

11237
115
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"



"ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN NIÑOS
CON INFARTO CEREBRAL DE ORIGEN OSCURO"

DIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. CLAUDIA PATRICIA VILLALOBOS ACOSTA



DIRECTORA DE TESIS: DRA. MARIA AMPARO FALRE FONTENLA

MEXICO, D. F.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

279122



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 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.



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000

A mis padres por su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanos por su búsqueda sin límite.

A mis sobrinos por su fantástica ternura.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Amparo Fauré por su infinita paciencia .

Al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" por permitirme conocer a la maravillosa niñez mexicana.

INDICE

| | |
|-------------------------|----|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| ANTECEDENTES..... | 1 |
| JUSTIFICACION..... | 7 |
| OBJETIVOS..... | 7 |
| HIPOTESIS..... | 7 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 8 |
| RESULTADOS..... | 10 |
| DISCUSION..... | 12 |
| CONCLUSIONES..... | 13 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 14 |
| TABLAS..... | 17 |

“ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN NIÑOS CON INFARTO CEREBRAL DE ORIGEN OSCURO”

INTRODUCCION

Los eventos isquémicos cerebrales son poco comunes en niños, pero son un poco más frecuentes que las hemorragias. La incidencia anual del infarto cerebral en niños es aproximadamente 2.5 casos por 100,000 habitantes (1). La causa más común de infarto cerebral en niños es la enfermedad cardíaca no aterosclerótica, aproximadamente en la tercera parte de los casos (2). Mecánicamente, el infarto resulta de trombosis, embolismo o hemorragia (3). Hasta en el 50% de los casos el estudio clínico no encuentra una causa demostrable (4). En los últimos años se ha reportado un número creciente de casos que se pueden atribuir al síndrome antifosfolípido primario (5). En nuestro medio no se conoce la frecuencia de la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el infarto cerebral en el niño, si esta asociación es fortuita o tiene significado clínico, y cuántos de estos pacientes integran el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario. En este trabajo se buscó adelantar la respuesta a estas preguntas.

ANTECEDENTES

INFARTO CEREBRAL:

Las causas de infarto cerebral en niños difieren de las del adulto, ya que en éstos últimos se asocia frecuentemente con hipertensión o aterosclerosis, que conducen a las respectivas consecuencias hemorrágicas e isquémicas (1, 41).

En los niños, el infarto cerebral suele ser resultado de la presencia de cardiopatías congénitas (estenosis aórtica y mitral, defectos septales ventriculares, persistencia de conducto arterioso), infecciones, enfermedades metabólicas (homocistinuria, enfermedad de Fabry, enfermedades mitocondriales) y hematológicas (hemoglobinopatías, policitemia, trombocitosis, síndrome de leucemia-linfoma, coagulopatía), vasculitis (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, púrpura de Henoch-Schönlein), debida frecuentemente a procesos autoinmunes.

“ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN NIÑOS CON INFARTO CEREBRAL DE ORIGEN OSCURO”

INTRODUCCION

Los eventos isquémicos cerebrales son poco comunes en niños, pero son un poco más frecuentes que las hemorragias. La incidencia anual del infarto cerebral en niños es aproximadamente 2.5 casos por 100,000 habitantes (1). La causa más común de infarto cerebral en niños es la enfermedad cardíaca no aterosclerótica, aproximadamente en la tercera parte de los casos (2). Mecánicamente, el infarto resulta de trombosis, embolismo o hemorragia (3). Hasta en el 50% de los casos el estudio clínico no encuentra una causa demostrable (4). En los últimos años se ha reportado un número creciente de casos que se pueden atribuir al síndrome antifosfolípido primario (5). En nuestro medio no se conoce la frecuencia de la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el infarto cerebral en el niño, si esta asociación es fortuita o tiene significado clínico, y cuántos de estos pacientes integran el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario. En este trabajo se buscó adelantar la respuesta a estas preguntas.

ANTECEDENTES

INFARTO CEREBRAL:

Las causas de infarto cerebral en niños difieren de las del adulto, ya que en éstos últimos se asocia frecuentemente con hipertensión o aterosclerosis, que conducen a las respectivas consecuencias hemorrágicas e isquémicas (1, 41).

En los niños, el infarto cerebral suele ser resultado de la presencia de cardiopatías congénitas (estenosis aórtica y mitral, defectos septales ventriculares, persistencia de conducto arterioso), infecciones, enfermedades metabólicas (homocistinuria, enfermedad de Fabry, enfermedades mitocondriales) y hematológicas (hemoglobinopatías, policitemia, trombocitosis, síndrome de leucemia-linfoma, coagulopatía), vasculitis (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, púrpura de Henoch-Schönlein), debida frecuentemente a procesos autoinmunes.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.

Síndrome antifosfolípido: enfermedad que cursa con trombosis vascular recurrente, abortos y trombocitopenia, asociado a niveles persistentemente elevados de anticuerpos antifosfolípidos en suero (6).

Los anticuerpos antifosfolípidos(AAF) son inmunoglobulinas que pertenecen a las clases IgG, IgM, e IgA, que tienen especificidad para uno o más fosfolípidos de carga negativa e interactúan con ellos en una variedad de pruebas de laboratorio. Los más conocidos y utilizados en clínica son los anticuerpos anticardiolipinas.

Fueron descritos por primera vez por Wassermann et al (7) en 1906. Pangborn (8) identificó un ácido fosfolípido como el antígeno presente en extractos alcohólicos de corazón bovino; este extracto fue conocido posteriormente como cardiolipina. El antígeno usado en la prueba de VDRL es una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol, por lo cual, los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos suelen tener esta prueba falsamente positiva (9).

En 1952, Conley y Hartmann (10) describieron la presencia de un factor anticoagulante en dos pacientes con lupus eritematosos sistémico (LES). Pudieron notar además, que en forma paradójica, los pacientes con este tipo de anticoagulante no solo no sangraban sino que tenían mayor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales o venosos; este factor se denominó anticogulante lúpico (AL).

En 1983, Harris y cols (11), describieron las pruebas inmunológicas de laboratorio para demostrar anticuerpos unidos a fosfolípidos. La técnica consistió en un radioinmunoensayo en fase sólida que utilizó cardiolipina como antígeno; esta prueba fue 200-400 veces más sensible que las pruebas serológicas convencionales para sífilis.

Estas tres pruebas han sido utilizadas individualmente o en combinación para detectar anticuerpos antifosfolípidos. Inicialmente Harris y cols, sugirieron que el AL y los AAF eran los mismos anticuerpos, sin embargo, se demostró posteriormente la falta de concordancia entre estas dos pruebas por diferentes metodologías.

Los AAF se observan en diversas situaciones clínicas: la aparición transitoria de estos anticuerpos puede ser una respuesta a diversos estímulos ambientales, incluyendo infecciones, medicamentos y neoplasias benignas y malignas (12). La persistencia de niveles elevados de AAF se asocia con complicaciones clínicas como: eventos tromboembólicos arteriales y venosos, abortos recurrentes, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune (13).

El concepto de Síndrome de antifosfolípido primario (SAFP) fue propuesto por Asherson (14) en 1988, en pacientes que presentaban alteraciones clínicas de enfermedades autoinmunes más AAF positivos.

EPIDEMIOLOGIA:

La prevalencia del SAF se desconoce; el aparente predominio en la mujer se debe a que el aborto recurrente constituye una manifestación principal de este síndrome. Debe hacerse una distinción entre los pacientes que tienen sólo AAF positivos, de aquellos que tienen la prueba positiva y manifestaciones clínicas (15). Las pruebas positivas pueden ser detectadas en pacientes con LES, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes relacionadas; en pacientes con sífilis, SIDA y otras enfermedades infecciosas, así como en aquellos que consumen medicamentos inductores de anticardiolipina. Estos pacientes no tienen manifestaciones clínicas de SAF. Por otra parte, solo el 30% de los pacientes con anticoagulante lúpico y cerca del 30-50% de aquellos con anticuerpos anticardiolipina (ACL) IgG positivos (niveles altos o medios) tienen características clínicas de SAF (16).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

El SAF es una enfermedad que se caracteriza por trombosis vascular recurrente, pérdidas fetales y trombocitopenia, asociadas a niveles elevados de ACL. Existe una variedad de anomalías en piel, válvulas cardíacas y en el sistema nervioso central, pero su frecuencia de presentación se desconoce. Se denomina Síndrome antifosfolípido primario (SAFP) a aquellos pacientes con las características antes citadas (17). Cuando se asocian con otras enfermedades autoinmunes (como por ejemplo LES) se denomina Síndrome antifosfolípido secundario (SAFS).

Trombosis venosa: Todos los sitios del árbol vascular pueden presentar trombosis; los vasos más frecuentemente afectados son los superficiales y profundos de las extremidades inferiores. Algunos pacientes pueden presentar tromboembolia pulmonar, síndrome de Budd-Chiari, trombosis del seno cavernoso o de la vena sagital (18).

Trombosis arterial: Lo más frecuentemente reportado son el infarto cerebral y la isquemia transitoria, probablemente secundarios a trombosis de las arterias intracraneanas (19). Otras arterias afectadas pueden ser las retinianas, coronarias, braquiales, mesentéricas; la presentación clínica depende del sitio anatómico ocluido.

Pérdidas fetales: Los abortos, partos prematuros o sufrimiento fetal son frecuentes en mujeres portadoras de Síndrome antifosfolípido (20). Las complicaciones fetales pueden ocurrir en cualquier etapa del embarazo, principalmente durante el tercer trimestre. La oclusión trombótica de los vasos placentarios y/o el infarto placentario son frecuentemente los hallazgos reportados.

Lesiones cutáneas: Recibe particular atención la livedo reticularis, que es el hallazgo más común en la exploración física de los pacientes con SAF. Cuando se asocia a eventos cerebrovasculares, constituye el Síndrome de Sneddon (21). Aproximadamente el 80% de los pacientes con SAF presentan livedo reticularis (22). La naturaleza de la anomalía vascular responsable de esta manifestación cutánea, se desconoce; sin embargo, puede resultar de la disminución del flujo sanguíneo a través de la vasculatura dérmica. Habitualmente, la biopsia de piel muestra oclusión vascular no inflamatoria (23).

Anormalidades cardíacas: La presencia de lesión valvular en lupus eritematoso sistémico fue descrito por Libman y Sacks (24) en 1924. Hallazgos similares han sido descritos en pacientes con Síndrome antifosfolípidos y su patogenia se desconoce. Shapiro y cols (25) encontraron un depósito selectivo de inmunoglobulinas y complemento en las vegetaciones. Las válvulas implicadas en el daño son principalmente la mitral y pulmonar. Algunos pacientes con lesión isquémica cerebral también presentan esta alteración (26).

Alteraciones neurológicas: La mayoría de las alteraciones neurológicas del síndrome antifosfolípido son directa o indirectamente atribuibles a trombosis cerebro vascular. Los sitios más comunmente afectados son la vasculatura cerebral y precerebral (27), de las que destaca la arteria cerebral media como la más afectada (28). El infarto cerebral en personas jóvenes es la forma más reconocible del síndrome antifosfolípido asociado a oclusión arterial (29) y pueden cursar con pocos signos prodrómicos, como cefalea (migraña) o meningismo (30). Estudios retrospectivos han analizado las características clínicas y de laboratorio entre la isquemia cerebral y el síndrome antifosfolípidos, reportando que el 75% de los pacientes se presenta con infarto cerebral y el 15% con eventos transitorios (31); de los primeros hasta el 30% de los pacientes tiene historia de

eventos recurrentes. Un tercio de los casos presenta alteraciones ecocardiográficas, con aproximadamente el 20% de anomalías en la válvula mitral (mixomas, prolapso o insuficiencia) (31). El estudio clínico, de laboratorio (líquido cefalorraquídeo) y de gabinete (tomografía o arteriografía) demuestran una trombosis in situ, más que un émbolo o hemorragia. La presencia de alteración en los vasos pequeños cerebrales, así como la hiperplasia endotelial de arteriolas (menígeas y corticales), sugieren una lesión vascular local que precede a la trombosis (32). La participación de alteraciones plaquetarias o de factores de la coagulación se desconoce.

En personas menores de 50 años, el Síndrome antifosfolípido constituye la causa del 36% de infartos cerebrales (33). La frecuencia de niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina se considera como un factor de riesgo para la presentación de un primer evento isquémico cerebral (34). Se reporta por algunos autores y por el Oxfordshire Community Stroke Project's (35) un riesgo de isquemia cerebral recurrente, en pacientes con niveles altos de anticardiolipinas y primer evento de infarto cerebral, hasta del 13.2% al primer año del evento y del 19.9% a 2 años. Por su parte, Lai y cols calculan el riesgo acumulado de recurrencia en un 13% (36).

El patrón de eventos neurológicos no isquémicos sugieren oclusión de vasos de pequeño calibre, que se manifiestan clínicamente como episodios de confusión o isquemia transitoria. En ellas, la tomografía axial computarizada es generalmente normal, aunque la resonancia magnética puede mostrar pequeñas áreas hiperintensas (37), que pueden evolucionar a isquemia focal. Otras alteraciones asociadas son: amaurosis fugax (isquemia retiniana o del nervio óptico), hemianopsia, corea, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré y demencia multi-infarto. Sin embargo, los estudios en este grupo de alteraciones no han podido establecer aún, una clara asociación con el síndrome antifosfolípidos (38).

Experimentos in vitro han sugerido los posibles mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolípido producen daño: inhibición de la secreción de prostaciclina por las células endoteliales, inhibición de la prekalicreína, inactivación de la trombomodulina e interferencia con la actividad de las proteínas C y S (39); sin embargo, frecuentemente el mecanismo de daño no se puede demostrar (40).

DIAGNOSTICO:

INFARTO CEREBRAL: después de una historia clínica y una exploración física detalladas; el diagnóstico se basa en estudios de laboratorio e imagen (41).

Historia clínica: antecedentes de crisis convulsivas, disminución de movilidad (paresias), de inicio súbito y sin factores desencadenantes.

Exploración física: déficit neurológicos focales.

Exámenes de laboratorio: incluyen biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, tiempos de coagulación, líquido cefalorraquídeo.

Exámenes de imagen: la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son los principales estudios de imagen para determinar infartos, hemorragias, masas o edema.

*La TAC de cráneo demuestra regiones hipodensas que a largo plazo evolucionan a zonas de atrofia; sin embargo, no demuestra lesiones isquémicas en las primeras 12 horas de ocurrido el evento.

*La RMN permite la identificación del infarto en fase temprana (incluso en las primeras horas del evento; demuestra zonas hipo o isointensas).

*La angiografía cerebral determina malformaciones arteriovenosas cerebrales que puedan ser causa de las zonas de infarto.

Exámenes de gabinete:

*Electroencefalograma (EEG): evidencia disfunción cerebral, que consiste en la presencia de ondas de bajo voltaje y/o episodios de actividad de ondas agudas (irritativa).

*Ecocardiograma: se utiliza para determinar si existe patología cardíaca estructural.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO:

Los criterios diagnósticos sugeridos por Harris y Huges para determinar el Síndrome antifosfolípido son los siguientes:

a). Clínicos: Trombosis venosa, trombosis arterial, trombocitopenia, abortos recurrentes, otras (enfermedad valvular, corea, livedo reticularis, cefalea, etc).

b). Laboratorio:

Anticoagulante lúpico positivo.

Anticardiolipina IgG >20U GPL

Anticardiolipina IgM >20U MPL

Para realizar el diagnóstico se requieren 1 criterio clínico y un criterio de laboratorio (debe ser positivo en dos determinaciones con diferencia de 8 semanas).

JUSTIFICACION

No está claro aún el papel que desempeñan los anticuerpos antifosfolípidos en el infarto cerebral de origen oscuro. Pueden formar parte de su patogenia, o constituir solamente una consecuencia del daño cerebral por infarto. Por otra parte, los datos en los niños son muy escasos y los estudios realizados involucran pequeños números de pacientes, lo que hace necesario aumentar la información en esta área para realizar una diagnóstico oportuno y poder brindar un tratamiento adecuado, con la finalidad de evitar recurrencias y déficits neurológicos importantes.

El conocimiento así logrado, serviría de base para estudios prospectivos a largo plazo, que lleguen a establecer si los anticuerpos antifosfolípidos son causa o consecuencia del infarto. Además, podría esclarecer la identificación de los anticuerpos antifosfolípidos como razón de riesgo (riesgo relativo) de la posible recurrencia de infartos cerebrales u otros fenómenos trombóticos en estos pacientes.

OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia del infarto cerebral de origen oscuro asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el niño.
- Determinar las características de los anticuerpos antifosfolípidos en el mismo grupo de niños.
- Establecer la incidencia del síndrome antifosfolípido primario.
- Buscar la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos con otras manifestaciones clínicas y de laboratorio en estos pacientes.

HIPOTESIS

No se incluye por tratarse de un estudio descriptivo.

JUSTIFICACION

No está claro aún el papel que desempeñan los anticuerpos antifosfolipidos en el infarto cerebral de origen oscuro. Pueden formar parte de su patogenia, o constituir solamente una consecuencia del daño cerebral por infarto. Por otra parte, los datos en los niños son muy escasos y los estudios realizados involucran pequeños números de pacientes, lo que hace necesario aumentar la información en esta área para realizar una diagnóstico oportuno y poder brindar un tratamiento adecuado, con la finalidad de evitar recurrencias y déficits neurológicos importantes.

El conocimiento así logrado, serviría de base para estudios prospectivos a largo plazo, que lleguen a establecer si los anticuerpos antifosfolipidos son causa o consecuencia del infarto. Además, podría esclarecer la identificación de los anticuerpos antifosfolipidos como razón de riesgo (riesgo relativo) de la posible recurrencia de infartos cerebrales u otros fenómenos trombóticos en estos pacientes.

OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia del infarto cerebral de origen oscuro asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolipidos en el niño.
- Determinar las características de los anticuerpos antifosfolipidos en el mismo grupo de niños.
- Establecer la incidencia del síndrome antifosfolipido primario.
- Buscar la asociación de los anticuerpos antifosfolipidos con otras manifestaciones clínicas y de laboratorio en estos pacientes.

HIPOTESIS

No se incluye por tratarse de un estudio descriptivo.

JUSTIFICACION

No está claro aún el papel que desempeñan los anticuerpos antifosfolípidos en el infarto cerebral de origen oscuro. Pueden formar parte de su patogenia, o constituir solamente una consecuencia del daño cerebral por infarto. Por otra parte, los datos en los niños son muy escasos y los estudios realizados involucran pequeños números de pacientes, lo que hace necesario aumentar la información en esta área para realizar una diagnóstico oportuno y poder brindar un tratamiento adecuado, con la finalidad de evitar recurrencias y déficits neurológicos importantes.

El conocimiento así logrado, serviría de base para estudios prospectivos a largo plazo, que lleguen a establecer si los anticuerpos antifosfolípidos son causa o consecuencia del infarto. Además, podría esclarecer la identificación de los anticuerpos antifosfolípidos como razón de riesgo (riesgo relativo) de la posible recurrencia de infartos cerebrales u otros fenómenos trombóticos en estos pacientes.

OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia del infarto cerebral de origen oscuro asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el niño.
- Determinar las características de los anticuerpos antifosfolípidos en el mismo grupo de niños.
- Establecer la incidencia del síndrome antifosfolípido primario.
- Buscar la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos con otras manifestaciones clínicas y de laboratorio en estos pacientes.

HIPOTESIS

No se incluye por tratarse de un estudio descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo.

Grupo de estudio: pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de infarto cerebral de origen oscuro controlados en el departamento de Neurología pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gomez" a quienes se les determinó anticuerpos antifosfolípidos en el laboratorio de Inmunología y Reumatología del mismo hospital, en el periodo de 1989 a 1998.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de infarto cerebral corroborado por imagenología y controlados en el servicio que cuenten con estudio de cardiolípidos.

Criterios de exclusión: pacientes con estudio incompleto

MATERIAL:

a). Expedientes clínicos de los pacientes.

De los expedientes clínicos se extrajeron los siguientes datos: edad al ingreso, sexo, antecedentes personales y familiares de sangrado y trombosis, manifestaciones clínicas al ingreso y durante la hospitalización, exámenes de laboratorio y gabinete realizados, valoraciones médicas.

Manifestaciones clínicas: se buscó en especial trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo reticularis, migraña, sangrados, trombosis venosas o arteriales.

Exámenes de laboratorio: en especial los exámenes que valoran la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, como VDRL, tiempos de coagulación, Test de Coombs y anticuerpos anticardiolípidos. Además, todos los análisis referentes al estudio del infarto cerebral (tomografía axial computada, arteriografía cerebral, electroencefalografía y valoración cardiológica).

b). Libretas y registros del laboratorio de Inmunología y Reumatología.

De los registros del laboratorio de inmunología y reumatología se recolectaron los pacientes a los que se les efectuó la prueba de anticardiolípidos y su resultado al momento del ingreso.

MÉTODOS:

La determinación de anticardiolipinas en el suero de los pacientes se llevó a cabo por técnica de inmunoensayo enzimático utilizando el kit comercial RELISA CARDIOLIPIN de Immunoconcept. En ésta técnica, los valores de referencia utilizados fueron los establecidos por Harris (42):

Negativo = menor de 5 unidades GPL o MPL.

Positivo bajo = de 5 a 20 unidades GPL o MPL.

Positivo moderado = de 20 a 80 unidades GPL o MPL.

Positivo alto = sobre 80 unidades GPL o MPL.

ANÁLISIS:

Para el diagnóstico de Síndrome antifosfolípido se requieren niveles moderados a altos de anticuerpos anticardiolipina y no se conoce la significación clínica de los títulos positivos bajos. Por ello, se tomaron en cuenta para el análisis solamente los títulos moderados a altos en nuestro grupo de pacientes.

En primer lugar, se calculó la frecuencia de estos anticuerpos en el grupo de niños, considerando la presencia de anticuerpos clase G y M y sus títulos.

Se correlacionaron también con las manifestaciones clínicas de infarto cerebral

En tercer lugar, se correlacionaron con la presencia de cada una de las manifestaciones clínicas del Síndrome antifosfolípido, en caso de estar presentes, buscando cuántos pacientes integraban el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido primario.

Se utilizó estadística descriptiva simple.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 14 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral de origen oscuro que cumplierin con los criterios de inclusión de este estudio.

Hallazgos clínicos:

De los 14 pacientes incluidos, predominó el sexo femenino con 9 (64.2%) pacientes. Sólo 5 (35.7%) correspondieron al sexo masculino, relación 1.8:1. El grupo de edad predominante fue el 1-5 años con el 50% (7 pacientes), seguido con el 21.4% en los grupos etáreos de 6-10 años y 11-15 años; la edad menos frecuente fue en menores de 1 año con sólo el 7.1% (1 paciente) (tabla 1). La sintomatología más frecuentemente observada en el infarto cerebral correspondió en 9 pacientes con hemiparesia y 9 pacientes con crisis convulsivas, 3 pacientes presentaron afasia, 1 paciente cursó con eventos recurrentes de estado epiléptico y sólo 1 paciente presentó trastorno del lenguaje (tabla 2). Ningún paciente presentó antecedentes de cefalea, isquemia transitoria, ni alteraciones oculares. Entre las manifestaciones de Síndrome antifosfolípido que predominaron estuvo la trombosis venosa (se consideró el infarto cerebral como equivalente a ésta) que se presentó en todos los pacientes (100%). La segunda manifestación clínica de síndrome antifosfolípido fue la trombocitopenia que se encontró en dos pacientes. Uno de ellos solamente presentó el infarto y la trombocitopenia de origen no esclarecido. La otra paciente fue la única del grupo que completó criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario el cual se caracterizó por: infarto cerebral, trombocitopenia y anticuerpos anticardiolipina positivos en 2 determinaciones (con base en el criterio de Harris).

Hallazgos de gabinete:
A todos los pacientes se les realizó EEG reportándose en 8 pacientes (57.1%) anormal con ondas lentas y actividad irritativa; en los restantes 6 pacientes (42.8%) el estudio fue normal. El estudio de imagenología que se realizó en el 100% de los pacientes fue la TAC de cráneo que demostró el infarto cerebral. La localización más frecuente fue en el hemisferio derecho en 7 pacientes (50%), la cápsula interna izquierda en 3 pacientes (21.4%), sólo en 2 pacientes (14.3%) el hemisferio izquierdo en 2 pacientes (14.3%), en la cápsula interna derecha, y en ganglios basales 1 paciente (7.1%), respectivamente (tabla 3).
En 10 pacientes (71.4%) se realizó angiografía cerebral la que permitió descartar malformación arteriovenosa.
En 7 pacientes (50%) se realizó valoración cardiológica reportándose sin evidencia de alteraciones cardíacas estructurales.

Anticuerpos anticardiolipina:
Ocho pacientes (57.1%) tuvieron anticardiolipinas positivas. De los cuales 6 pacientes (42.8%) presentaron títulos bajos de anticardiolipina (5-20U) tanto IgG como IgM. En este grupo de estudio sólo 2 pacientes (14.2%) presentaron títulos moderados de anticardiolipinas, uno de ellos (7.1%) fue positivo tanto IgG e IgM en dos determinaciones con un intervalo de más de 8 semanas, presentó además trombocitopenia y datos clínicos de trombosis venosa (infarto cerebral), se diagnosticó síndrome antifosfolípido primario y se manejó desde entonces con ácido acetilsalicílico 80mg/día, su evolución ha sido tórpida debido a la presencia de estado epiléptico en 10 ocasiones, requiriendo hospitalización. El otro paciente (7.1%) presentó sólo anticardiolipina IgM (MPL) positiva a títulos moderados con GPL negativa y sin asociación con otros datos clínicos de síndrome antifosfolípido. Seis pacientes (42.8%) tuvieron pruebas negativas, tanto IgG e IgM. No obtuvimos títulos altos de anticuerpos anticardiolipina (tabla 4). La sintomatología neurológica en su mayoría se asoció a positividad de anticardiolipinas isotipo IgG (tabla 5).
Con respecto a las pruebas de coagulación, 13 pacientes (92.8%) tuvieron tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina normales, sólo 1 paciente (7.1%) presentó tiempo de tromboplastina parcial prolongado. Doce pacientes (85.7%) presentaron cifras normales de plaquetas (>150,000), 2 pacientes (14.2%) presentaron trombocitopenia.

DISCUSION

La presentación de infarto cerebral en nuestra serie fue más frecuente en el sexo femenino, en una relación femenino/masculino de 1.8:1 y en el grupo etáreo de 1 a 5 años, lo anterior difiere con lo reportado por Nuss y cols (43) en donde ambos sexos fueron igualmente afectados y la media de edad fue de 10.2 años. Herranz y cols (44) concluyen que la isquemia cerebral (infarto) es el sintoma más frecuentemente asociado con la presencia de anticuerpos anticardiolipina, en esta serie el 100% de los pacientes cursaron con infarto cerebral. La sintomatología neurológica (cefalea, migraña, amaurosis fugax, síndrome de Guillain Barré) referida en la literatura con respecto al infarto cerebral y síndrome antifosfolípido no se encontró en nuestros pacientes. Lo más frecuente fue la presencia de hemiparesia y crisis convulsivas (9 pacientes).

Desde el punto de vista neurológico se encontró que hasta el 64.2% de nuestros pacientes presentaron infarto cerebral a nivel de la arteria cerebral media, esto se correlaciona con lo expuesto por Hess y cols (45) que concluyen que la vasculatura cerebral y precerebral es la más afectada. The Antiphospholipid Antibody in Stroke Study Group (28) reporta que hasta en el 30% de los pacientes con síndrome antifosfolípido se evidenciaron alteraciones cardíacas. En nuestro grupo, sólo en el 50% de los pacientes se realizó ecocardiograma y todos ellos se encontraron sin alteraciones. El único paciente con síndrome antifosfolípido no tuvo problema cardíaco. La asociación entre infarto cerebral y la presencia de anticuerpos anticardiolipina circulantes ha sido demostrada por Angellini y cols (46)/ Baca y cols (47) en un 70% y 76% respectivamente, en nuestra serie encontramos que hasta en el 57.1% se encontraron positivos (títulos bajos/moderados). Sin embargo, estas series han incluido un tamaño de muestra pequeño (10, 13 y 14 pacientes, respectivamente). Para considerar el diagnóstico de síndrome antifosfolípido se requieren títulos moderados/altos de anticuerpos anticardiolipina, por lo cual en esta serie sólo se realizó el diagnóstico en 1 paciente (que cumplió con el resto de criterios), en cambio en las dos series anteriormente comentadas no hubo reporte de síndrome antifosfolípido. Dusser y cols (48) observaron que el isotipo IgG de anticuerpos anticardiolipina es el más frecuentemente asociado con eventos trombóticos, Angellini y cols reportaron que 8/13 pacientes con infarto cerebral tuvieron anticardiolipina IgG positivo. En nuestra serie también se demostró que 8/14 pacientes (57.1%) tuvieron IgG positiva, por lo tanto la sintomatología neurológica en su mayoría se asoció a anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG positivos.

En el presente estudio los resultados obtenidos se correlacionan con los observados en la literatura, pero es necesario un estudio prospectivo para definir la asociación entre los anticuerpos anticardiolipina circulantes y la presentación de infarto cerebral, ya que de un diagnóstico adecuado depende un tratamiento oportuno para así evitar secuelas a largo plazo.

CONCLUSIONES

1. En nuestra serie de 14 niños con infarto cerebral de origen oscuro el 57.1% presentó anticuerpos anticardiolipinas en su suero.
2. El isotipo IgG de anticuerpos anticardiolipina se demostró en el 57.1% de los casos.
3. Los anticuerpos anticardiolipinas se encontraron en títulos moderados en frecuencia del 21.4%
4. El síndrome antifosfolípido primario se diagnosticó en uno de los pacientes (7.1%).

En el presente estudio los resultados obtenidos se correlacionan con los observados en la literatura, pero es necesario un estudio prospectivo para definir la asociación entre los anticuerpos anticardiolipina circulantes y la presentación de infarto cerebral, ya que de un diagnóstico adecuado depende un tratamiento oportuno para así evitar secuelas a largo plazo.

CONCLUSIONES

1. En nuestra serie de 14 niños con infarto cerebral de origen oscuro el 57.1% presentó anticuerpos anticardiolipinas en su suero.
2. El isotipo IgG de anticuerpos anticardiolipina se demostró en el 57.1% de los casos.
3. Los anticuerpos anticardiolipinas se encontraron en títulos moderados en frecuencia del 21.4%
4. El síndrome antifosfolípido primario se diagnosticó en uno de los pacientes (7.1%).

BIBLIOGRAFIA

1. Ferrera PC, Curran CB, Swanson H. Etiology of pediatric ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* 1997; 15: 671-9
2. Trescher WH. Ischemic stroke syndromes in childhood. *Pediatr Ann*1992; 21:374-83
3. Riela AR, Roach ES. Etiology of stroke in children. *J Child Neurol* 1993; 8: 201-5
4. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in a district of Japan. *Stroke* 1991;22:586-89
5. Levine SR, Welch KM. The spectrum of neurologic disease association with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 1987; 44: 876-83
6. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993;342: 341-4
7. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktion bei Syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745-46
8. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 484-86
9. Triplett DA. Antiphospholipid Antibodies and Thrombosis: A Consequence, Coincidence, or Cause?. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 78-88
10. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621-22
11. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211-14
12. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Alto K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8-15
13. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1989; 20: 52-67
14. Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15: 1742-46
15. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482-88
16. McNeil HP, Hunt JE, Krilis SA. New aspects of anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 525-7

17. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 45-59
18. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303
19. Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16:614
20. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, et al. Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 357-63
21. Levine SR, Langer SL, Albers JW, et al. Sneddon's syndrome: An antiphospholipid antibody syndrome?. *Neurology* 1988; 38: 798
22. Asherson RA, Mayou SC, Henry P, et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol* 1989; 120: 215
23. Bakimer R, Fishman P, Blank M, et al. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody H3. *J Clin Invest* 1992; 89: 1558-63
24. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49: 193-280
25. Shapiro RF, Gamble CN, Wiesner KB, et al. Immunopathogenesis of Libman-sacks endocarditis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 508-16
26. Barbut D, Borer JS, Wallerson D, et al. The anticardiolipin antibody and stroke: Possible relation of valvular heart disease and embolic events. *Cardiology* 1991; 79: 99
27. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, et al. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies-48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181-9
28. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990; 21: 1268-73
29. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997
30. Montalban J, Cervera R, Font J, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 681
31. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J. The "primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68(6): 366-73

32. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9
33. Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: An epidemiological perspective. *Stroke* 1992; 23(Suppl): 19
34. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Anticardiolipin antibodies an independent rior first ischemic stroke. *Neurology* 1993; 43: 2069-72
35. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. *Neurology* 1997; 48: 91-4
36. Lai SM, Alter M, Friday G, et al. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 958-62
37. Tietjen GE, Day M, Norris L, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events. *Neurology* 1998; 50: 1433-40
38. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190-95
39. Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke *Neurol Clin* 1992; 10: 125-43
40. Schoning M, Klein R, Krageloh-Mannl, et al. Antiphospholipid antibodies in cerebrovascular ischemia and stroke in childhood. *Neuropediatrics* 1994; 25: 8-14
41. Rivkin MJ, Volpe JJ. Strokes in children. *Pediat in rev* 1996; 17 (8): 265-78
42. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women?. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-77
43. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1995; 96(2): 291-4
44. Herranz MT, Rivier G, Khamashta A, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 568-71
45. Hess DC, Krauss J, Adams RJ, et al. Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology* 1991; 41:525-8
46. Angelini L, Ravelli A, Caporali R, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94(4): 500-3
47. Baca V, Garcia R, Ramirez M, et al. Cerebral infarction and antiphospholipid syndrome in children. *J Rheumatol* 1996; 23(8): 1428-31
48. Dusser A, Goutieres F, Aicardi J. Ischemic strokes in children. *J Child Neurol* 1986; 1: 131-6

Tabla 1. Número de pacientes por edad y sexo

| Edad | Femenino | Masculino | Total | % |
|-------------------|-----------------|------------------|--------------|-------------|
| 0-12 meses | 1 | 0 | 1 | 7.1 |
| 1-5 años | 3 | 4 | 7 | 50 |
| 6-10 años | 2 | 1 | 3 | 21.4 |
| 11-15 años | 3 | 0 | 3 | 21.4 |
| Total | 9 | 5 | 14 | 99.9 |

Tabla 2. Distribución de niños con infarto cerebra de origen oscuro según sintomatología

| Síntoma | No. pacientes |
|-------------------------------|----------------------|
| Hemiparesia | 9 |
| Crisis convulsivas | 9 |
| Afasia | 3 |
| Somnolencia | 2 |
| Trastorno del lenguaje | 1 |
| Estado epiléptico | 1 |

Tabla 3. Localización del infarto cerebral en niños

| Sitio | No. casos | Distribución(%) |
|----------------------------------|------------------|------------------------|
| Hemisferio derecho | 7 | 50 |
| Cápsula interna izquierda | 3 | 21.4 |
| Hemisferio izquierdo | 2 | 14.3 |
| Cápsula interna derecha | 1 | 7.1 |
| Ganglios basales | 1 | 7.1 |

Tabla 4. Anticuerpos anticardiolipinas en niños con infarto cerebral de origen oscuro

| Título | GPL | MPL |
|--------------------------|------------|------------|
| Negativo | 5 | 8 |
| Positivo bajo | 7 | 5 |
| Positivo moderado | 1 | 2 |
| Positivo alto | 0 | 0 |

GPL: anticardiolipinas G; MPL: anticardiolipinas M

Tabla 5. Síntomas neurológicos y anticuerpos anticardiolipina.

| Síntomas | GPL | MPL |
|--------------------|-----|-----|
| Hemiparesia | 7 | 3 |
| Crisis convulsivas | 4 | 4 |
| Afasia | 2 | 1 |
| Somnolencia | 0 | 2 |
| Estado epiléptico | 1 | 0 |
| Fiebre | 0 | 1 |

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA