

FACULTAD DE MEDICINA
ABR. 27 1994
SECRETARÍA DE SERVICIOS ESCOLARES Y DE POSGRADO

11233
3
2 eje.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL EN PACIENTES JOVENES

TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el Título de ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

p r e s e n t a

DRA. VERONICA CASTILLO CRUZ

DR. ENRIQUE OTERO SILICEC
Enrique Otero Silicec

ASESOR DE TESIS
Fernando Barinagarrementeria Aldatz



México, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

SECRET

DR. ENRIQUE OTERO SILICEO
SUBDIRECTOR MEDICO DE ENSEÑANZA

DEDICATORIA

A MIS PADRES

**Por brindarme el don
mas preciado...
LA VIDA**

A MIS HERMANOS

**Adriana
Luis Antonio
y Rosa**

**Por su apoyo
y comprension**

**A MIS AMIGOS
Enrique Amaya**

Mynor Villada

Por su amistad

AGRADECIMIENTOS

**Al Dr. Fernando
Berinagarrementeria
Aldatz**

**Al Dr. Enrique Otero Siliceo
Por su apoyo y amistad
durante mi residencia**

**Por el Tiempo que me
brindo para la
realizacion de este
de este trabajo.**

**Al Dr. Guillermo Garcia Ramos
Por su gran amistad, apoyo,
confianza, ejemplo academico
y humano. Muchas gracias**

**Al Dr. Alfonso Escobar Izquierdo
Por sus consejos, amistad y
y apoyo**

Agradeciendo profundamente al

Al Personal del Depto. de Inmunología

del Instituto Nacional de la Nutrición

INDICE

INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	4
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	23
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFIA	43
APENDICE	50

INTRODUCCION

Desde que Wasserman en 1906 fué el primero en detectar Anticuerpos anticardiolipina y posteriormente Panghorn aisló por primera vez cardiolipinas en 1941 y Harris en 1983 determinó una prueba específica para determinar el anticoagulante lúpico como una prueba con gran asociación con el Síndrome antifosfolípido primario.

Se ha estudiado en forma importante la relación que hay en los pacientes con enfermedades neurológicas (migraña, isquemia cerebral transitoria, infarto cerebral, amaurosis fugax, neuropatías, mielopatías) y la presencia de Anticuerpos antifosfolípidos positivos (ACAF) principalmente con pacientes jóvenes.

Un gran número de reportes han sugerido que las alteraciones vasculares son debidas a la asociación con alteraciones de inmunocoagulopatías y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Es de gran interés poder determinar si los Anticuerpos antifosfolípidos tiene una relación importante con los pacientes que presentan Enfermedad Vasular Cerebral.

Ya que recientemente los antifosfolípidos han sido considerados como factor etiológico independiente en estos

ANTECEDENTES

Los anticuerpos anticardiolípicina fueron reportados por primera vez en 1906, cuando Wasserman describió una prueba de fijación de complemento para detectar reagentas, en el suero de pacientes con sífilis (14).

Durante las siguientes tres décadas, se utilizó una variedad de tejidos normales que por extracción con solventes orgánicos (alcohol) sirvieron como fuente de material antigénico para detectar reagentas en pruebas de fijación de complemento y floculación (Price, Hinton, Venereal Disease Reference Laboratory [VDRL]).

En 1941 Pangborn (15) demostró en extracciones con alcohol de músculo de corazón de buey, que el antígeno unido por la reagina es un fosfolípido ácido que posteriormente fue llamado cardiolípicina.

Por estudios en personal militar y no militar durante la Segunda Guerra Mundial, se identificaron individuos con pruebas positivas para sífilis sin evidencias clínicas de la enfermedad (16). El desarrollo de la prueba de inmovilización treponémica (PES), en 1946 por Nelson (17) permitió identificar entre pacientes con pruebas verdaderamente positivas y falsas positivas para sífilis.

Moore y Mohr (16) encontraron dos grupos de pacientes, aquellos con pruebas falsas positivas transitorias y un segundo grupo de individuos que eran positivos persistentes por largos periodos de tiempo. Este último grupo fué identificado como reactores crónicos biológicamente falsos positivos (BFP) definidos como individuos sin evidencias clínicas y epidemiológicas de sífilis pero que tenían en repetidas ocasiones una prueba estandar para sífilis positiva y presentaban de igual manera prueba de inmovilización treponémica negativa por seis meses o más.

Después de varios años se observó una gran prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con PES-BFP crónica como son: Lupus Eritematosos Sistémico (LES), Síndrome de Sjögren, Anemia Hemolítica Autoinmune, Tiroiditis de Hashimoto, Artritis Reumatoide. Un estudio prospectivo demostró que pacientes con PES-BFP crónica pueden preceder a manifestaciones clínicas de desordenes autoinmunes por varios años (14,18,20,23). También se demostró que pacientes con PES-BFP tienen una alta frecuencia de otros auto-anticuerpos, particularmente anticuerpos antinucleares (ANN), en un 40-50 %.

En 1955 se describió en una mujer con características clínicas de LES, la presencia de anticoagulante circulante y PES-BFP. Además su hijo presentó anticoagulante circulante y PES-BFP por seis meses posterior al nacimiento (26).

En 1957 se demostró que la cardiolipina presente en el antígeno de Khan puede absorber la actividad anticoagulante lúpico.

Originalmente el anticoagulante lúpico (AL) se asoció a hemorragias debido a que cuando se encontraba presente se aumentaban los tiempos de coagulación "in vitro". Sin embargo, rápidamente surgieron evidencias de que anomalías hemorrágicas en pacientes con AL son raras.

Cuando se presentan hemorragias por lo general se deben a la presencia de trombocitopenia o hipoprotrombinemia, lo cual ocurre frecuentemente en pacientes con AL (28,29,30).

Paradójicamente el AL se ha asociado a trombosis (7). Estudios iniciales y trabajos subsecuentes, han mostrado una estrecha relación entre anticuerpos anticardiolipina (AcAC) detectados por radioinmunoensayo (RIA) , ELISA y anticoagulante lúpico.

Los AcAC han sido detectados por técnicas de ELISA, RIA, donde principalmente se emplean fosfolípidos de carga negativa como la fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol (50).

La técnica de ELISA ha sido cuidadosamente estudiada y además estandarizada.

Se han determinado diferentes isotipos de los AcaF los cuales son importantes factores predisponentes para trombosis y abortos. La IgG es el isotipo mejor identificado en estos pacientes sin embargo se han detectado otros dos IgM e IgA siendo este el más difícil de detectar.

Se han determinado diferentes mecanismos de producción de trombosis, estos se han descrito en forma importante en diversas revisiones, hay varios estudios tanto "in vitro" como "in vivo" demostrando que hay diversos mecanismos inmunológicos que provocan trombosis, en cada paciente es de forma individual (6,5).

Recientemente se han encontrado una asociación importante con síndromes neurológicos y la presencia de AcaF, varios estudios han demostrado una asociación con estas entidades (2,3).

Varias series y reportes anecdóticos han demostrado la asociación de AL y AcaF con enfermedades Neurológicas incluyendo:

- A) Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC)
 - Ataque isquémico transitorio (AIT)
 - Infartos
 - Trombosis venosa.

B) Isquemia ocular

- Amaurosis fugax, trombosis de la arteria y vena central de la retina, oclusión de la arteria de la retina, infarto coroidal.

C) Mielopatías

- Enfermedad de Degos, neuropatía jamaicana.

D) Migraña

E) Síndrome de Guillian-Barré

- F) Otras (Corea, crisis convulsivas, demencia, enfermedad de Beçet, Síndrome de Sneddon, enfermedad de Lyme.

Sin embargo en 1987, se determinó el Síndrome antifosfolípidos primario caracterizado por tres entidades importantes que son 1) trombosis recurrentes, 2) abortos repetidos, 3) trombocitopenias, además de agregar a estos datos las manifestaciones neurológicas las cuales ya se mencionaron anteriormente.

Tomando en cuenta la asociación tan importante que hay en estos pacientes con la presencia de AL asociándose con o sin LES.

Desde hace algunos años, la atención se ha puesto en un punto específico el cual es la relación entre algunas manifestaciones clínicas de LES y la presencia de AcaF, estos hallazgos han provocado que se realicen varios estudios en relación a este punto. Encontrando varios reportes anecdóticos sobre el tema encontrando gran asociación entre estos dos factores.

En 1989, Fue reportado un estudio de 500 pacientes con LES la presencia de AcaF, las manifestaciones más relacionadas con estos pacienes y se demostró que presentaban las tres características ya mencionadas anteriormente, presentandose también pero en forma mucho menos frecuente anemia hemolítica, livedo reticularis, úlceras a nivel de extremidades inferiores, oclusión arterial, mielitis transversa, e hipertensión pulmonar (9).

Asherson (40) en 1989 también realizó un estudio con 35 pacientes que presentaron LES, Lupus Like, además de EVC isquemia /AIT, demostrando también la asociación con AcaF positivos, demostrando que estos pacientes presentaron con gran frecuencia antecedentes de infartos múltiples y demencia, esto fue en 9 pacientes, además de encontrar la gran asociación de enfermedad oclusiva con AcaF positivos, en los pacientes que presentaban LES, Lupus Like y también en los que clasificaron como Síndrome antifosfolido primario.

Después de varios casos con trombosis y abortos asociados AcaF se ha visto que estos se presentan también en gente normal y pueden incrementarse en frecuencia con la edad, se han observado niveles de AcaF positivos en 2-5% de sujetos sanos, no embarazadas y mayores de 60 años.

En un estudio de 300 pacientes de 70 años la prevalencia fue de 12%. Shi y cols. examinaron cuidadosamente la incidencia de AcaF y AL en 499 pacientes sanos con edad promedio de 35.8, 70% fueron mujeres sanas, para AcaF 4.6% tuvieron IgG e IgM 5.6%, no hubo asociación significativa con la edad.

La asociación de AcaF con trombosis en pacientes sin enfermedades autoinmunes han sido bien especificadas, y nos referimos al síndrome antifosfolípido primario el cual incluye como ya se mencionó anteriormente (Abortos repetidos, trombosis repetidas, e infarto cerebral), las alteraciones cardiacas suelen presentarse en estos pacientes y entre ellas están; infarto de miocardio, oclusión de las arterias coronarias, alteraciones de la válvula mitral principalmente (51).

Además de las alteraciones cardiacas podemos observar también alteraciones cutáneas y subcutáneas como son; livedo reticularis, tromboflebitis superficial, úlceras, gangrena, papulosis atrófica maligna.

Otros datos que se pueden encontrar también pero con menor frecuencia son; insuficiencia adrenal, trombosis de la vena adrenal.

Además en estos pacientes es muy importante determinar otros estudios de laboratorio como es la Biometría Hemática, pruebas de coagulación principalmente el tiempo parcial de trombotoplastina (TpT), plaquetas, VDRL (con esta prueba se ha encontrado gran relación de significancia con las pruebas principalmente que demuestran falsos positivos), anticuerpos antinucleares, prueba de Coombs, anticuerpos anti-mitocondriales, pruebas para fijación de complemento, y lo más importante determinación de IgG e IgM además del anticoagulante lúpico.

Los criterios propuestos por la APASS para determinar el síndrome antifosfolípido incluye: datos clínicos, hallazgos de laboratorio, con la presencia de ACAF positivos, con un seguimiento de por lo menos 6 meses.

Para los pacientes que presenten EVC y ACAF positivos se debe confirmar con TAC e IRM de cráneo, además de realizar angiografía y ecocardiograma convencional o transesofágico para tratar de determinar la etiología del infarto y la asociación de los ACAF positivos y otras causas de infarto o/y poder determinar con síndrome antifosfolípido primario, principalmente en pacientes jóvenes, como lo presentamos en este trabajo.

Es importante mencionar los efectos de los AcAF a nivel del sistema de la coagulación. En primer lugar se describe que las células endoteliales juegan un rol muy importante en la trombosis asociada a AcAF.

La prostaciclina PGI₂ que se produce en estas células es un potente vasodilatador y tiene una función específica a nivel plaquetario, se cree que los AcAF provocan una inhibición de esta PGI₂ a nivel de los vasos sanguíneos sin embargo no está completamente comprobada (52). Otras sustancias que actúan también con los AcAF son principalmente una proteína anticoagulante placentaria, proteína C, proteína S, anti-trombina III.

A nivel de los eritrocitos, plaquetas, sistema del complemento tiene un efecto importante, además de observarse mecanismos fibrinolíticos alterados.

Se han realizado varios estudios para determinar la asociación de AcAF e infarto, analizando factores muy importantes como la edad, y el sexo en estos pacientes en 1990 la APASS (The Antiphospholipid Antibodies and Stroke APASS Symposim) reportaron un estudio en donde el promedio de edad fue de 46 años con igual número de mujeres y hombres, en el estudio de Asherson el promedio de edad fue de 39 años predominando en el sexo femenino (9), determinándose 46% de pacientes con EVC y AcAF positivos.

Sin embargo la asociación de ACAF no sólo esta presente en pacientes jóvenes ya que el estudio de APASS 27% de los pacientes fueron mayores de 60 años. (42) Los eventos trombóticos previos en estos pacientes, son antecedentes de importancia, ya que el 37% de los pacientes presentaron este dato.

En el estudio de APASS 14% tuvieron historia de trombosis venosa profunda (embolia pulmonar, infarto de miocardio, trombo-
sis de la vena hepática, arteria renal, arteria mesentérica.

El aborto espontáneo se observó en 19% de las mujeres que fueron estudiadas, otros mostraron 17%, no presentando diferencia significativa. Los infartos cerebrales se observaron en un 34-54% de los pacientes, encontrando en ocasiones infartos silenciosos detectados por tomografía computarizada de cráneo.

Es importante determinar los factores de riesgo en estos pacientes ya que por ejemplo la hipertensión arterial sistémica se observó en un 26% de las poblaciones estudiadas, la hipercolesterolemia se observó en 19%, diabetes mellitus en 6% tomando en cuenta que tiene un papel muy importante en la producción de infartos cerebrales e interfieren con los datos de ACAF positivos.

Se ha encontrado gran asociación de AcaF positivos y los hallazgos de probable producción de infarto con alteraciones radiológicas (oclusión, estenosis, vasculitis), ecocardiográficas (anormalidades de la válvula mitral, prolapso, regurgitación, anormalidades de las válvulas aórticas, anormalidades de la pared cardiaca, trombos intracavitarios).

Otro factor importante en estos pacientes es la recurrencia la cual esta descrita en un 19% de los pacientes. La asociación con LES y AcaF positivos fué de 16% (49).

Sin embargo a pesar de haberse realizado varios e importantes estudios hasta el momento no se ha podido determinar la fisiopatología de la producción de infartos en los pacientes que

AcaF positivos por lo que se continua su estudio, ya que cada vez se encuentra esta relación con más frecuencia y principalmente en pacientes menores de 50 años.

En este trabajo tratamos de identificar las manifestaciones clínicas neurológicas, y la frecuencia de AcaF positivos en pacientes menores de 50 años, el cual fué un criterio de inclusión de los pacientes de este trabajo, abordandolo como un paciente joven con EVC de etiología a determinar, ya que como sabemos hay diversos trabajos para identificar la etiología de EVC en joven y uno de estos es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos que hasta este momento se presenta en un 12-23% de estos pacientes, sin embargo se debe de estudiar y determinar con que frecuencia se presenta en los pacientes jóvenes con EVC en nuestro país, además de identificar si se asocia con otras patologías.

MATERIAL Y METODO

Se realizó la determinación de Anticuerpos anti-fosfolípidos (AcaF) suero de 100 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral arterial o venoso. Los cuales asistieron a la Clínica de Enfermedad Vasculare Cerebral (EVC).

Se definió Infarto cerebral cuando:

- 1) El déficit neurológico fué mayor de 24 horas.
- 2) Evidencia por TAC y/o IRM con lesión isquémica compatible con los síntomas.

Se incluyeron pacientes con edad límite superior de 45 años.

La determinación de AcaF fue realizada en el Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de la Nutrición S.Z.

Se determinó en un grupo control de 93 pacientes AcaF siendo los pacientes igualados en edad y sexo.

Los valores normales fueron estandarizados en el laboratorio de inmunología (INNSZ) con un grupo control de 100 pacientes sanos, los cuales sirvieron para establecer los valores normales de AcaF de la clase IgG e IgM los valores normales se consideraron en función de la media más dos desviaciones estándar ($\bar{X} + 2DE$).

En los dos grupos se determinó AcaF mediante el ensayo de ELISA " indirecto", en el cual el antígeno se encuentra unido a la fase sólida. Técnica descrita por Loizú y cols., y modificada por Gharavi en 1987 y por Delezé, Oria y Alarcón-Segovia en 1988 (1).

De los 100 pacientes sanos para determinar los índices normales de AcaF se obtuvieron los resultados siguientes:

ANTICUERPOS	VALORES
IgG	0-1.9 unidades
IgM	0-2.4 unidades

Realizando una estandarización con los reportes de AcaF (Gharavi 1986, 12) a unidades GPL y unidades MPL PL= fosfolípidos.

1 MPL/GPL = actividad de unión de 1 Mg/ml fr IgG/IgM a AF

Indicando que los valores para AcaF son:

ANTICUERPOS	VALORES
IgG	23.8 Unidades GPL
IgM	51.4 Unidades MPL

Se determinaron 3 grupos:

AcaF	NORMALES	ALTOS	MUY ALTOS
IgG	23 GPL	24-100 GPL	100 GPL
IgM	54 MPL	54-200 MPL	200 MPL

En cada caso se analizaron las siguientes variables:

- 1) EDAD
- 2) SEXO
- 3) FACTORES DE RIESGO (se especifica en la hoja de recolección de datos).
- 4) MANIFESTACIONES CLINICAS
- 5) TIPO DE INFARTO
- 6) NUMERO DE INFARTOS
- 7) RECURRENCIA DE INFARTO

Se realizó en los 100 pacientes TAC y/o IRM de cráneo, para determinar el infarto junto con los síndromes neurológicos.

Se realizó en 82 pacientes angiografía.

Se realizó en 80 pacientes ecocardiograma convencional y/o transesofágico.

En los 100 pacientes se realizaron los estudios de laboratorio general incluyendo VDRL, tiempos de coagulación, ANN (ver hoja de recolección de datos).

El seguimiento de los pacientes fué en un lapso de 6 meses a 4 años.

Las muestras para AcaF se realizaron los primeros días después del infarto (1-5 día).

para realizar el análisis estadístico se utilizó:

A) tablas de contingencia 2×2

B) Prueba de χ^2

C) Prueba exacta de Fisher.

ANTECEDENTES:

TABAQUISMO

ALCOHOLISMO

HIPERTRIGLICERIDEMIA

OBESIDAD

DIABETES

MELLITUS

ABORTOS

ENF. INMUNOLOGICAS

EXPLORACION FISICA:

- 1.- AFECCION DE FUNCIONES MENTALES
- 2.- NERVIOS CRANEALES
- 3.- DEFICIT MOTOR
- 4.- DEFICIT SENSITIVO
- 5.- ALTERACIONES DE LA MARCHA
- 6.- SX. CEREBELOSO

LABORATORIO

BH

VDRL

AcAF nóm.

QS

ES

EGO

ESTUDIOS DE GABINETE:

TAC cráneo

Territorio afectado y número de infarto

IRM de cráneo

Territorio afectado y número de infarto

ANGIOGRAFIA

Describir hallazgos

ECCARDIOGRAMA

Describir hallazgos

RECURRENCIA Hoja de seguimiento

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue de 31 años se dividieron en dos grupos los cuales fueron ACAF positivos (Grupo I) y ACAF negativos (Grupo II) constituidos respectivamente por 22 pacientes (22%), con ACAF positivos, y 78 (78%) con ACAF negativos. Graficas 1 y 2

El grupo control fue de 93 pacientes igualados en edad y sexo, presentando ACAF positivos en 4 pacientes (4%), observando una $p= 0.0008$ la cual es significativa Gráfica 3.

El grupo I quedó constituido por 12 mujeres (55%) y el grupo II por 44 mujeres (56%), en el grupo I fueron 10 (45%) y en el grupo II 34 (44%) Gráfica 1.

Once de 22 (50%) pacientes con ACAF positivos (Grupo I) tuvieron una etiología definida, mientras que el grupo II 35 de 78 tuvieron una clara etiología del infarto ($p > 0.05$). Gráfica 4

Los factores de riesgo más frecuentes fueron en ambos grupos el tabaquismo y la ingesta de alcohol. Los diferentes factores de riesgo y su frecuencia en cada grupo se muestran en la tabla 1, Gráfica 5

Tabla 1
Infarto Cerebral y AcaF

<u>Factores de Riesgo</u>	<u>AcaF (+)</u>		<u>AcaF (-)</u>	
Tabaco	6	22.7%	18	25.0%
Alcohol	6	27.2	13	18.1
Migrana	3	16.6	13	18.1
EVC previo	1	4.5	13	18.1
AIT previo	2	9.0	4	5.6
H.T.A.	3	16.6	3	4.1
Aborto	1	4.5	4	5.6
Recurrencia	0	0.0	4	5.6

En el grupo I los 22 pacientes (Grafica 6), tuvieron infarto de tipo arterial contra 69 del Grupo II, y 4 fueron trombosis venosa.

La distribución arterial en los pacientes del grupo I se localizó al territorio carotideo en todos los pacientes.

En 18 de los casos (81.8%) contra 4 del territorio vertebrobasilar, en el grupo II la afección carotidea se demostró en 53 pacientes (68%), contra 21 con afección vertebrobasilar. Los cuatro casos restantes correspondieron a trombosis venosa los cuales tuvieron Ac AF negativos. Grafica 7

En relación al tamaño de la lesión, esta se clasificó en 4 grupos, observando en los pacientes con AcAF positivos GI: 8 GII: 10 GIII: 3 GIV: 1 en los pacientes con AcAF negativos el GI: 19 GII: 41 GIII: 11 GIV: 3 sin determinar una asociación significativa. Grafica 8

En 19 % pacientes se evidenció mediante TAC y/o IRM infartos múltiples, en el grupo I se encontraron 3 (16%), en el grupo II 16 (84%). Grafica 9

Se realizó ecocardiograma bidimensional y/o transesofágico 80 pacientes, el estudio fue normal en 72 de estos pacientes (90%). En 16 de los 20 pacientes del grupo I a los que se les realizó el estudio, este fue normal contra 56 estudios normales de 60 realizados en el grupo II. En tres de los pacientes del grupo I se demostró engrosamiento de la

válvula mitral, en otro mas se demostró prolapso de válvula mitral. Las anomalías de los pacientes del grupo II fueron prolapso de mitral en 3 casos e hipertrofia de ventrículo izquierdo en otro más. Tablas 2 y 3

La angiografía cerebral se realizó en 82 pacientes , 66 (84%) en el grupo I I y en el grupo I 16 (72%).

En el grupo I se encontraron anomalías en 12 (75%) pacientes incluyendo oclusión 2(12%), irregularidad del vaso en 3 (18%), estenosis > 50% 2 (12%), oclusión de ramas 1 (6%), TVS 1 (6%), enfermedad de Moya-Moya 1 (6%), punta de lápiz 1 (6%), signo de la cuerda en 1 (6%). Tablas 4 y 5

En el grupo II, se observó anomalías en 38 (58%), y resultó normal en 28 (42%) pacientes, oclusión en 20 (52%), irregularidad del vaso 11(29%), estenosis > 50% en 5 (13%), y TVS 2 (5%) .

Fueron 50 angiografías anormales, determinando la etiología en los dos grupos:

Grupo I 7 idiopáticos, 5 disecciones, 0 aterosclerosis y otros, Grupo II 17 idiopáticos, 6 disecciones, 2 con aterosclerosis, 13 otras, presentando un P= 0.03 para el grupo de disecciones. Tablas 5, 6 y 7

TABLA 2

HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS

20 Pacientes con AcaF (+) 90%

Normal 16 (80%)
Anormal 4 (20%)

ANORMALIDADES DE LA VALVULA MITRAL 4 (20%)

Engrosamiento (3)
Prolapso de la valvula mitral (1)

TABLA 3

HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS

60 Pacientes con AcaF (-) 93%

Normal 56 (93%)

Anormal 4 (7%)

28

ANORMALIDADES DE LA VALVULA MITRAL (3)
HIPERTROFIA DE VENTRICULO IZQ. (1)

TABLA 4
HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS

18 Pacientes con ACAF (*) 72%

Normales 4 (25%)
Anormales 12 (75%)

Oclusion	2	12 %	Diseccion (1) Idiopatico (1)
Irregularidad del V.	3	18	Diseccion (1) Idiopatico (2)
Estenosis > del 50%	2	12	Diseccion (1) Cisticercosis (1)
Punta de lapiz	1	6	Diseccion (1)
Signo de la cuerda	1	6	Diseccion (1)
Trombosis de seno	1	6	Idiopatico (1)
Oclusion de ramas	1	6	Idiopatico (1)
Enf. de Moya-Moya	1	6	Idiopatico (1)

Tabla 5

HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS

66 pacientes con AcAF (-) 84%

Normal 28 (42%)
Anormal 38 (58%)

OCCLUSION 20 (52%)	Idiopatico (13) Disecion (2) Otros (5)
IRREGULARIDAD 11 (29%)	Idiopatico (2) Disecion (2) Otros (7)
ESTENOSIS 5 (13%)	Idiopatico (2) Disecion (2) Aterosclerosis (1)
T.V.S. 2 (5%)	Idiopatico (2)

TABLA 6
ETIOLOGIA EN PACIENTES CON ANGIOGRAFIA ANORMAL

<u>ETIOLOGIA</u>	<u>AcaF (+) N=12</u>	<u>AcaF (-) N=38</u>
Idiopatico	7	17
Diseccion *	6	6
Aterosclerosis	0	2
Otros	0	13

* p=0.03

TABLA 7
ANORMALIDADES ANGIOGRAFICAS

	<u>AcaF (+) N=12</u>	<u>AcaF (-) N=38</u>
Oclusion	2	20
Irregularidad del V.	3	11
Estenosis	2	5

Los ACAF se determinaron en los 100 pacientes, realizando 3 grupos de acuerdo a los valores de GPL/MPL .

Normales fueron 78 pacientes, altos en 15 pacientes, y muy altos en 7 pacientes, los valores se muestran en la tabla 8.

Se determinó también la recurrencia por grupos y se observó que el grupo de valores dentro de lo normal presentó recurrencia en comparación con los grupos de ACAF positivos, igual que la presencia de EVC previo y AIT presentando en los pacientes del grupo II.

Los resultados de laboratorio en nuestro grupo de estudio presentó solo un 3% de anormalidad principalmente en el TPT, la prueba de VDRL fué negativa en todos los pacientes, por lo que no hubo un valor significativo.

TABLA 8
Infarto Cerebral y AcaF

AcaF	Normales (N=78) ◁ 23 GPL ◁ 54 MPL	Altos N=15 24-100 GPL 64-200 MPL	Muy Altos N=7 > 100 GPL > 200 MPL
EVC previo	13		1
AIT previo	4		2
Recurrencia	4		0
Evolucion final:			
Grado I	39		7
Grado II	24		3
Grado III	14		4
Grado IV	1		0

DISCUSION

La relación que se observa entre la enfermedad vascular cerebral y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos es muy bien reconocida, tomando en cuenta que hace algunos años todavía esta relación no era importante. Además de asociarse con otras alteraciones neurológicas entre ellas; amaurosis fugax, oclusión de la arteria de la retina, encefalopatía isquémica aguda, crisis convulsivas, demencia multi-infarto, corea, migraña actualmente se ha descrito el síndrome de Sneddon, pseudotumor cerebri (49).

Hay varios reportes de enfermedades neurológicas y la presencia de ACAF uno de los principales es el de Asherson (1989), en el cual se trata de definir el síndrome antifosfolípido primario con datos de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar asociados con LES, sin cumplir con los criterios diagnósticos ya que incluyeron pacientes con lupus like.

También en 1989 se realiza un trabajo con 500 pacientes con lupus eritematoso sistémico y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, tratando también de determinar el síndrome antifosfolípido (1).

Sin embargo en este momento no se puede relacionar con el trabajo que estamos presentando ya que uno de los objetivos fue no incluir a los pacientes con enfermedades de tipo reumatólogo, hay que mencionar que durante el seguimiento de los pacientes solo se detectó un paciente con Lupus eritematoso sistémico excluyendolo del estudio para obtener una mejor valoración del estudio.

Se realizaron anticuerpos antifosfolipidos en pacientes menores de 45 años, que presentaran EVC (isquemia, ataque isquémico transitorio), con el fin de analizar los factores de riesgo, el tipo y tamaño de la lesión y la relación hombre:mujer asociado con AcaF, además de analizar los hallazgos angiográficos y por ecocardiograma.

Es importante especificar que no hubo diferencia significativa en relación al sexo en la EVC, sin embargo los niveles de AcaF predominaron en el sexo femenino, dato que está en gran relación con los reportes mundiales (46,33, 48).

Resulta interesante determinar los datos obtenidos en los pacientes del grupo control ya que en ellos se presentaron anticuerpos antifosfolipidos positivos en 4 pacientes, siendo un valor significativo con el grupo estudiado ($P=0.008$) lo cual quiere decir que la presencia de AcaF es más común en los pacientes con EVC.

No hubo valor significativo en relación a la etiología del infarto en los dos grupos.

En relación a los factores de riesgo que se determinaron en estos pacientes tuvo mayor frecuencia tanto el alcoholismo como el tabaquismo, los antecedentes de EVC previo abortos, trombosis, se presentaron con mucho menor frecuencia y tenemos que especificar que se observaron a los pacientes con anticuerpos antifosfolipidos negativo.

Tenemos que especificar que la mayoría de los pacientes del Grupo I que fueron del sexo femenino, no tenían vida sexual activa. Por lo que hasta este momento no podemos determinar en estos pacientes un síndrome antifosfolípido primario.

La presencia de infartos de tipo arterial fué total en los pacientes con AcaF positivos, como también se observa en los estudios ya mencionados (28,33,38).

El territorio más afectado en ambos grupos fué el carotideo, y solo en 4 pacientes se observó trombosis de senos venosos.

Como se menciona en los resultados, el tamaño del infarto se presentó en los pacientes con AcaF positivos en el grupo I y II, igual que los pacientes con AcaF negativos, sin embargo hubo predominio en el grupo I.

Se presentaron infartos múltiples en el 19% de los pacientes, predominando en el grupo II, lo cual difiere con los reportes mundiales, ya que hay mayor asociación con infartos múltiples en los pacientes del grupo I, sin embargo en nuestro grupo de estudio no se demostró, además no presentó valores significativos.

Otras variables que no presentaron datos importantes en este estudio fué la presencia de VDRL y pruebas de coagulación normales en nuestros pacientes, pensando en la gran relación que hay con estas variables en estudios previos, nosotros podemos decir que el grupo estudiado, no incluyen pacientes con enfermedades reumatológicas, lo cual está descrito y puede ser un factor determinante para presentar VDRL falsos positivos, sin embargo en nuestro grupo no hubo un valor significativo para estas variables.

Tomando en cuenta que la intención de estos estudios no fue determinar esta asociación, pero si la relación de enfermedades inmunes con la presencia de valores elevados de Anticuerpos antifosfolípidos, ya se anticoagulante lápico, anticardiolipinas o ambos.

Actualmente los eventos trombóticos que afectan a varios órganos en el cuerpo, son reportados en pacientes con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la cual es bien

determinada en la enfermedad vascular cerebral (Infarto y ataque isquémicos transitorio).

En la literatura actual, hemos encontrado varios reportes relacionados específicamente con enfermedad vascular cerebral y la asociación de Anticuerpos antifosfolípidos como el de Nencini y cols. (3) en donde estudiaron 59 pacientes con un rango de edad de 15-45 años, determinando en 44 pacientes, la presencia de infarto cerebral y en 11 ataque isquémico transitorio y detectando anticuerpos antifosfolípidos en 18 pacientes siendo más común en mujeres con valor significativo ($p=0.014$), además de detectar en dos pacientes lupus eritematoso sistémico, y observando en los estudios de angiografía ninguna anormalidad en los pacientes con infarto cerebral y anticuerpos antifosfolípidos positivos.

Steven Levine, en 1990 (1), realizó un estudio con 48 pacientes, también con edad límite de 44 años, además de excluir a los pacientes que presentaron lupus eritematoso sistémico, encontrando alteraciones neurológicas importantes en estos pacientes (amaurosis fugax, migraña) y principalmente la gran recurrencia de los infartos se observó en los pacientes que presentaron antecedentes de hiperlipidemia, anticuerpos antinucleares, y tabaquismo.

Los resultados de angiografía fueron normales para los pacientes que presentaron anticuerpos antifosfolípidos.

Czlonkowska y cols., 1992 (38) reportaron 84 pacientes con enfermedad vascular cerebral (infarto, ataque isquémico transitorio, y hemorragia intracerebral) y la determinación de Anticuerpos antifosfolípidos, con edad promedio de 32-91 años, predominando el sexo femenino y con un valor significativo de anticuerpos positivos ya que se determinaron en 34 pacientes, predominando en estos los eventos isquémicos, y con historia de eventos previos ($p < 0.005$), en este estudio se realizó doppler en todos los pacientes, sin embargo la angiografía no se realizó en ningún paciente.

Otro hallazgo de interés fueron los reportes ecocardiográficos, los cuales se realizaron en 80% de nuestros pacientes, en el 90% del grupo I, en 93% de grupo 2, observando anomalías como son engrosamiento de la válvula mitral y prolapso de la válvula mitral, solo en el 15%, también en el grupo II se observó prolapso de la válvula mitral en 3 casos y en un paciente se encontró hipertrofia ventricular izquierda. El número reducido de casos en los 2 grupos no nos permite realizar mayores inferencias.

Se realizó angiografía a 82 de los 100 pacientes estudiados. En el grupo I se practicó a 72% encontrando anomalías en 12 (75%) pacientes predominando irregularidad del vaso, oclusión y estenosis y en un 30% se incluyeron otras anomalías. En el grupo II se practicó a 84% resultando anormales un 58% encontrando en primer lugar oclusión seguido de irregularidad del vaso y estenosis. Es importante mencionar que en los estudios principalmente el de Levine (1990) y Nencini (1992) (46) observaron que en sus pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos y a quienes se les realizó angiografía no mostraron anomalías, observándose únicamente en un caso oclusión de grandes vasos y estenosis sin cambios sugestivos de vasculitis.

Existen otros estudios como el realizado por Czlonkowska (1992) (38) en donde se estudiaron 84 pacientes y a ninguno de ellos se les realizó angiografía.

En general en nuestro estudio se documentó anomalía en 50 angiografías de las cuales en ambos grupos el hallazgo de disección resultó ser predominante con una $p = 0.03$.

Para terminar es importante resaltar que la recurrencia de infarto cerebral fué mayor en el grupo II mientras que en el grupo I no hubo ninguna recurrencia.

CONCLUSIONES

a) Los anticuerpos antifosfolipidos son más frecuentes en pacientes con infarto cerebral que en controles sanos.

b) Las características descritas del síndrome antifosfolípido no fueron frecuentes en nuestra población estudiada.

c) Las anomalías valvulares cardíacas se demostraron en una baja frecuencia de los casos.

d) La frecuencia de anomalías arteriales evidenciadas por angiografía es elevada especialmente en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

e) La asociación de disecciones arteriales cervico-cerebrales y anticuerpos antifosfolípidos positivos debe investigarse.

REFERENCIAS

1. Delezé M, Oria, Alarcón-Segovia. Occurrence of both hemolytic anemia and trombocytopenic purpura (Evans' Syndrome) in systemic Lupus Erythematosus. Relationship to Antiphospholipid antibodies. J Rheumatol. 1988; 15: 611-615.
2. Galli M, Comfurims P, Maassen C. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor Lancet 1990; 335: 1544-1547.
3. Cammarata R, Rodnan G, Crittenden J. Systemic lupus erythematosus with corea. J.A.M.A. 1963; 184(12): 971-973.
4. Cariou R, Tobelem G, Soria C, Caen J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus antocoagulant. N Engl J Med. 1986; 314: 1193-1194.
5. Briley D, Coull M, Goodnight S. Neurological Disease associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989; 25: 221-227.
6. Alarcón-Segovia D, Pathogenetic Potencial of Antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1988; 15: 390-393.

7. Dowling P, C. The role of autoantibody and immune complexes in the pathogenesis of Guillian-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1981; 9 (suppl): 70-79.
8. Cohen A. J, Philips T, Kessler C. M. Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann - intern Med.* 1986; 104: 175-180.
9. Kelley R, Gilman B, Kovacs G. Cerebral ischemia in the presence of lupus anticoagulant. *Arch Neurol.* 1984; 41: 521-523.
10. Brey L, Sherman G, Tegeler H. Antiphospholipid antibodies and cerebral aschemic (CI) in young people. *Stroke* 1990 22 (1): 182.
11. Barinagarrementeria F, Del Bruto O. Lacunar syndrome due to neurocysticercosis. *Arch Neurol.* 1989; 48: 415-417.
12. Harris E, Gharavi S, Patel P. Evaluation of the anti-car-- diolipin antibody test: report of an international work-- shop held 4 april 1986. *Clin exp Immunol* 1987; 68: 215-222.
13. Montalbán J, Codina A. Antiphospholipid Antibodies in - Cerebral Ischemia. *Stroke* 1991; 22: 750-753.
14. Catterall R.D. Biological false positive reactions and -- systemic disease. In *Wlaker G (ed) Ninth Advanced Med.* - London Pitman Medical 1973; 97-111.

15. Pangbord M.C. A new serologically active phospholipid from beef heart. Proc Soc Exp Biol Med (N.Y.) 1991; 48: 484-486.
16. Moore J.E. Mohr C. F. Biologically false positive serologic test for syphilis: type, incidence and cause. J Am Med Assn. 1952; 150: 467-473.
17. Nelson R.A., Mayer M.M. Immobilization of treponemal pallium in vitro by antibody produced in syphilitic infection. J Ex Med. 1949; 86: 369.
18. Haserick J.R., Long R. Systemic lupus erithematosus preceded by false-positive test for syphilis: presentation of five cases. Ann Int Med. 1951; 37: 559-565.
19. Azzudin E, Gharavi Antiphospholipid Cofactor. Stroke 1992; (suppl I): I-7/I-10.
20. Berglund S, Carlsson M. Clinical significance of chronic biologic false and approach to it's through biologic -- false positive Wasserman reaction and antinuclear factors. Acta Med Scand 1966; 180: 407-412.
21. Cheng H-M, Yap S,F. Anticardiolipin antibody and complement. Arthritis Rheumatism. 1988; 31: 1211-1212.
22. Fisher M, McGehee W. Cerebral infarct, TIA, and lupus -- inhibitor. Neurology 1986; 36: 1234-1237.
23. Tuffanelli D. False positive reactions for syphilis. Arch Dermatol. 1968; 98: 606-611.

24. Levine S, Deegan M, Futrell N. Cerebrovascular and Neuro--
logic disease associated with antiphospholipid antibodies:
48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181-1189.
25. Harris E, Gharavi A, Hughes G. Antiphospholipid antibodies
Clin Rheum Dis 1985; 11: 591-609.
26. Harris E, Mphil M.D. Serological Detection of Antiphospho--
lipid Antibodies. *Stroke* 1992;23 (suppl I): I-3 - I-6.
27. Douglas A, Triplett. Coagulation Assays for the lupus --
Anticoagulant: Review and Critique of Current Methodology
Stroke 1992; 23 (suppl I); I-11 - 1-14.
28. Brey R.L., Bruce M. Antiphospholipid Antibodies: Origin, -
Specificity, and Mechanism of Action. *Stroke* 1992; 23 --
(Suppl I): I-15 - I-18.
29. Levine S, Welch K. Antiphospholipid Antibodies (brief -
review) *Ann Neurol* 1989; 26: 389-389.
30. Brey R, Hart R, Sherman D. Antiphospholipid antibodies
and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;
40: 1190-1196.
31. Hogan M, Brunet D, Ford M. Lupus Anticoagulant, Anti--
phospholipid antibodies and Migraine. *Can J Neurol Sci.*
1988; 15: 420-424.

32. Hess D, Sheppard J, Adams R. Increased Immunoglobulin - Binding to Cerebral Endothelium in Patients With Antiphospholipid antibodies. Stroke 1993; 24: 994-999.
33. Czlonkowska A, Meurer M, Palasik W. Anticardiolipin antibodies, a disease marker for ischemic cerebrovascular events in a younger patient population. Act Neurol Scand 1992; 86: 304-307.
34. Levine S, Welch K. The Spectrum of Neurologic Disease -- Associated With Antiphospholipid antibodies. (lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies). Arch Neurol 1987; 44: 876-883.
35. Hughes G, Harris N, Gharavi A. The Anticardiolipin -- Syndrome. J Rheumatol 1989; 58: 486-488.
36. Kushner M, Simonian N. Lupus Anticoagulants, Anticardiolipin Antibodies, and Cerebral Ischemia. Stroke 1989; 20: 225-232.
37. Digre K, Durcan J, Branch W. Amaurosis fugax associated with Antiphospholipid Antibodies. Ann Neurol 1989; 2: 228-232.
38. Czlonkowska A, Meurer M, Palasik W. Anticardiolipin -- Antibodies. Clinical Characteristics of Antibody positive Patients with Recent Cerebrovascular Events. Cerebrovasc Dis 1992; 2:301-304.

39. Jacobson D, Lewis J, Botempo F. Recurrent Cerebral ---
 Infarctions in two Brothers With Antophospholipif Antibodies
 That Block Coagulation reactions. Stroke 1986; 17: 98-102.
40. Asherson R, Khamashta M. Cerebrovascular Disease and Anti-
 phospholipid Antibodies in Systemic Lupus Erithematosus, --
 Lupus-like Disease, and Primary Antiphospholipid Syndrome.
 Ame J MED 1989; 86: 391-399.
41. Kittner S, Gorelick F. Antiphospholip Antibodies and --
 Stroke: An Epidemiological Perspective. Stroke 1992; 23
 (suppl I): I-19 - I-22.
42. Hess D. Stroke asociated with Antiphospholipid Antibodies.
 Stroke 1992; 22 (suppl I): I-23 - I-28.
43. Levine S, Brey L. Risk of Recurrent Thromboembolic Events
 in Patient With focal Cerebral Ischemia and Antiphospholipid
 Stroke 1992.
44. Sletnes K, Smith P. Antiphospholipid antibodies after --
 myocardial infarction and their relation to mortality,
 reinfarction, and no-hemorrhagic stroke. Lancet 1992; 339:
 451-453.
45. Aherson R, Cervera R. Sneddon's and the primary antiphos--
 pholipid syndrome. Confusion Clarified. J Stroke Cerebrovasc
 Dis 1993; 3:121-122.
46. Nenincini P, Baruffi M. Lupus Anticoagulant and Anti--
 cardiolipin Antibodies un Yung Adults With Cerebral Ischemia
 Stroke 1992; 23: 189-193.

47. Sacco R, Ellenberg J. Infarcts of Undetermined Cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-390.
48. Vrethem M, Ernerudh J. Cerebral ischemia associated with anticardiolipin antibodies. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 412-417.
49. Mokri B, Clifford R. Pseudotumor Syndrome Associated with cerebral Venous Sinus Occlusion and Antiphospholipid Antibodies. *Stroke* 1993; 24: 469-472.
50. Lafer M, Rauch J. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides antiphospholipid *J Exp Med* 1981; 153: 897-909.

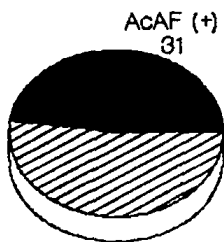
A
P
E
N
D
I
C
E

Infarto Cerebral y AcAF

Rango de Edad

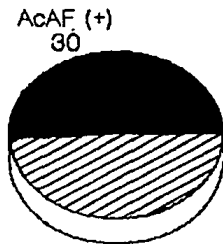
Grafica 1

I



AcAF (-)
34

HOMBRES



AcAF (-)
29

MUJERES

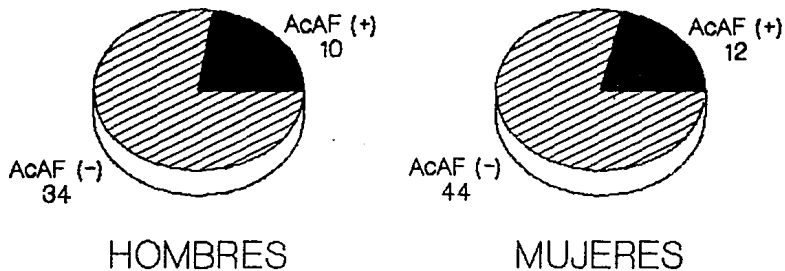
Promedio de Edad: 31 años

Infarto Cerebral y ACAF

Frecuencia por sexo

Grafica 2

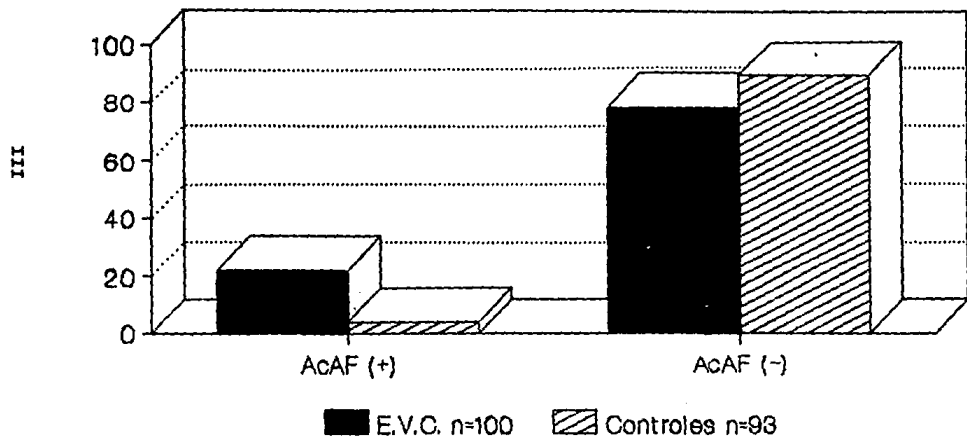
II



Infarto Cerebral y AcaF

Resultados AcaF (+) y (-)

Grafica 3

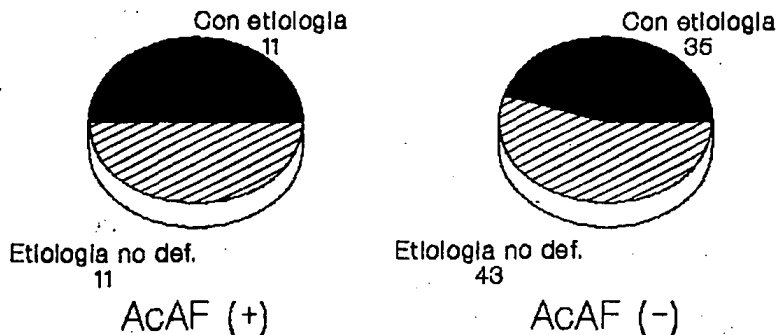


$p=0.0008$

Infarto Cerebral y AcaF

Etiologia del Infarto

Grafica 4

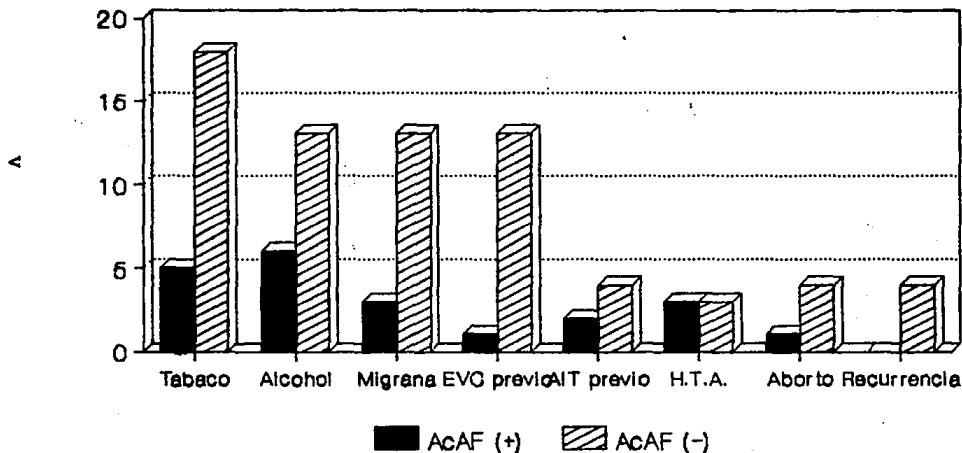


$p = 0.05$

Infarto Cerebral y AcaF

Factores de Riesgo

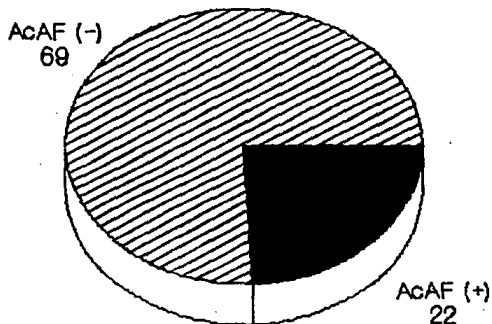
Grafica 5



Infarto Cerebral y AcaF

Tipo de Infarto

Grafica 6

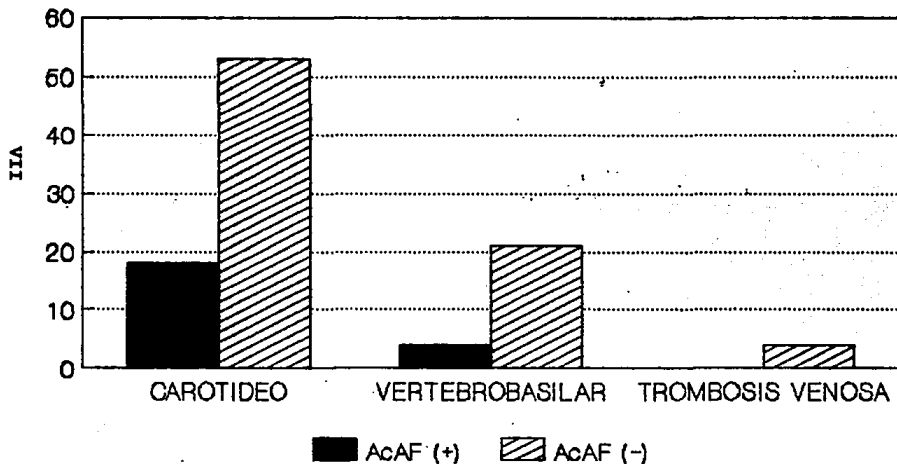


(-)78 (+)22

Infarto Cerebral y AcaF

Territorio del E.V.C.

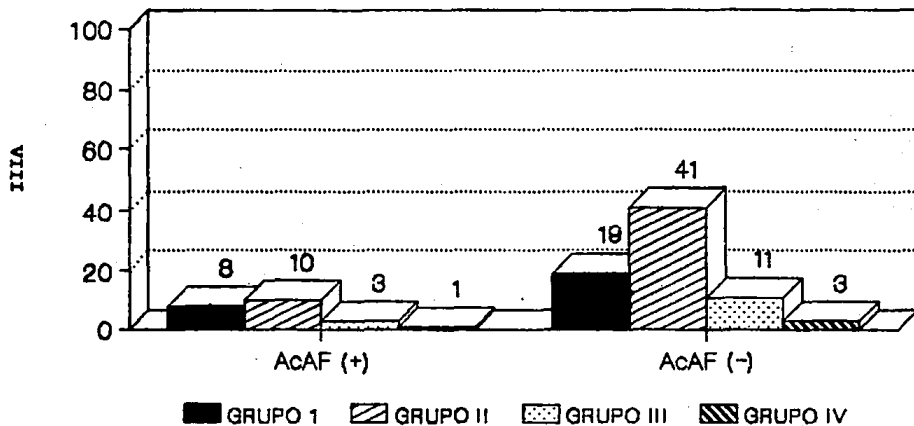
GRAFICA 7



Infarto Cerebral y AcAF

Tamaño de la lesion

Grafica 8

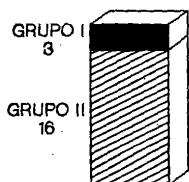


Infarto Cerebral y AcaF

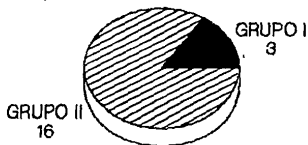
Distribucion de infartos

Grafica 9

XI



TOTAL DE INFARTOS



INF. MULTIPLE