellos con infarto cerebral arterial tenían en más del 70% de los casos diagnóstico de SAF, esto representa que el SAF representa un factor de riesgo para trombosis arterial y venosa.

CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron mujeres.
- La edad promedio de 44 años para los pacientes que no tuvieron evento vascular cerebral (EVC) y 43 años para aquellos que si lo presentaron.
- La edad no se asocia a la presencia de EVC.
- El EVC isquémico arterial o venoso es más frecuente en pacientes del sexo masculino con lupus eritematoso generalizado (LEG).
- El 75% de los pacientes que desarrollaron un EVC lo hicieron en los primeros 132 meses de la enfermedad.
- En este estudio la hemorragia intracraneal tanto intraparenquimatosa como subaracnoidea se presentó únicamente en mujeres.
- La mayoría de los casos de hemorragia intracerebral fue clasificada como hipertensiva.
- La localización de la trombosis venosa cerebral afectó en la mayoría de los pacientes a alguno de los senos laterales. Los pacientes en este grupo tenían en promedio 10 años menos que los de otros tipos de EVC.
- La linfopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia estuvieron presentes de manera primordial en los pacientes que no desarrollaron EVC en comparación a los que si lo desarrollaron.
- Los pacientes con LEG en los que se presentó un EVC tenían en promedio niveles de colesterol HDL mayores e índices de masa corporal menores que aquellos sin EVC. Los niveles de colesterol total y triglicéridos fueron en promedio mayores en el grupo de pacientes con EVC.
- En los pacientes con LEG y antecedente de EVC se encontró hipertensión arterial en el 54% de los casos, tabaquismo en el 14.7%, obesidad en el 12.5%, hipotiroidismo en el 9.8 %, diabetes mellitus tipo dos en el 5.9%, miocardiopatía en el 5.9%, valvulopatía documentada por doppler transtorácico en el 3.9% e insuficiencia cardiaca en el 2.9%.
- Cefalea, glomerulonefritis, polineuropatía y radiculopatía se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con LEG que no presentaron EVC en comparación al los que si lo tuvieron.
- Mononeuropatía, neuropatía craneal y miastenia gravis se encontraron únicamente en el grupo de pacientes sin EVC.
- El 30.4% de los pacientes con historia de EVC recibía tratamiento con prednisona al momento del estudio, el 31.4% recibía prednisona mas azatioprina, el 10.8% únicamente azatioprina y el 7.8% sólo hidroxycloquina.

- El síndrome antifosfolípido estuvo fuertemente asociado a la presencia de EVC. Los pacientes con serología positiva para anticuerpos anti β -2 glicoproteína, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico pero sin diagnóstico establecido de síndrome antifosfolípido, tuvieron una asociación variable con EVC; los anticuerpos anti β -2 glicoproteína y el anticoagulante lúpico mostraron mayor asociación con EVC que los anticuerpos anticardiolipina. De los pacientes sin EVC, el 15.7% tenía diagnóstico de síndrome antifosfolípido
- El síndrome antifosfolípido mostró asociación estadísticamente significativa con todos los tipos isquémicos de EVC (AIT, IC y TVC) mas no así con los hemorrágicos (HIP y HSA). El infarto isquémico fue el único tipo de EVC relacionado con todos los tipos de anticuerpos antifosfolípido (Anti β -2 glicoproteína, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico).
- El tromboembolismo venoso se observó en el 15.7% de los pacientes sin EVC y en el 11.8% de aquellos con EVC.
- En el 54.5% de los pacientes con trombosis venosa cerebral se documentó también trombosis venosa periférica en algún momento del curso de la enfermedad.
- No hubo asociación estadísticamente significativa entre tromboembolia pulmonar, trombosis arterial de la retina e infarto al miocardio en pacientes con LEG y EVC.
- De los pacientes con antecedente de EVC, el 58.5% recibía tratamiento anticoagulante, el 6.1% estaba bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios, y un 3.7% recibía de manera conjunta anticoagulación y antiagregante plaquetario. En el 31.7% de los pacientes con antecedente de EVC no se logró documentar si recibían tratamiento anticoagulante o antiagregante al momento del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Steven M. Edworthy, *Clinical Manifestations of systemic lupus erythematosus* en Kelley's textbook of rheumatology. Editorial Saunders, 6ta. Edición, 2001. EUA.
- 2.- Bevrá Hannahs Hahn, *Systemic Lupus Erythematosus* en Harrison's Internal Medicine. Editorial McGraw-Hill, 17ma Edición, 2008. EUA.
- 3.- Rossebaum Richard, *Connective tissue diseases, vasculitis, and the nervous system* en Neurology and general medicine. Editorial Churchill livingstone, 4ta. Edición, 2008. EUA.
- 4.- Robin L. Brey, *Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody síndrome*. Continuum Lifelong Learning Neurol 2008;14(1):94-119.
- 5.- Gotkine Marc, Abramsky Oded, *systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and Sjögren's syndrome* en International Neurology. Editorial Blackwell, 2009. EUA.
- 6.- Stephen Nadeau, *Neurologic manifestations of connective tissue disease*. Neurologic clinics, volumen 20, Número 1, febrero 2002.
- 7.- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthritis Rheum 1997;40:1725.
- 8.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.
- 9.- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 2006;15(5):308-318.
10. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J 1977;93:94-103
11. Steiner JW, Gelbloom AJ. Intracranial manifestations in two cases of systemic rheumatoid disease. Arthritis Rheum 1959;2:537-545
12. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. Arthritis Rheum 1989;32:998-1006.
13. Toxic epidemic syndrome study group. Toxic epidemic syndrome, Spain, 1981. Lancet 1982;2:697-702.
14. Angell M. Evaluating the health risks of breast implants: the interplay of medical science, the law, and public opinion. N Engl J Med 1996; 334:1513-1518
15. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D- penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 1999;42:1194-1203.
16. Petri M. Clinical and management aspects of the antiphospholipid syndrome. In: Wallace DJ, Hahn BH, (eds.) Dubois' lupus erythematosus, 5th ed. Baltimore; Williams & Wilkins, 1997:57
17. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS. The use of dilute Russel viper venom time for diagnosis of lupus anticouagulants. Blood 1986;68:869-874.
18. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticouagulant in systemic lupus erythematosus: a study of 60 consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russel viper venom time, and anticardiolipin antibody. Ann Intern Med 1987;106:524-531
- 19.- Petri Michelle, *Neurologic presentations of autoimmune disorders in women* en Neurologic disease in women. Editorial Demos Medical Publishing, 2da. Edición, 2006. EUA.

- 20.- Ronald f. van Vollenhoven, systemic lupus erythematosus and overlap syndromes en Kelley's textbook of internal medicine. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 4ta. edición, 2000. EUA.
- 21.- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58(8):1214–1220.
- 22.- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):265–273.
- 23.- Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2006;33(9):1873–1877.
- 24.- McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64(2):297–303.
- 25.- Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29(7):1536–1542.
- 26.- Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus* 2006;15(10):651–657.
- 27.- Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(12):835–839.
- 28.- ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599–608.
- 29.- Hanly JG, McCurdy G, Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 31:2156, 2004.
30. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. Diagnosis, clinical spectrum, and relationships to other features of disease. *Medicine* 55:323-339, 1976.
31. Grigor R, Edmonds J, Lewkonja R, et al : Systemic lupus erythematosus: A prospective analysis, *Ann Rheum Dis* 37:121-128, 1978.
32. Jabs DA, Miller NR, Newman SA, et al : Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus, *Arch Ophthalmol* 104: 564-568, 1986.
33. Johnson RT, Richardson EP, The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 47:337-369, 1968.
34. Keane JR: Eye movement abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 52:1145-1149, 1995.
35. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, et al : Headache in systemic lupus erythematosus: A controlled study. *Br J Rheumatol* 37:300-303, 1998.
36. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ: Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: An analysis of 14 cases and review of literature. *Ann Rheum Dis* 59:120-124
37. Agus B, Nelson J, Kramer N, Mahal SS, Rosentein ED. Acute central nervous system symptoms caused by ibuprofen in connective tissue disease. *J Rheumatol* 1990;17:1094-1096
38. Wong KL, Woo EKW, Wong YL. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *QJ Med* 1991;294:857-870
39. Sibley JT. Olszynski WP, Decoteau, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19:47-52

40. Futrell N, Shultz LR, Milikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42:1649-1657
41. Mayes B, Brey RI. Evaluation and treatment of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 1996;2:336-345.
42. Aragon Diez A, García-Consuegra Sanchez-Camacho G, Hernández Rodríguez I, Morillas Lopez L. Blepharoptosis and systemic lupus erythematosus. *Rev Clin Exp* 1987;181:173
43. Ribaute E, Weill B, Ing H, Badelon I, Menkes Cj. Oculomotor paralysis in disseminated lupus erythematosus [Abstract en inglés]. *Ophtalmologie* 1989;3:125-128
44. Rosenstein ED, Sobleman J, Kramer N. Isolated, pupil-sparing third nerve palsy as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Neuro Opthalmol* 1989; 9:285-288.
50. Cuenca R, Simeon CP, Montalblan J, Bosh JA, Vilardell M. Facial nerve palsy due to angioedema in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:89-97
51. Teh LS, Hay EM, Amos N, et al. Anti-P antibodies are associated with psychiatric and focal cerebral disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:287-290
52. Shneebaum Ab, Singleton JD, West SG, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal-P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1991;90:54-62
53. Ahearn JM, Provost TT, Dorsch CA, et al. Interrelationships of HLA-DR, MB and MT phenotypes, autoantibody expression, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;55:313-322
54. Hellman DB, Laing TJ, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Parry GJ. Mononeuritis multiplex: the yield of evaluations for occult rheumatic disease. *Medicine* 1988; 67:145-153
55. Bergemer AM, Fouquet B, Goupille P, Vaiat JP, Peripher neuropathy as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. Report of a case. *Sem Hop Paris* 1987;63:1979-1982
56. Omdai R. Loseth S, Torbergesen T, et al: Pheripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus- a longitudinal study. *Acta Neurol Scand* 103:386, 2001
57. Lee PH, Joo US, Bang OY, et al : Basal ganglia hyperperfusion in a patient with systemic lupus erythematosus realted parkinsonism. *Neurology* 63:395, 2004
58. Min L, Zwerling J, Ocava LC, et al : Reversible posterior leukoencephalopathy in connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum* 35:388, 206
59. Straub RH, Zeuner M, Lock G: Autonomic and sensory neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 23:87, 1996
60. Gamez-Nava JL, Gonzalez-Lopez L, Ramos-Remus C, et al : Autonomic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 25:1092, 1998
- 61.- Jerrold S. Levine, M.D., D. Ware Branch, M.D., And Joyce Rauch, Ph.D. The antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 10 March 7, 2002.
- 62.- Esmon NL, Safa O, Smirnov MD, Esmon CT. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *J Autoimmun* 2000;15:221-5.
- 63.- Viard J-P, Amoura Z, Bach J-F. Association of anti-b2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:181-6.
- 64.- Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.

65.- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome.
J Autoimmun 2000;15:145-51.

66.- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002;46(4):1019–1027.

67.- Lockshin Michael, Antiphospholipid antibody syndrome en Kelley's textbook of rheumatology. Editorial Saunders, 6ta. Edición, 2001. EUA.

68.- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82(5):299–308.

69.- Collagen vascular and infectious diseases en Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management. Churchill-Livingstone. 4ta edición, 2004

70.- Levine Steven, Antiphospholipid antibody syndrome en Premier on Cerebrovascular Disease. Academic Press, 1997.