



1 / 11233  
2ej  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIQUIA**

**Detección de Anticuerpos Antifosfoli-  
pidos en Pacientes Jovenes con Infarto  
Cerebral**

**TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
UNIVERSITARIO DE :  
NEUROLOGO  
P R E S E N T A  
DR. GERONIMO AGUAYO LEYTE**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México D. F.

Febrero 1990



## **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.

## INDICE

INTRODUCCION . . . . .	1
ANTECEDENTES . . . . .	2
PACIENTES Y METODO . . . . .	10
RESULTADOS . . . . .	13
DISCUSION . . . . .	30
CONCLUSION . . . . .	40
BIBLIOGRAFIA . . . . .	41
APENDICE . . . . .	50

## INTRODUCCION

El descubrimiento y la determinación de diferentes autoanticuerpos, en enfermedades de naturaleza inflamatoria o infecciosa que se dirigen contra componentes del propio organismo humano - ha sido motivo de creciente interés y estudio desde principios de este siglo.

Con la incorporación de la Inmunología como rama de la medicina que estudia estos fenómenos, la rapidez con la que se han generado nuevos conocimientos ha sido vertiginosa y las enfermedades ahora estudiadas no sólo son las de origen infeccioso sino que se incluye el gran capítulo de enfermedades con alteración inmunológica primaria. Entre éstas podemos señalar al lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, hepatitis crónica activa, que implican la participación de diversas subespecialidades de la medicina como la Reumatología, Hematología y Gastroenterología.

En el ámbito de la Neurología el estudio de las enfermedades con disfunción inmunológica primaria actualmente ocupa un lugar preponderante. como es el caso de la esclerosis múltiple (24), la mielopatía transversa (1,9), la polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (18,27), miopatías inflamatorias (49) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (11,16,26,48).

Especial interés ha causado en nosotros los descubrimientos en torno a los llamados anticuerpos antifosfolípidos, autoanticuerpos relacionados de acuerdo a los reportes de la literatura con la enfermedad vascular cerebral (6,7,10,12,15,19,20,21,23,28, 29,30,32,34,35,36,38,39,41,42,49,51,52).

Movidos por este interés, estudiamos a sesenta y tres pacientes jóvenes con enfermedad vascular cerebral, para conocer los valores de estos anticuerpos y su posible asociación con la fisiopatología de la enfermedad vascular cerebral.

#### ANTECEDENTES

La historia de los anticuerpos antifosfolípidos está íntimamente relacionada a la historia de los anticuerpos anticardiolípidina y a la del anticoagulante lúpico, pues como se discutirá -- posteriormente, comparten características bioquímicas y su comportamiento biológico es similar en algunos aspectos.

Los anticuerpos anticardiolípidina se detectaron por primera vez probablemente en 1906 al describir Wassermann su prueba de fijación de complemento para identificar una reagina en el suero de pacientes sífilíticos. Estos anticuerpos, denominados reaginas, reaccionaban con extractos salinos de hígado de fetos con sífilis congénita. Más tarde Pangborn en 1941 demostró que el antígeno que se unía a la reagina era un ácido fosfolípido obtenido por extracción con alcohol del músculo cardíaco y a este compuesto se le denominó cardiolípidina.

En 1952 Moore y Mohr (44) encontraron asociación significativa entre pacientes con VDRL falso positivo crónico y alta prevalencia de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto y artritis reumatoide. Por otra parte se demostró que estos pacientes falsos positivos crónicos para la prueba de sífilis, te-

nían una elevada frecuencia de otros auto-anticuerpos, especialmente anticuerpos antinucleares, presentes hasta en el 50% de los pacientes estudiados. Los pacientes falsos positivos agudos para la prueba de detección de sífilis generalmente presentaban infecciones de tipo viral, bacteriano, parasitario o micótico.

Se conoce que los anticuerpos anticardiolipina se unen a fosfolípidos de carga negativa entre los que podemos citar a la -- fosfatidilserina, al fosfatidilglicerol y probablemente también al fosfatidilinositol. A pesar de lo anterior, el hecho de ser fosfolípidos de carga negativa no es suficiente para explicar su unión a los anticuerpos anticardiolipina. De hecho los anticuerpos anticardiolipina no se unen a moléculas solo porque tengan grupos fosfodiéster con carga negativa, como en el caso del DNA, sino requieren que los grupos fosfodiéster de carga negativa se presenten en forma de fosfolípido.

Uno de los aspectos más investigados es la posible relación entre los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-DNA. La explicación inicial de esta relación probable supuso similitud entre el fosfodiéster unido a la estructura del DNA y la región polar de la cardiolipina. Los estudios de Harris y colaboradores (28) en sujetos con lupus eritematoso sistémico no apoyaron esta hipótesis al no encontrarse correlación entre los niveles de anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-DNA de doble cadena. La trombosis, trombocitopenia y óbitos fetales recurrentes no se asociaron con anticuerpos anti-DNA, al contrario de lo que ocurrió con los anticuerpos anticardiolipina.

En 1953 Conley y Hartman describieron inicialmente un fenómeno de anticoagulación in vitro, en pacientes con lupus eritematoso sistémico, que prolongaba el tiempo de coagulación de la sangre total y ocasionalmente el tiempo de protrombina. Feinstein y -

Rapaport en 1972 nombraron a este fenómeno "anticoagulante lupus", como inhibidor dirigido a los fosfolípidos en la cascada de coagulación y en la etapa de conversión de protrombina a trombina. A -- partir de Bowie en 1963 se describieron eventos trombóticos paradójicamente con este inhibidor y Lecher en 1974 confirmó la elevada incidencia de fenómenos oclusivos arteriales y venosos en estos pa-  
cientes.

A pesar de que el anticoagulante lúpico originalmente se asoció a trastornos hemorrágicos, pronto se demostró que las alteraciones de este tipo no eran frecuentes aún cuando los pacientes fueran intervenidos quirúrgicamente. Estas consideraciones, fruto de la observación de cuarenta pacientes y de una revisión exhaustiva de la literatura, se desprenden del excelente artículo publicado en Medicine por Margolius y colaboradores en 1961 (43).

Las características más importantes y específicas del anticoagulante lúpico son las siguientes: Prolonga todas las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, actúa a nivel del complejo convertidor de protrombina en la cascada de coagulación ocasionando prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado y menos frecuentemente prolongación del tiempo de protrombina. El tiempo de trombina es normal. Este anticoagulante es un anticuerpo o inmunoglobulina, que puede ser tipo IgG ó IgM. Se cree -- que interactúa de alguna manera con la porción fosfolípida del complejo mencionado de la cascada de coagulación, por lo que puede -- considerarse que el anticoagulante lúpico es un anticuerpo antifosfolípido.

Indudablemente que es en el lupus eritematoso sistémico donde más se han estudiado las alteraciones vasculares con relación al anticoagulante lúpico, que también se ha detectado en patologías ajenas al lupus. Ya desde 1968, Richard T. Johnson (37) en

su revisión de lupus eritematoso sistémico y manifestaciones neurológicas, hace mención a cambios neuropatológicos relacionados con alteraciones vasculares que implicaban el desarrollo de microinfartos y que no se explicaban por verdaderos procesos inflamatorios -- de las arterias, sino más bien por cambios proliferativos y destructivos de las mismas. La mayoría de las alteraciones vasculares generan la mayor parte de la sintomatología y signología neurológicas observadas: Crisis convulsivas, trastornos de funciones mentales, disfunción de nervios craneanos, déficit motor, mielopatía. Posiblemente las alteraciones neurológicas observadas, consecutivas a microinfartos diseminados en el sistema nervioso, más que a vasculitis obedecían en muchos casos al efecto del anticoagulante lúpico.

En 1957 Laurell y Kilsson (40) demostraron que la cardiolipina (difosfatidil glicerol) presente en la prueba antigénica para sífilis se relacionaba con la actividad del anticoagulante lúpico. Las reagentas de Wassermann así como el factor anticoagulante se demostraron en las fracciones gamma globulina de dos pacientes con hipergammaglobulinemia y diátesis hemorrágica, compartiendo características pero diferenciándose en otros aspectos como la actividad anti-tromboplastina.

Harris y colaboradores (2E) consideran que las reagentas, los anticuerpos presentes en la sífilis, son diferentes de los encontrados en los pacientes con pruebas serológicas crónicamente positivas para sífilis, de los anticuerpos anticardiolipina detectados por radioinmunoensayo de fase sólida y del anticoagulante lúpico. Apoyan lo anterior los trabajos de Johansson y Lassus que mostraron en 1974 que la actividad del anticoagulante lúpico se detectaba sólo en el suero de pacientes con prueba de sífilis falsa positiva crónica, pero no en el suero de pacientes sífilíticos. Ade-



más Labro en 1978 encontró diferencias entre los patrones de anticuerpos fluorescentes anti-mitocondriales de sueros de pacientes con sífilis en los que observó el patrón M1 y los sueros de pacientes con prueba falsa positiva para sífilis que presentaban el patrón M5 (28).

Dada la asociación del anticoagulante lúpico con las pruebas falsas positivas crónicas para sífilis y la demostración de reactividad cruzada de estos anticuerpos con los fosfolípidos, se consideró la utilización de una técnica de radioinmunoensayo de fase sólida para detectar anticuerpos anticardiolipina. Esta última técnica demostró una relación muy estrecha entre los anticuerpos anticardiolipina detectados por radioinmunoensayo de fase sólida y el anticoagulante lúpico (28).

Como se ha dicho, la relación estrecha entre los pacientes con eventos trombóticos y anticoagulante lúpico y los pacientes con VDRL falso positivo hizo experimentar a Harris, Gharavi y colaboradores en 1983 con cardiolipina, el fosfolípido cargado negativamente, demostrándose por radioinmunoensayo y ensayo inmunoenzimático, anticuerpos contra este fosfolípido en el suero de pacientes con este trastorno. Se observaron valores moderadamente altos en pacientes con eventos trombóticos y una correlación no absoluta con la prueba de anticoagulante lúpico, implicándose cierto parentesco y similitud entre estos dos tipos de anticuerpos.

De todo lo anterior se concluye que existen varios tipos de anticuerpos antifosfolípido detectados por la prueba de precipitación o fijación de complemento usadas rutinariamente en la prueba estándar para sífilis, la prueba del anticoagulante lúpico o la prueba de radioinmunoensayo de fase sólida para los anticuerpos anticardiolipina. Estas pruebas varían en sensibilidad y no se sabe con exactitud si detectan los mismos o diferentes grupos de anti-

cuerpos. Parece ser que los anticoagulantes lúpicos y los anticuerpos anticardiolipina tienen idénticas o muy cercanas especificidades.

Respecto del mecanismo de acción del anticoagulante lúpico y del anticuerpo anticardiolipina para producir una tendencia trombótica, se han postulado múltiples mecanismos:

- a) Inhibición de protrombina a trombina.
- b) Reducción en la actividad de los factores de coagulación VIII, IX, X y XII.
- c) Inhibición de precalicreína.
- d) Inhibición de prostaciclina.
- e) Alteración de la función de la antitrombina III.
- f) Interacción con el factor plaquetario III.
- g) Interacción directa antígeno-anticuerpo en la pared vascular.
- h) Inhibición de la activación de la proteína C.
- i) Reducción de la actividad fibrinolítica en las paredes de los vasos.
- j) Inhibición de la trombomodulina.

De igual manera, el espectro de la enfermedad neurológica reportada en asociación con la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina está constituido por las siguientes alteraciones:

- a) Mielopatía: Esclerosis lupoide y enfermedad de Köhlmeier-Degos.
- b) Síndrome de Guillain-Barré.
- c) Migraña y fenómenos migrañosos.
- d) Corea.
- e) Crisis convulsivas.
- f) Miositis por cuerpos de inclusión.

g) Posiblemente manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme, de la enfermedad de Sneddon y del síndrome de Behcet.

h) Demencia vascular.

En resumen, las manifestaciones neurológicas fundamentalmente están dadas por fenómenos isquémicos y en el caso del anti-coagulante lúpico, aunque su nombre defina el fenómeno inverso, paradójicamente como se ha señalado, se asocia con trombosis, como lo demostraron Elias y Eldor en 1984 (20) y otros previamente.

Harris en 1987 propuso que la combinación de eventos -- oclusivos arteriales y venosos más trombocitopenia y anticuerpos antifosfolípidos presentes, se denominara síndrome antifosfolípido. Un gran porcentaje de estos pacientes no reúnen criterios para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo a la clasificación de criterios revisada en 1982. Otros definitivamente no presentan algún criterio y se les ha denominado síndrome antifosfolípido primario.

Recientemente Asherson y colaboradores en un estudio multicéntrico de 70 pacientes (5) distingue las características más prominentes del denominado síndrome antifosfolípido primario que consiste en historia de trombosis venosas profundas acompañadas -- con frecuencia de tromboembolismo pulmonar que puede complicarse con hipertensión arterial pulmonar, oclusiones arteriales cerebrales u óbitos fetales recurrentes. Se asocian: Trombocitopenia, prueba de Coombs positiva, anemia hemolítica y los anticuerpos antinucleares y anti-DNA son negativos.

En fecha también reciente, Alarcón-Segovia y colaboradores (4) publica el análisis de 500 casos consecutivos con lupus -- eritematoso sistémico y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. De particular interés es el hallazgo de una disminución nota-

ble de los títulos de anticuerpos anticardiolipina en los pacientes que presentaban episodios trombóticos, sugiriendo esto un consumo del anticuerpo durante el evento isquémico.

A pesar de que las series más grandes de pacientes a quienes se les estudian los anticuerpos antifosfolípidos provienen de grupos reumatológicos, la predisposición a la trombosis y la positividad de anticuerpos antifosfolípidos se extiende más allá de los confines de la reumatología. Ya desde 1984 el grupo de Asherson señaló la relación de enfermedad vascular cerebral, como también aquí se ha mencionado, y los anticuerpos antifosfolípidos que pueden manifestarse, también como aquí ya se dijo, en una gran variedad de cuadros neurológicos como amaurosis fugax, ataque isquémico transitorio, migraña, corea, evento vascular cerebral recurrente y demencia multi-infarto (6).

Las publicaciones de los últimos cinco años en torno a la relación enfermedad vascular cerebral y anticuerpos antifosfolípidos son controvertidas; aún no se establece si la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se puede considerar un factor de riesgo para enfermedad vascular cerebral. En 1985 la revisión de Colaco y Elkon (17) discute las especificidades superpuestas entre anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-DNA; finalmente se sugiere sólo la equivalencia entre el anticoagulante lúpico y la prueba de VDRL falsa positiva crónica como criterio diagnóstico para lupus eritematoso sistémico.

Bloom y colaboradores (11) en 1985 reportaron la presencia de anticoagulante lúpico en pacientes con SIDA, 24 de 34 hospitalizados consecuentes, a partir del hallazgo del tiempo parcial de tromboplastina prolongado. Cohen en este mismo año (16) observó perfiles anormales de coagulación en 10 pacientes con SIDA y con infecciones oportunistas o neoplasias. El tiempo parcial de trombo

plastina activado se prolongó en todos los pacientes y desapareció la anomalía al resolverse la infección.

Finalmente Briley en 1989 (12) en 80 pacientes con anticuerpos anticardiolipina encuentra que en 25 de ellos hay signos o síntomas neurológicos sin haber correlación estadística con los mismos, excepto con encefalopatía.

En conclusión, aún no está claro si los anticoagulantes lúpicos corresponden al mismo grupo de inmunoglobulinas que el de los anticuerpos anticardiolipina y la evidencia actual está a favor de idéntica o muy cercana especificidad de estos anticuerpos. Las asociaciones clínicas del anticoagulante lúpico y del anticuerpo anticardiolipina son: Trombosis, trombocitopenia y óbitos fetales recurrentes.

Al hablar de anticuerpos antifosfolípidos nos referimos a este grupo heterogéneo en algunos aspectos, de inmunoglobulinas, cuyos representantes más importantes son el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina con sus isotipos IgG, IgM e IgA.

#### PACIENTES Y METODO

Se estudió el suero de 63 pacientes con uno o varios infartos cerebrales demostrados por tomografía computada, resonancia magnética o déficit neurológico establecido. El rango de edad comprendió de los 13 a los 50 años, conformado por 33 mujeres (52%) y 30 varones (48%), con promedio de edad de 31 años. Los pacientes forman parte de la Clínica de Enfermedad Vasculat Cerebral del Ins

tituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y se hizo revisión -- del expediente clínico, para analizar 53 variables clínicas y para clínicas entre las que destacan: Antecedentes, manifestaciones clínicas, hallazgos tomográficos o de resonancia magnética, datos ecocardiográficos y signos angiográficos, VDRL, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, anticuerpos antinucleares, líquido cefalorraquídeo, doppler de vasos de cuello y -- electroencefalograma.

En el caso de los pacientes con infarto de etiología conocida, se consideraron los siguientes criterios: Para las disecciones arteriales espontáneas se tomaron en cuenta los criterios clínicos y angiográficos propuestos por Fisher en 1978 (53), para las arteritis, que estuvieron en estrecha relación con neurocisticercosis la mayoría de las veces, los criterios señalados por Barnagarrementería y colaboradores (55) que consisten en el hallazgo de infarto cerebral asociado a lesión quística de etiología parasitaria en las cisternas de la base, el líquido cefalorraquídeo inflamatorio, con reacciones positivas para neurocisticercosis (ELISA y microfijación) y ausencia de otra causa evidente de infarto cerebral.

Se definió aterosclerosis cuando las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, hiperlipidemia) orientaran hacia ese padecimiento, además de los hallazgos angiográficos (placas u oclusión en territorio carotídeo o vertebrobasilar) relacionados con los síntomas clínicos. La cardiopatía reumática se diagnosticó por la historia de fiebre reumática y el hallazgo ecocardiográfico de valvulopatía; el prolapso mitral también por demostración ecocardiográfica pero en ausencia de cualquier otro factor asociado a infarto cerebral. Se consideró estado hipercoagulable al observarse ---

trombosis venosa en la angiografía, resonancia magnética o tomografía de cráneo, parto reciente o ingestión de anticonceptivos orales. Se concluyó infarto asociado a migraña cuando el paciente -- tuviera antecedentes de migraña y el infarto se presentara durante el ataque, excluyendo otras causas de isquemia cerebral (57). El resto de los diagnósticos: Takayasu, Moya-moya y displasia, se hicieron fundamentalmente por la identificación de signos angiográficos, habiéndose excluido otras causas potenciales de infarto.

A cada paciente se le tomó cuando menos una muestra de suero para determinación de anticuerpos antifosfolípidos por el método de ensayo inmunoenzimático de fase sólida (ELISA) utilizando cardiolipina como antígeno, con la técnica descrita por Loizú y co laboradores y modificada por Gharavi en 1987 y por Delezé, Oria y Alarcón-Segovia en 1988 (54). Los valores normales fueron estandarizados en los laboratorios de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, con el suero de 100 sujetos sanos. Se determinaron los isotipos IgG e IgM, cuyos límites superiores normales son de 1.9 y 2.4 respectivamente, -- que corresponden a un valor superior de dos desviaciones estándar.

Se integró un grupo control de 37 sujetos sanos, constituido por 20 varones (54%) y 17 mujeres (46%) con rango de edad entre 15 y 42 años, con promedio de edad de 28 años. A estos sujetos también se les determinó en suero anticuerpos antifosfolípidos con la técnica previamente mencionada.

Para realizar el análisis estadístico, a los pacientes con infarto cerebral se les subdividió en cuatro grupos: I Infarto idiopático y anticuerpos positivos; II Infarto idiopático y anticuerpos negativos; III Infarto con etiología conocida y anticuerpos positivos y IV Infarto con etiología conocida y anticuerpos negativos.

Para complementar el análisis estadístico se hicieron -- grupos mayores en los que se tomó sólo en consideración la etiología y la positividad a los anticuerpos antifosfolípidos considerando solamente alguna de estas dos variables en forma aislada.

El estudio de cada una de las 53 variables clínicas y paraclinicas se llevó a cabo por medio del método de tablas de contingencia para aplicar las pruebas de  $\chi^2$  y/o la prueba exacta de F de Fisher. Se consideró estadísticamente significativa cuando  $p$  fué menor de 0.05.

## RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fué de 31 años. Los -- grupos I, II, III y IV quedaron constituidos respectivamente por 11, 19, 8 y 25 pacientes, con edades promedio de 34, 32, 28 y 31 años.

De los 63 pacientes estudiados por infarto, 30 fueron -- idiopáticos (48%) y 33 (52%) tuvieron etiología conocida. De este total (63), 19 (30%) presentaron anticuerpos positivos y 44 (70%) fueron negativos.

Si analizamos exclusivamente los pacientes con infarto idiopático (30) encontramos que 11 de ellos (37%) tuvieron anticuerpos positivos y el resto, es decir, 19 (63%) fueron negativos. La proporción de varones y mujeres en estos subgrupos se mantiene estable, con tendencia a ser 1:1.

Al considerar a los pacientes con infarto de etiología conocida (33) observamos que 8 de ellos (24%) tuvieron anticuer--



pos positivos y los restantes 25 (76%) los tuvieron negativos. De igual manera, la proporción de varones y mujeres en estos subgrupos tiende a mantenerse 1:1. Debe mencionarse que así como en el grupo total, la relación de los pacientes con anticuerpos positivos y anticuerpos negativos, de aproximadamente 1:2.5, se mantiene con algunas variaciones tanto en el grupo de infarto idiópático como en el de etiología conocida.

Los hallazgos antes mencionados se desglosan en las tablas I y II.

Con relación a los infartos de etiología conocida, destacan la disección carotídea o vertebral con 27.2% de frecuencia, la arteritis con el 21.2%, la aterosclerosis con 9%, cardiopatía reumática inactiva con 9%, prolapso valvular mitral con 9% y el estado hipercoagulable con 9%. La arteritis se relacionó con neurocisticercosis a excepción de un caso, de acuerdo a lo señalado en los criterios diagnósticos previamente.

Del grupo de pacientes con infarto de etiología conocida, resalta el hecho de que dos de los tres casos con prolapso de la válvula mitral tuvieron los anticuerpos antifosfolípidos positivos. El resto de las etiologías y su porcentaje se señalan en la tabla III.

El tabaquismo ocupa el primer lugar de frecuencia en el 40% de los pacientes estudiados en forma global, seguido por ataques isquémicos transitorios en el 38%, alcoholismo con 36.5%, hiperlipidemia con 17%, hipertensión arterial con 14%, migraña con 13%, cardiopatía previa con 11% y el resto de antecedentes como aborto, crisis epiléptica, trombosis venosa y lupus eritematoso sistémico con un porcentaje menor de 10 respectivamente. Estos resultados se desglosan de acuerdo a los grupos estudiados en la tabla IV.

---



---

TABLA I

---



---

	63 PACIENTES	30 VARONES (48%)	
		33 MUJERES (52%)	
<u>ETIOLOGIA</u>			
	30 IDIOPATICOS (48%)	16 VARONES (53%)	6 AC POSITIVOS (37.5%) 10 AC NEGATIVOS (62.5%)
		14 MUJERES (47%)	5 AC POSITIVOS (36%) 9 AC NEGATIVOS (64%)
	33 ETIOLOGIA (52%)	14 VARONES (42%)	4 AC POSITIVOS (28.5%) 10 AC NEGATIVOS (71.5%)
		19 MUJERES (58%)	4 AC POSITIVOS (21%) 15 AC NEGATIVOS (79%)
<u>ANTICUERPOS</u>			
	19 AC POSITIVOS (30%)	10 VARONES (53%)	
		9 MUJERES (47%)	
	44 AC NEGATIVOS (70%)	20 VARONES (45.5%)	
		24 MUJERES (54.5%)	

---



---

TABLA II

63 PACIENTES ESTUDIADOS	30 IDIOPATICOS (48%)	I	11 AC POSITIVOS (37%)	6 VARONES (54.5%) 5 MUJERES (45.5%)
		II	19 AC NEGATIVOS (63%)	10 VARONES (53%) 9 MUJERES (47%)
	33 ETIOLOGIA (52%)	III	8 AC POSITIVOS (24%)	4 VARONES (50%) 4 MUJERES (50%)
		IV	25 AC NEGATIVOS (76%)	10 VARONES (40%) 15 MUJERES (60%)

---



---

TABLA III

---

INFARTOS DE ETIOLOGIA CONOCIDA: 33

ANTICUERPOS POSITIVOS: 8

Disección	9 (27.2%)	3
Arteritis	7 (21.2%)	1
Aterosclerosis	3 (9%)	0
Cardiopatía reumát.	3 (9%)	1
Prolapso mitral	3 (9%)	2
Edo. hipercoagulable	3 (9%)	0
Migraña	2 (6.6%)	0
Takayasu	1 (3%)	0
Moya-moya	1 (3%)	1
Displasia	1 (3%)	0

---

TABLA IV ANTECEDENTES

GRUPOS	I	II	III	IV	TOTALES	PORCENTAJE
Aborto	0	0	1	1	5	9.5%
Migraña	1	3	1	3	8	13 %
Crisis epilépticas	1	1	0	4	6	9.5%
Lupus eritematoso sistémico	1	0	0	0	1	2 %
Ataque isquémico transitorio	1	6	2	15 *	24	38 %
Trombosis venosa	0	0	0	1	1	2 %
Tabaquismo	7	6	2	10	25	40 %
Cardiopatía	1	3	1	2	7	11 %
Hiperlipidemia	1	1	1	8 *	11	17 %
Hipertensión arterial	2	0	0	7 *	9	14 %
Alcoholismo	3	7	4	9	23	36.5%
Anticonceptivos	0	3	1	5	9	14 %

\* p igual a 0.004, 0.01 y 0.01 respectivamente

Los antecedentes que mostraron asociaciones significativas con los diferentes grupos de estudio fueron: El ataque isquémico transitorio, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial sistémica, todos con relación al grupo IV, con valores de  $p$  iguales a 0.004, 0.01 y 0.01 respectivamente.

Se hace notar que al sumar los porcentajes de la tabla IV, superan el 100% ya que varios pacientes presentaron más de un antecedente en forma simultánea.

Las manifestaciones clínicas se reportan de manera similar. En el 90% de los casos se manifestó un déficit fraccionado, con predominio en el 78% de afectación motora, 59% de los pacientes presentaron cefalea agregada en el evento, afasia o trastorno del lenguaje en el 43%, además de trastornos de carácter sensitivo, crisis epilépticas e inicio insidioso del cuadro clínico en el 25% de los casos respectivamente. Tanto la pérdida de la conciencia como la amaurosis fugax y también la demencia, se presentaron en menos del 20% de los casos respectivamente.

Las asociaciones que tuvieron valor estadístico significativo fueron: Crisis epilépticas y el grupo I con una  $p$  igual a 0.02, el déficit motor y el grupo III con una  $p$  igual a 0.01, también el déficit motor y el grupo IV con una  $p$  igual a 0.02 y finalmente el déficit sensitivo y el grupo IV con una  $p$  igual a 0.03. - La pérdida de la conciencia al inicio de las manifestaciones clínicas se presentó con mayor frecuencia en el grupo II sin tener un valor estadísticamente significativo. La distribución de las manifestaciones clínicas así como sus porcentajes se encuentran en la tabla V.

A todos los pacientes se les realizaron tomografías de cráneo o en su defecto resonancia magnética, o ambas. La mayoría de los pacientes tienen estudio tomográfico y en él se estudiaron:

TABLA V		MANIFESTACIONES CLINICAS				
GRUPOS	I	II	III	IV	TOTALES	PORCENTAJES
Cefalea	6	12	5	14	37	59%
Crisis epilépticas	6 *	5	0	5	16	25%
Demencia	1	0	0	0	1	2%
Pérdida de la conciencia	1	6	3	1	11	17%
Amaurosis fugax	1	1	1	2	5	8%
Déficit fraccionado	10	17	6	24	57	90%
Déficit motor	9	14	3 *	23 *	49	78%
Déficit sensitivo	4	1	1	10 *	16	25%
Trastorno del lenguaje	5	6	3	13	27	43%
Curso insidioso	3	6	3	4	16	25%

\* Los valores de p en orden por grupo son: 0.02, 0.01, 0.02 y 0.03 respectivamente.

El número, tamaño, dimensiones y localización de los infartos así como cualquier otra anomalía observable como la atrofia cerebral o datos sugestivos de trombosis venosa, etc.

Todos los pacientes estudiados, excepto uno, mostraron la lesión o lesiones isquémicas en la tomografía de cráneo o en la resonancia magnética. Respecto de la distribución del infarto de acuerdo a ramas arteriales principales, el mayor porcentaje lo obtuvo el infarto de la división superior de la arteria cerebral media con 33%, seguido por los infartos lagunares y de tallo o cerebelo con 24% respectivamente. El infarto total en el territorio de la arteria cerebral media ocupa el tercer lugar con 8% y a continuación el infarto del territorio de la subdivisión inferior de la arteria cerebral media con 6%. El infarto hemisférico y la trombosis del seno longitudinal superior no alcanzan más del 4% del total. Si consideramos en forma global el infarto en el territorio de la arteria cerebral media, su porcentaje asciende a 63%.

En el 75% de los casos los infartos son únicos y se comportan como múltiples en el 25% restante. Esta misma proporción se mantiene con aproximación en los cuatro grupos de estudio. El análisis estadístico no mostró alguna asociación significativa entre la distribución de los infartos por territorios vasculares o su número y los diferentes grupos de estudio. La tabla VI muestra estos resultados.

La tabla VII establece comparaciones con los cuatro diferentes grupos de pacientes en cuanto a la localización, tamaño y dimensiones de los infartos. Para llevar a cabo este análisis se agruparon cortico-subcorticales contra subcorticales y lagunares contra grandes. Se observó asociación significativa entre los infartos cortico-subcorticales y el grupo II con una  $p$  igual a 0.02 así como infartos grandes y nuevamente el grupo II con una  $p$  igual



TABLA VI TOMOGRAFIA COMPUTADA O RESONANCIA MAGNETICA

GRUPOS	I	II	III	IV	TOTALES	PORCENTAJES
ACM total	2	2	1	0	5	8%
ACM superior	5	7	0	9	21	33%
ACM inferior	0	1	1	2	4	6%
Lagunar	2	2	3	8	15	24%
Hemisférico	0	2	0	0	2	3%
Tallo-cerebelo	1	5	3	6	15	24%
Trombosis SLS	1	0	0	0	1	2%
						100%
Unico	7	16	5	18	46	75%
Múltiple	3	3	3	7	16	25%
						100%

ACM= arteria cerebral media

SLS= seno longitudinal superior

TABLA VII DIMENSIONES Y LOCALIZACION DE LOS INFARTOS

GRUPOS	CORTICO-SUBCORTICAL	SUBCORTICAL	TOTALES
I	7	3	10
II	13 *	6	19
III	2	6	8
IV	10	15	<u>25</u>
			62

GRUPOS	LAGUNAR	GRANDE	TOTALES
I	2	8	10
II	2	17 *	19
III	3	5	8
IV	8	17	<u>25</u>
			62

\* Los valores de p corresponden a 0.02 y 0.004 respectivamente

a 0.004. Los infartos lagunares se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes del grupo IV, sin embargo esta relación no -- mostró asociación significativa. Esta tabla permite inferir que -- los infartos lagunares corresponden a infartos subcorticales, como era de esperarse.

Se efectuaron 51 ecocardiogramas de los cuales 28 resultaron normales, correspondiendo al 55% de los estudios. La normalidad en este estudio se asoció significativamente con el grupo IV - que agrupa a los pacientes con infarto de etiología conocida y anticuerpos negativos. El valor de p fué de 0.008. El foramen oval-permeable resultó la alteración más frecuente, en el 27% de los casos, que predominaron en los grupos II y IV cuyos anticuerpos fueron negativos. Debe aclararse que el hallazgo de foramen oval permeable se hizo al realizar a los pacientes ecocardiograma codificado en color, ya que la mayoría de éstos tenían reporte normal de ecocardiograma convencional modo B. Aunque el foramen oval permeable apareció con mayor frecuencia con relación al grupo II, no se encontró asociación estadísticamente significativa.

La valvulopatía y el prolapso valvular mitral representan respectivamente el 8% de los casos, con cuatro pacientes cada una de estas alteraciones, repartidas proporcionalmente en los grupos III y IV. Finalmente la dilatación de la raíz aórtica, en un paciente del grupo IV, que representó el 2%. Estos resultados se muestran en la tabla VIII.

Respecto de las angiografías, se realizaron 53. De este total el 42% mostró estenosis intracraneal u oclusión, el 26% fué normal, el 15% demostró disección y el 7.5% presentó arteritis y trombosis venosa respectivamente. Debe destacarse que la mayor parte de angiografías normales se acumuló en el grupo II y esto tuvo significación estadística, con una p de 0.02.

TABLA VIII      ECOCARDIOGRAMAS

GRUPOS	I	II	III	IV	TOTALES	PORCENTAJES
No realizado	2	2	2	6	12	
Normal	8	9	2	9 *	28	55%
Valvulopatía	0	0	1	3	4	8%
Prolapso valvular mitral	0	0	2	2	4	8%
Foramen oval permeable	1	8	1	4	14	27%
Dilatación raíz aórtica	0	0	0	1	1	2%
					51	100%

\* p igual a 0.008

TABLA IX ANGIOGRAFIAS CEREBRALES

GRUPOS	I	II	III	IV	TOTALES	PORCENTAJES
No realizada	3	1	2	4	10	
Normal	2	8 *	1	3	14	26 %
Estenosis extracraneal	0	0	0	1	1	2 %
Estenosis intracraneal	5	11	1	5	22	42 %
Diseción	0	0	3	5	8	15 %
Arteritis	0	0	1	3	4	7.5%
Trombosis venosa	1	0	0	3	4	7.5%

\* p igual a 0.02

Es notable la frecuencia de la disección, que duplicó al porcentaje de arteritis y de trombosis venosa. Uno de los casos de trombosis venosa desde el punto de vista angiográfico quedó en el grupo I, ya que no se pudo corroborar tomográficamente ni clínicamente y se acompañó de un infarto isquémico de distribución arterial. El único caso de estenosis correspondió a una mujer con enfermedad de Takayasu. El sumario de estos datos se observa en la tabla IX.

Con relación a los exámenes de laboratorio, a 60 pacientes se les determinaron plaquetas, resultando con valores por debajo de 150,000 sólo dos pacientes de los grupos I y II respectivamente. El tiempo parcial de tromboplastina se obtuvo en 58 pacientes, con prolongación mayor de cinco segundos respecto del tiempo control, en ocho casos distribuidos por igual en los cuatro grupos de estudio, fundamentalmente I y IV. El tiempo de protrombina se determinó en 56 pacientes, sólo detectándose dos valores anormales en los grupos I y II respectivamente. La prueba de V.U. R. L., se efectuó en 49 pacientes no observándose anomalía en alguno de ellos incluyendo a la paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que se clasificó en el grupo I. Los anticuerpos antinucleares se pudieron realizar sólo en 29 pacientes, encontrándose anomalía en cuatro determinaciones, dos del grupo IV y una de los grupos I y II respectivamente. La proporción tan baja de resultados anormales así como la falta de más determinaciones, especialmente para el caso de los anticuerpos antinucleares y la prueba para el diagnóstico de sífilis impiden realizar comparaciones que tengan validez estadística por lo que únicamente se reportan.

De igual forma, los resultados de los estudios de electroencefalograma, doppler de vasos de cuello y de líquido cefal

lorraquídeo no se pudieron recabar en la mayoría de los pacientes. Los estudios anormales de electroencefalograma (7), doppler de vasos de cuello (5) y de líquido cefalorraquídeo (7) se concentraron en el grupo IV. En la siguiente tabla se muestran los hallazgos de laboratorio.

TABLA X		LABORATORIO				
GRUPOS	I	II	III	IV	TOTALES	EFFECTUADOS
VDRL	0	0	0	0	0	49
Plaquetas	1	1	0	1	3	60
TP	1	1	0	0	2	56
TPT	3	1	1	3	8	58
AAN	1	1	0	2	4	29

VDRL= prueba de diagnóstico para sífilis

TP= tiempo de protrombina

TPT= tiempo parcial de tromboplastina

AAN= anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos antifosfolípidos están presentes en los grupos de pacientes I y III, en conjunto son 19 pacientes, y de éstos ocho presentan valores por encima de dos desviaciones estándar en ambos isotipos IgG e IgM; los restantes once pacientes tienen elevados los títulos de alguno de los dos isotipos estudiados, nueve IgG y dos IgM. Los valores promedio de los títulos de estos anticuerpos, para el caso de los pacientes con infarto idiopático fueron de 6.21 y 7.8 para los isotipos IgG e IgM respectivamente. Para los pacientes con infarto de etiología conocida los va

lores correspondientes fueron 3.35 y 4.6 respectivamente. Es notable el incremento en los valores de los títulos de anticuerpos en los casos de infarto idiopático, considerados en promedio. Estos resultados se presentan en la siguiente tabla.

TABLA XI ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

DETECCION DE AMBOS ISOTIPOS				
GRUPOS	1		III	
Varones	2		2	
Mujeres	1		3	
DETECCION DE UN ISOTIPO EXCLUSIVAMENTE				
GRUPOS	1		III	
Varones	4	3 IgG 1 IgM	2	2 IgG 0 IgM
Mujeres	4	4 IgG 0 IgM	1	0 IgG 1 IgM
VALORES PROMEDIO				
	1		III	
IgG	6.21		3.35	
IgM	7.8		4.6	

En ninguno de los grupos estudiados hubo asociación significativa entre infarto cerebral y la presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos, especialmente con relación al grupo de infartos sin etiología conocida.

Al conocer las titulaciones de los anticuerpos anti-



fosfolípidos en el grupo de controles sanos, sólo detectamos dos sujetos con valores por encima del límite establecido y que correspondieron a dos varones de 26 y 35 años respectivamente, a quienes únicamente se detectó el isotipo IgG anormal, ya que el isotipo IgM se cuantificó dentro de la normalidad. Al considerar el número total de individuos en el grupo control constituido por 37 personas, los valores anormales en estos dos sujetos, corresponden al 5.4% del total.

#### DISCUSION

Es evidente que la mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha con relación a enfermedad cerebrovascular y anticuerpos antifosfolípidos, reclutan a sus grupos de estudio de pacientes con enfermedades de naturaleza inmunológica, o bien, de pacientes a quienes previamente se les han detectado valores elevados de anticuerpos antifosfolípidos, ya sea el anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, o ambos.

Ejemplos de estos casos son el trabajo de Alarcón Segovia y colaboradores en 1989 (4) con el análisis de 500 casos de lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolípidos. Respecto de esta publicación en particular debe mencionarse que además de tratarse de pacientes reumatológicos, se encontró asociación significativa entre los anticuerpos y trombosis venosas recurrentes, livedo reticularis, úlceras en piernas, oclusiones arteriales, mielitis transversa e hipertensión pulmonar. No se asociaron con valores anormales de los anticuerpos, la migraña, convulsiones, ataque

isquémico transitorio, necrosis ósea avascular ni psicosis. Se postula un posible consumo de los anticuerpos durante los eventos --- oclusivos y se relaciona el mismo con la actividad de la enfermedad.

El grupo de Asherson también en 1989 (5) encabeza un estudio multicéntrico que intenta definir al síndrome antifosfolípido primario a partir de sujetos con historia de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar relacionados con lupus eritematoso sistémico, pero sin cumplir los criterios diagnósticos.

El mismo caso sucede con la publicación de Elias y Eldor (20) que observaron a 35 pacientes con anticoagulante lúpico de 1975 a 1982, a los que se les detectaron eventos oclusivos cerebrales. La mayoría padecen lupus eritematoso sistémico, alguna --- otra enfermedad autoinmune o enfermedad sistémica como linfoma o hepatitis.

Fisher en 1986 (23) a partir de 61 enfermos con anticoagulante lúpico, selecciona a 8 con síntomas neurológicos, de los cuales 2 tienen enfermedad autoinmune y 3 con cardiopatía. El artículo de Harris también de 1986 (29) que establece el valor predictivo del anticuerpo anticardiolipina IgG para trombosis, óbito fetal recurrente y trombocitopenia en 121 pacientes, que a mayor titulación presentan mayor riesgo, está hecho a partir de pacientes con enfermedad autoinmune.

El último ejemplo es Hart y colaboradores que en 1984 (30) al buscar anticoagulante lúpico en 145 pacientes jóvenes con enfermedad vascular cerebral, reúne a seis casos de los cuales 3 tenían lupus eritematoso sistémico y los restantes aparentemente --- idiopáticos, de correlación clínica incierta.

Nuestra intención ha sido estudiar a los pacientes a -

la inversa: Reunir a un grupo de jóvenes con enfermedad vascular cerebral para conocer sus titulaciones de anticuerpos antifosfolípidos, que no tuvieran enfermedad autoinmune, aunque en este estudio se incluyó a una paciente con lupus eritematoso sistémico.

Consideramos que al agrupar a los pacientes atendiendo a la etiología o causa desconocida del infarto, el análisis estadístico sería más rico y permitiría evidenciar si en efecto los valores elevados de los anticuerpos podrían asociarse a infarto idiopático. Esta distribución de pacientes también ha permitido observar el comportamiento de diferentes factores de riesgo, clasificados aquí dentro de los antecedentes y conocer, si fuera factible, la sinergia de alguno de ellos y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos a títulos elevados.

El único dato de interés con relación a este aspecto fue la presencia de valores elevados de los anticuerpos antifosfolípidos en dos de los tres pacientes con prolapso valvular mitral. Nosotros consideramos a esta condición como una de las etiologías conocidas para infarto, sin embargo, como lo señalan Levine y --- Welch (42) no es posible saber hasta qué grado en los pacientes jóvenes con infarto cerebral, pueden concurrir la presencia de valores anormales de anticuerpos antifosfolípidos y algún otro factor de riesgo conocido para enfermedad vascular cerebral.

Resulta interesante que al comparar en la tabla de antecedentes la suma de éstos por grupo, aparecen el I y III con los valores más bajos, 18 y 13 respectivamente, en contraste con los grupos II y IV que tienen 30 y 69 correspondientemente. A pesar de que los grupos I y III son pequeños, la proporción de antecedentes observada es notablemente mayor en los grupos II y IV cuyos anticuerpos antifosfolípidos no mostraron títulos anormales. El grupo

IV acumuló a más de la mitad del total de antecedentes. Pensamos - que la mayor frecuencia de hiperlipidemia, ataque isquémico transi- torio e hipertensión arterial sistémica con relación al grupo IV - que sí mostró asociación estadísticamente significativa, obedece a que se trata de un grupo con infarto de etiología conocida, en el que hemos agrupado diagnósticos como aterosclerosis, prolapso val- vular mitral, cardiopatía reumática y estado hipercoagulable, que pueden explicar satisfactoriamente la presencia frecuente de los - antecedentes ya mencionados.

Las alteraciones motoras y sensitivas como manifesta- ciones clínicas más frecuentemente asociadas a los grupos de estu- dio con valor estadístico de significación, tuvieron relación con el grupo III en el área exclusivamente motora y con el grupo IV en las áreas motora y sensitiva. Estos dos grupos corresponden a los pacientes con infarto de etiología conocida y este hallazgo mues- tra la predilección que mostraron estas manifestaciones clínicas - para los casos de infarto consecutivos a disección, arteritis prin- cipalmente de etiología cisticercosa, aterosclerosis, cardiopatía reumática, prolapso valvular mitral y estado hipercoagulable.

Inzelberg y colaboradores (34,35) han postulado con ba- se en estudios realizados a cuatro pacientes con anticoagulante lí- quido presente, que una forma de manifestarse la enfermedad vascu- lar cerebral y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en ni- veles anormales, sería la epilepsia de inicio tardío como resulta- do de fenómenos isquémicos pequeños. En este estudio observamos -- que la presencia de crisis epilépticas como manifestación clínica del evento vascular, se asoció significativamente con el grupo I, constituido por enfermos con infarto idiopático y anticuerpos anti- fosfolípidos en valores anormales. Aunque el grupo es pequeño, la hipótesis postulada consideramos que sigue siendo válida y esta ob-

servación deberá corroborarse en estudios posteriores sobre todo - porque en este estudio constituyó la única variable que mostró asociación estadísticamente significativa con el grupo de infartos -- idiopáticos y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos con títulos elevados.

Otros perfiles clínicos de presentación como los descritos por Briley y colaboradores en 1989 (12) consistentes en encefalopatía isquémica, infartos cerebrales múltiples, cefalea vascular y alteraciones visuales, no los pudimos identificar especialmente en el grupo I. De igual manera, la correlación que estos autores postulan entre el título de anticuerpos antifosfolípidos y el daño cerebral, que fué directamente proporcional en su estudio, tampoco la pudimos corroborar.

La amaurosis fugax fué una de las manifestaciones más raras, después de la demencia, observada sólo en cinco pacientes - del estudio nuestro; de éstos sólo hubo dos pacientes con anticuerpos con valores anormales, pero ninguno de ellos presentaron hemorragias ungueales en astilla, de acuerdo a lo reportado por Digre y colaboradores (19) en seis adultos jóvenes.

Como se mencionó ya en los resultados, los infartos -- cortico-subcorticales y los grandes se asociaron significativamente con el grupo II, constituido por pacientes con infarto idiopático y sin alteración en sus niveles de anticuerpos antifosfolípidos y que podría considerarse un grupo verdadero idiopático ya que todos los estudios encaminados a dilucidar la causa del infarto incluyendo a los propios anticuerpos, resultaron normales o negativos.

Aunque efectivamente todos los infartos cortico-subcorticales fueron catalogados como grandes, no todos los infartos -- grandes se pudieron considerar cortico-subcorticales, sino que hu-

bo algunos grandes predominantemente corticales y aún infartos subcorticales de mayores dimensiones que los lagunares. La explicación a esta asociación para nosotros no es clara y sólo de manera hipotética podemos deducir que para este grupo II de pacientes, el factor de riesgo o desencadenante, aún no identificado, tiene preferencia por vasos de mayor calibre, a diferencia por ejemplo de los casos de fenómenos embólicos, reunidos fundamentalmente en los grupos III y IV.

En cuanto a la topografía de los infartos asociados a los anticuerpos antifosfolípidos con valores anormales, la literatura internacional es confusa hasta el momento actual. Mientras que Asherson (6) los supone múltiples en su mayoría y postula que el 80% de ellos son subcorticales, Briley y colaboradores en 1989 (12) los refieren como infartos pequeños y corticales.

Triplett en 1988 (61) señala que los eventos vasculares cerebrales con relación a los anticuerpos antifosfolípidos son típicamente de grandes vasos, patológicamente localizados en la unión de la sustancia gris con la blanca y acompañados en ocasiones de trombosis del seno longitudinal superior. En nuestro estudio los casos de trombosis de este seno, no se asociaron significativamente con los anticuerpos antifosfolípidos anormales y de hecho los tres casos de trombosis tuvieron anticuerpos dentro de límites normales. Este hecho descarta la posibilidad de participación de estos anticuerpos en la génesis de las trombosis venosas que estudiamos. Este cuadro clínico de trombosis se asocia actualmente a la alteración de los anticuerpos ya citados, en el contexto del denominado síndrome antifosfolípido primario (4,5,6).

Averback (8) ya había señalado aparte de fenómenos inmunohematológicos focales, el uso de anticonceptivos con relación a las trombosis venosas cerebral y extraneurológica.

En el análisis de los reportes ecocardiográficos destaca que el grupo IV se asoció significativamente con el reporte ecocardiográfico de normalidad. Debe recalarse que es precisamente - el grupo IV el más numeroso, de infartos de etiología conocida y - con valores de anticuerpos antifosfolípidos dentro de límites normales. Por otra parte es también importante señalar que en los grupos III y IV se acumularon la mayoría de los ecocardiogramas con alguna alteración, que sin embargo no mostraron asociación estadísticamente significativa entre las diferentes patologías encontradas y estos grupos de infarto cuya etiología se llegó a conocer. Este hallazgo de normalidad, con validez estadística significativa en cuanto a los ecocardiogramas lo consideramos inesperado con relación al grupo IV, puesto que lo esperado hubiera sido que la asociación se diera con el grupo II, al que hemos postulado como verdadero idiopático. El número reducido de casos en estos grupos no nos permite hacer mayores inferencias.

Otro hallazgo de interés, con relación a los ecocardiogramas es el foramen oval permeable detectado con mayor frecuencia en el grupo II pero que sin embargo no tuvo significación estadística. Aunque en este grupo no se consideran los anticuerpos antifosfolípidos por tener valores dentro de límites normales, los infartos se catalogaron como idiopáticos y esta asociación foramen oval e infarto podría tener implicaciones patogénicas. Se ha descrito al embolismo paradójico para explicar estos eventos en el contexto de un esfuerzo físico o maniobra de Valsalva. El análisis de la historia clínica de los enfermos no permitió corroborar en la mayoría de ellos esta circunstancia con certeza. Aunque en este estudio no se consideró al foramen oval permeable como factor de riesgo, esta correlación con el grupo idiopático sugiere la posibilidad de que estemos ante un subgrupo de infarto en jóvenes conse-

cutivo a este defecto cardíaco que deberá corroborarse en estudios posteriores.

El estudio angiográfico normal tuvo una elevada correlación y que resultó significativa estadísticamente, con el grupo II. Esta circunstancia a pesar de lo mencionado respecto del foramen oval permeable que está sujeta a corroboración, apoya la denominación de este grupo como verdadero idiopático, pues además de no existir en estos pacientes factores de riesgo reconocidos para enfermedad cerebral vascular, no tienen anticuerpos antifosfolípidos con valores anormalmente elevados.

Es notable que a pesar de tener 19 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos con valores elevados, sólo uno de ellos haya presentado trombocitopenia. De las 49 pruebas de VDRL realizadas, ninguna resultó positiva. Finalmente la prolongación del TPT no se asoció con los grupos I y III, sino que su distribución fue similar en los cuatro grupos.

Pensamos que el valor de nuestra serie de estudio reside en la pureza de la patología vascular neurológica referida y -- nuestra incapacidad para demostrar asociación entre eventos vasculares cerebrales y títulos elevados de los anticuerpos antifosfolípidos. La tendencia actual al investigar el fenómeno antifosfolípido y su relación con la enfermedad vascular cerebral es estudiar grupos de pacientes grandes, prospectivos, alejados de la patología reumatológica. Ya en la actualidad están publicados varios artículos que relatan casos esporádicos de isquemia cerebral o infartos y anticuerpos antifosfolípidos elevados sin relación a lupus o alguna otra enfermedad inmunológica. Como ejemplos citaremos a --- Landi y colaboradores (39) que reportan dos pacientes con anticoagulante lúpico y múltiples infartos, sin otra causa aparente. ---- Levine y colaboradores reportan en 1987 una mujer con enfermedad -



vascular cerebral, presencia de valores anormales de anticuerpos - anticardiolipina y tímoma (41). Tabachnik-Schor y colaboradores -- (51) en 1986 reporta un caso con anticoagulante lúpico y enferme-- dad vascular cerebral. Yagnik (52) también publica el caso de otra mujer con anticoagulante lúpico e infartos cerebrales. Kelley y co laboradores (38) describen dos pacientes con anticoagulante lúpico e isquemia cerebral, sin lupus eritematoso sistémico u otra enferme-- dad autoinmune. José Biller (10) también atribuye a los anticuer pos antifosfolípidos un caso de infarto talámico sin otra causa -- aparente.

Recientemente en este año de 1990 han aparecido los -- primeros reportes de las series grandes que estudian estos fenóme-- nos. La primera, de Brey y colaboradores (60) que estudió a 46 pa-- cientes menores de 50 años con enfermedad vascular cerebral, el 30 % con eventos vasculares múltiples y un grupo control. Del grupo - con isquemia cerebral 21 pacientes tuvieron anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina presentes y 25 no los tuvieron, 9 - de ellos con otros factores de riesgo. Del grupo control 2 tuvie-- ron anticuerpos anticardiolipina y 24 no los tuvieron presentes -- con valores anormales. Con una p menor de 0.001 estos autores con-- cluyen asociación significativa de los anticuerpos e infarto cereb-- ral en jóvenes. El reporte es muy escueto y no se analizan otras variables ni se relatan los valores de los anticuerpos antifosfolí-- pidos:

El segundo estudio, es el Grupo de Estudio de evento - vascular cerebral y anticuerpos antifosfolípidos (59) que es un -- grupo cooperativo que intenta establecer la relación de los anti-- cuerpos antifosfolípidos y el infarto cerebral. Ha iniciado un es-- tudio retrospectivo de 128 pacientes pertenecientes a doce centros de atención, con anticuerpos en niveles anormales y el 30% de los

pacientes con otras enfermedades agregadas como hipertensión arterial sistémica, lupus eritematoso sistémico, etc.

A diferencia del primero de estos dos grupos grandes - de pacientes, nosotros no hemos encontrado asociación significativa entre infarto cerebral, específicamente el idiopático y positividad para los anticuerpos antifosfolípidos. Si coincidimos en que considerados globalmente los pacientes con infarto de nuestro estudio, tuvieron mayor frecuencia de valores altos de anticuerpos antifosfolípidos 19/63 que corresponde a un 30%, comparados con nuestro grupo control 2/37 que corresponde a un 5.4%. Estas cifras en nuestra opinión no justifican el que la positividad para estos anticuerpos se consideren factor de riesgo para evento vascular cerebral, pues como se ha subrayado no hubo asociación significativa - con alguno de los cuatro grupos de trabajo y aún considerando a -- los grupos con y sin anticuerpos antifosfolípidos o con y sin etiología conocida de los infartos. El grupo control estuvo constituido por individuos sanos y no consideramos otras patologías neurológicas diferentes de la isquemia cerebral porque podían haberse relacionado con anticuerpos antifosfolípidos, como corea (45), miopatías (49), mielopatías (46) o polineuropatías (27).

Debe considerarse también la posibilidad de pruebas de anticuerpos antifosfolípidos falsas positivas, que se han reportado (2) con relación al factor reumatoide. Hacemos hincapié también en la importancia de las mediciones periódicas de los títulos de - los anticuerpos antifosfolípidos para corroborar este hallazgo con certeza, al considerar la posibilidad ya mencionada por Alarcón-Segovia y colaboradores de detección de títulos bajos o normales por consumo del anticuerpo en el evento isquémico o subsecuente a él y la posterior elevación de estos títulos.

Hasta en tanto no se investiguen grupos de pacientes -

jóvenes con infarto cerebral, a quienes se les estudie exhaustivamente para identificar factores de riesgo para evento vascular cerebral y se identifiquen los casos verdaderamente idiopáticos, comparándolos con otras patologías neurológicas y con individuos sanos, no sabremos si el fenómeno antifosfolípido que incluso ahora se estudia desde el punto de vista genético (36,58), constituye un factor concomitante de riesgo, un epifenómeno o un auténtico factor de riesgo independiente.

El estudio de estas alteraciones ha dado luz para explicar parte de la fisiopatogenia del trastorno del Sistema Nervioso Central en el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades de naturaleza inmunológica, abrió las puertas para la correlación fisiopatológica de enfermedades de la mielina que a fin de cuentas también contiene lípidos y otras enfermedades como el caso de la "esclerosis lupoides" de Fulford (24) e intenta explicar un espectro muy amplio de enfermedades neurológicas que ya citamos en la introducción.

#### CONCLUSION

Los anticuerpos antifosfolípidos son causa poco frecuente de infarto cerebral en sujetos jóvenes en nuestro medio. No se observó asociación estadística significativa entre infarto de causa desconocida y la presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos. Es necesaria la observación a largo plazo de pacientes con infarto de causa no determinada, para conocer su evolución clínica y realizar mediciones de los títulos de anticuerpos

antifosfolípidos de manera periódica, para conocer sus fluctuaciones, su comportamiento con relación a nuevos eventos isquémicos y con relación al periodo posterior al infarto.

Indudablemente a corto plazo surgirán respuestas y más interrogantes; la Inmunología y la Neurología se encargarán de resolverlas, en el laboratorio y en la cama, con el enfermo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Abramsky, O., Teitelbaum, D.: The autoimmune features of acute transverse myelopathy. *Ann Neurol.* 1977; 2: 36-40.
2. Agopian, M. S., Boctor, F. N., Peter, J. B.: False positive test result for IgM anticardiolipin antibody due to IgM rheumatoid factor. *Arthritis Rheumatism.* 1988; 31: 1212-1213.
3. Alarcón-Segovia, D., Osmundson, P. J.: Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1965; 62(5): 907-919.
4. Alarcón-Segovia, D., Delezé, M., Oria, C. V., Sánchez-Guerrero, J., Gómez-Pacheco, L., Cabiedes, J., Fernández, L., Ponce de León, S.: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine.* 1989; 68(6): 353-365.

5. Asherson, R. A., Khamashta, M. A., Ordi-Ros, J., Derksen, R. H. W. M., Machin, S. J., Barquinero, J., Outt, H. H., Harris, E. N., Vilardell-Torres, M., Hughes, G. R. V.: The "primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine*. 1989; 68(6): 366-374.
6. Asherson, R. A., Khamashta, M. A., Gil, A., Vázquez, J. J., Chan, O., Baguley, E., Hughes, G. R. V.: Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med*. 1989; 86: 391-399.
7. Asherson, R. A., Khamashta, M. A., Hughes, G. R. V.: Lupus, thrombotic thrombocytopenic purpura, and antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol*. 1989; 25(3): 312-313.
8. Averbach, P.: Primary cerebral venous thrombosis in young adults: The diverse manifestations of an underrecognized disease. *Ann Neurol*. 1978; 3(1): 81-86.
9. Berman, M., Feldman, S., Alter, M., Zilber, N., Kahana, E.: Acute transverse myelitis: Incidence and etiologic considerations. *Neurology (Ny)*. 1981; 31: 966-971.
10. Biller, J., Merchut, M., Emanuele, M. A.: Nonhemorrhagic infarction of the thalamus. *Neurology (Cleveland)* 1984; 34: 1269-1270.

11. Bloom, E. J., Abrams, D. I., Rodgers, G.: Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *J A M A*. 1986; 256(4): 491-493.
12. Briley, D. P., Coull, B. M., Goodnight, S. H.: Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol*. 1989; 25(3): 221-227.
13. Cammarata, R. J., Rodnan, G. P., Crittenden, J. O.: Systemic lupus erythematosus with chorea. *J A M A*, 1963; 184(12): 971-973.
14. Cariou, R., Tobelem, G., Soria, C., Caen, J.: Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1193-1194.
15. Cheng, H-M., Yap, S-F.: Anticardiolipin antibody and complement. *Arthritis Rheumatism*. 1988; 31: 1211-1212.
16. Cohen, A. J., Philips, T. M., Kessler, C. M.: Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1986; 104: 175-180.
17. Colaco, C. B., Elkon, K. B.: The lupus anticoagulant: A disease marker in antinuclear antibody negative lupus that is cross-reactive with autoantibodies to double-stranded DNA. *Arthritis Rheumatism*. 1985; 28(1): 67-74.
18. Cook, S. D., Dowling, P. C.: The role of autoantibody and immune complexes in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1981; 9(suppl): 70-79.

19. Digre, K. B., Durcan, F. J., Branch, D. W., Jacobson, D. M., Varner, M. W., Baringe, J. R.: Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol.* 1989; 25(3): 228-232.
20. Elias, M., Eldor, A.: Thromboembolism in patients with the 'lupus'-type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 510-515.
21. Englert, H., Derue, G., Hughes, G. R. V.: Neurology and the lupus anticoagulant. *Eur Neurol.* 1985; 24: 422-425.
22. Farquharson, R. G., Compston, A., Bloom, A. L.: Lupus anticoagulant: A place for pre-pregnancy treatment? *Lancet.* 1985; 2: 842-843.
23. Fisher, M., McGehee, W.: Cerebral infarct, TIA, and lupus inhibitor. *Neurology.* 1986; 36: 1234-1237.
24. Fulford, K. W. M., Catterall, R. D., Delhanty, J. J., Doniach, D., Kremer, M.: A collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain.* 1972; 95: 373-386.
25. Glueck, H. I., Kant, K. S., Weiss, M. A., Pollak, V. E., Miller, M. A., Coats, M.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med.* 1985; 145: 1389-1395.
26. Gold, J. E., Haubenstock, A., Zalusky, R.: Lupus anticoagulant and AIDS. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1252-1253.
27. Harris, E. N., Englert, H., Derue, G., Hughes, G. R. V., Gharavi, A.: Antiphospholipid antibodies in acute Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1983; 2: 1361-1362.

28. Harris, E. N., Gharavi, A. E., Hughes, G. R. V.: Anti-phospholipid antibodies. *Clinics in Rheumatic Diseases*. 1985; 11(3): 591-609.
29. Harris, E. N., Chan, J. K. H., Asherson, R. A., Aber, V. R., Gharavi, A. E., Hughes, G. R. V.: Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia: Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med*. 1986; 146: 2153-2156.
30. Hart, R. G., Miller, V. T., Coull, B. M., Brill, V.: Cerebral infarction associated with lupus anticoagulants: Preliminary report. *Stroke*. 1984; 15(1): 114-118.
31. Hughes, G. R. V., Harris, E. N., Gharavi, A. E.: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol*. 1986; 13: 486-489.
32. Hughes, G. R. V.: Anticardiolipin antibodies: A risk factor for venous and arterial thrombosis. *Lancet*. 1985; 1: 912-913.
33. Ichikawa, K., Kim, R. C., Givelber, H., Collins, G. H.: Chorea gravidarum: Report of a fatal case with neuropathological observations. *Arch Neurol*. 1980; 37: 429-432.
34. Inzelberg, R., Korczyn, A. D.: The lupus anticoagulant and late epilepsy. *Neurology*. 1987; 37(suppl 1): 304.
35. Inzelberg, R., Korczyn, A. D.: Lupus anticoagulant and late onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 1989; 79: 114-118.
36. Jacobson, D. M., Lewis, J. H., Bontempo, F. A., Spero, J. A., Ragni, M. V., Reinmuth, O. M.: Recurrent cerebral infarctions in two brothers with



- antiphospholipid antibodies that block coagulation reactions. *Stroke*. 1986; 17(1): 98-102.
37. Johnson, R. T., Richardson, E. P.: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine*. 1968; 47(4): 337-369.
38. Kelley, R. E., Gilman, P. B., Kovacs, A. G.: Cerebral ischemia in the presence of lupus anticoagulant. *Arch Neurol*. 1984; 41: 521-523.
39. Landi, G., Calloni, M. V., Sabbadini, M. G., Mannucci, P. M., Candelise, L.: Recurrent ischemic attacks in two young adults with lupus anticoagulant. *Stroke*. 1983; 14(3): 377-379.
40. Laurell, A-B., Nilsson, I. M.: Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, and biological false positive Wassermann reaction. *J Lab & Clin Med*. 1957; 49(5): 694-707.
41. Levine, S. R., Diaczok, I. M., Deegan, M. J., Kieran, S. N., Feit, H., Elias, S. B., Welch, K. M. A.: Recurrent stroke associated with thymoma and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol*. 1987; 44: 678-679.
42. Levine, S. R., Welch, K. M. A.: The spectrum of neurological disease associated with antiphospholipid antibodies: Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol*. 1987; 44: 876-883.

43. Margolius, A., Jackson, D. P., Ratnoff, O. D.: Circulating anticoagulants: A study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine*. 1961; 40: 145-202.
44. Moore, J. E., Mohr, C. F.: Biologically false positive serologic test for syphilis: Type, incidence, and cause. *J A M A*. 1952; 150(5): 467-473.
45. Økseter, K., Sirnes, K.: Chorea and lupus anticoagulant: A case report. *Acta Neurol Scand*. 1988; 78: 206-209.
46. Oppenheimer, S., Hoffbrand, B. I.: Optic neuritis and myelopathy in systemic lupus erythematosus. *Can J Neurol Sci*. 1986; 13: 129-132.
47. Rodgers-Johnson, P., Gajdusek, D. C., Morgan, O. St. C., Zaninovic, V., Sarin, P. S., Graham, D. S.: HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985; 1: 1247-1248.
48. Román, G. C.: Retrovirus-associated myelopathies. *Arch Neurol*. 1987; 44: 659-663.
49. Rosenberg, N. L., Harmon, C. E., Ringel, S. P.: Anticardiolipin antibodies in the inflammatory myopathies. *Neurology*. 1987; 37(suppl 1): 191.
50. Small, P.: Severe hemorrhage in a patient with circulating anticoagulant, acquired hypoprothrombinemia, and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism*. 1988; 31: 1210-1211.
51. Yabachnik-Schor, N. F., Lipton, S. A.: Association of lupuslike anticoagulant and nonvasculitic cerebral infarction. *Arch Neurol*. 1986; 43: 851-852.

52. Yagnik, P., Dhopes, V.: Stroke and circulating lupus. *Stroke*. 1984; 15(2): 388-389.
53. Fisher, C. M., Djeman, R. G., Robertson, G. H.: Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries. *Can J Neurol Sci*. 1978; 5: 9-19.
54. Delezé, M., Oria, C. V., Alarcón-Segovia, D.: Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 1988; 15: 611-615.
55. Barinagarrearteria, F., Del Brutto, D.: Lacunar syndrome due to neurocysticercosis. *Arch Neurol*. 1989; 46: 415-417.
56. Snyder, V., Ramirez-Lassepas, M.: Cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1980; 11: 149-153.
57. Rolhock, V. F., Walicke, P., Swenson, M. R., et al: Migranous stroke. *Arch Neurol*. 1988; 45: 63-67.
58. Ford, P. M., Brunet, D., Lillicrap, D. P., Ford, S. E.: Premature stroke in a family with lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. *Stroke*. 1990; 21: 66-71.
59. Cooperative Study of antiphospholipids/lupus anticoagulants in stroke: The antiphospholipid antibodies in Stroke Study Group (APASS). *Stroke*. 1990; 21(1): 182.
60. Brey, R. L., Hart, R. G., Sherman, D. G., Tegeler, C. H.: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia (CI) in young people. *Stroke*. 1990; 21(1): 182.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

61. Triplett, D. A.: Clinical significance of antiphospholipid antibodies. *ASCP, Thrombosis and Hemostasis Check Sample*, Vol 10, No. TH 88-1 (TH-55). Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1988.

**APENDICE**

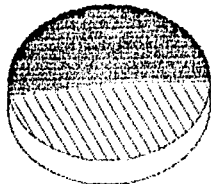
Gráficas sobre la distribución de sexo, antecedentes, manifestaciones clínicas, hallazgos en resonancia magnética y tomografía, distribución y localización de los infartos, dimensiones de los mismos, hallazgos ecocardiográficos y valores promedio de los anticuerpos antifosfolípidos.

Se reproducen a continuación, en las siguientes páginas.

# INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDOS

RANGO DE EDAD: 13 A 60 AÑOS

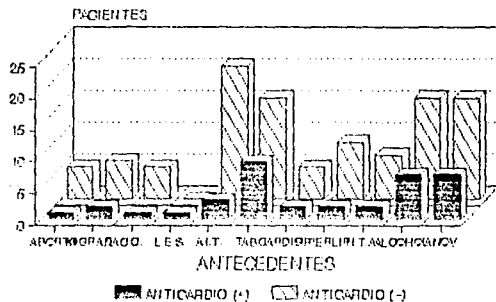
FEMENINO 53 52%



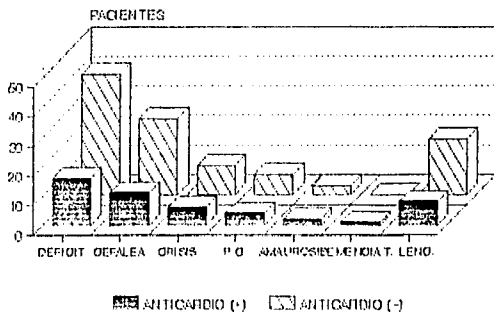
MASCULINO 46 48%

SEXOS

# INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDO ANTECEDENTES

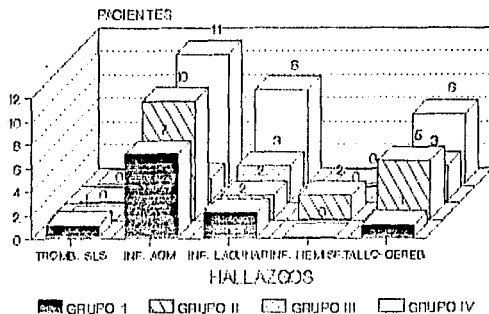


## INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDOS MANIFESTACIONES CLINICAS

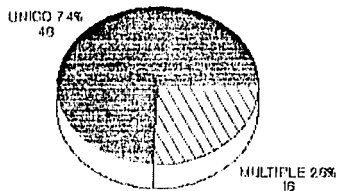




## INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDOS HALLAZGOS EN IRM-TAC

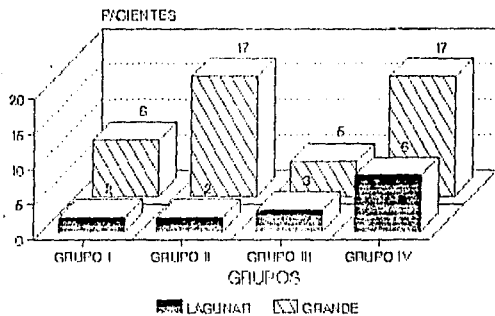


## INFARTO- AC ANTIFOSFOLIPIDOS DISTRIBUCION DE INFARTOS



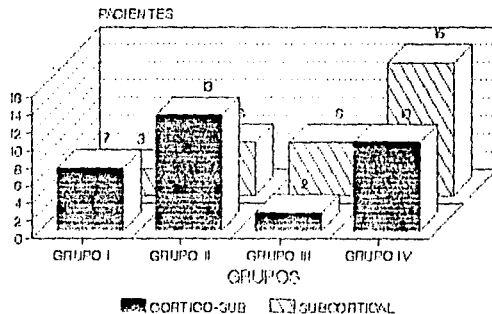
## INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDOS

### DIMENSIONES Y LOCALIZACION DE INFARTOS

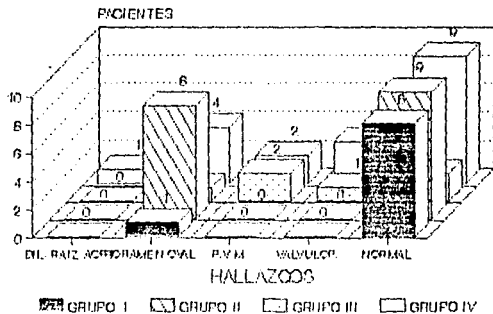


## INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDOS

### DIMENSIONES Y LOCALIZACION DE INFARTOS



## INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDOS HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS



## INFARTO - AC-ANTIFOSFOLIPIDOS

