

9

11233

2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA



**MIGRAÑA Y ANTICOAGULANTE LUPICO
UNA ASOCIACION INEXISTENTE**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
NEUROLOGO
PRESENTA:**

DR. MANUEL SALVADOR LOPEZ MARTINEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1. DEDICATORIA	2	
2. AGRADECIMIENTOS	3	
3. INTRODUCCION	4	
4. ANTECEDENTES	6	
I. MIGRAÑA		
I.A. RESEÑA HISTORICA	6	
I.B. EPIDEMIOLOGIA	7	
I.C. CLASIFICACION	8	
I.D. ASPECTOS CLINICOS	12	
I.E. FISIOPATOGENESIS	15	
II. ANTICOAGULANTE LUPICO		
II.A. RESEÑA HISTORICA	18	
II.B. EPIDEMIOLOGIA	19	
II.C. NATURALEZA DEL AL	20	
II.D. FISIOINMUNOPATOGENESIS	20	
II.E. ASPECTOS CLINICOS	21	
III. MIGRAÑA Y ANTICOAGULANTE LUPICO		26
5. OBJETIVOS	27	
6. MATERIAL Y METODOS	28	
7. RESULTADOS	30	
8. DISCUSION	36	
9. CONCLUSIONES	40	
10. BIBLIOGRAFIA	41	

DEDICATORIA

A MIS PADRES

Por mostrarme siempre el camino correcto,
por su paciencia, entrega, sacrificio y
amor a toda prueba y con quienes jamás
dejaré de estar en deuda.

A MARY

Por ofrecerme siempre su comprensión, apoyo,
alegría y amor.

AGRADECIMIENTOS

A LOS DOCTORES

GUILLERMO GARCIA RAMOS

ENRIQUE OTERO SILICEO

Por su apoyo incondicional.

FERNANDO BARINAGARREMENTERIA A.

Por su apoyo científico.

A nuestros pacientes, por ofrecerme la oportunidad
de aprender.

INTRODUCCION

Desde tiempos inmemoriales el hombre se ha venido quejando de cefalea. Hipócrates, Caelius y Galeno cada uno en su época tuvo que enfrentarse a una cefalea muy especial: la migraña. Sus observaciones maravillosas, casi fotográficas nos transmiten su conocimiento, su actitud analítica y a la vez, su impotencia para resolver interrogantes colosales en cuanto a los mecanismos de producción de este padecimiento. Durante la última centuria, luego del auxilio de la microscopía en sus diferentes modalidades, se han podido evidenciar lesiones anatómicas de diferentes enfermedades, dando una mejor comprensión de ciertos procesos bioquímicos. La inmunología en los últimos años ha abierto muchas puertas en diversos campos de la investigación científica, no obstante los mecanismos de producción más íntimos de muchos fenómenos, como en el caso de la migraña, constituyen aún un reto. Es obvio que la inmunología nos ha dado una comprensión panorámica de algunos padecimientos, de manifestaciones tan diversas como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de inmunodeficiencia humana, trastornos obstétricos y también afecciones neurológicas. Ageler y colaboradores en 1946 [60], probablemente fue el primero en llamar la atención sobre la asociación de un evento trombótico en un paciente con un "anticagulante" circulante y púrpura trombocitopénica. Posteriormente proliferaron reportes de casos, mencionando asociación entre anticagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas) y en -

fermedad cerebral isquémica, mielopatía, síndrome de Guillain-Barré, corea, epilepsia, isquemia óptica y migraña entre otras [4, 9, 13, 17, 26, 28, 30, 34-37, 40, 43, 53, 60, 61, 88]. Brandt y Lessell [12], describieron 11 pacientes con migraña y lupus eritematoso sistémico (LES), dos de los cuales presentaban anticoagulante lúpico circulante. Este hecho llamó la atención sobre la posible asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y migraña. Queriendo sustentar esta hipótesis se han escrito casi una docena de reportes de casos, en su mayoría de pacientes con patologías subyacentes, LES o con otros factores de riesgo confirmados para enfermedad vascular cerebral isquémica [2, 13, 28, 35, 41, 47, 60, 79]. Ninguno fueron estudios de asociación, ni controlado y por tanto no llegan a conclusiones definitivas en cuanto al papel de los anticuerpos antifosfolípidos y mucho menos en cuanto al que nos ocupa, el anticoagulante lúpico, en la etiopatogénesis de la migraña.

No existiendo ningún estudio prospectivo, controlado, ciego y de asociación causal tanto a nivel nacional como a nivel internacional, nos propusimos como objetivo, establecer si existía o no asociación estadísticamente significativa entre migraña y anticoagulante lúpico mediante el presente trabajo.

ANTECEDENTES

I. MIGRAÑA.

I. A. RESEÑA HISTORICA

Se dice que la descripción más antigua de un cuadro migrañoso aparece en los poemas Mesopotámicos 3.000 años antes de Cristo. Hipócrates [c. 460 - 370 AC] nos relata el cuadro de cefalea hemicránea severa asociada con alteraciones de la visión. Caelius Aurelianus [400 AC .-] en "De Capitis Passione" lo hace refiriéndose a hemicránea asociada a náuseas, vómitos y ardor en los ojos. Arateus nacido en Cappadocia alrededor de 81 años antes de Cristo, en sus escritos plasma el término "cephalalgia", refiriéndose a cefaleas que duren pocos días y a "cephalea" a aquellas que permanecen días o semanas sin remisión. Utilizó la palabra "heterocránia" para dejar sentada la localización precisa de la cefalea y prodigiosamente describe un ataque de cefalea reconocible como el de una migraña. Galeno ya 130 AC distinguió la naturaleza de la migraña de otros tipos de cefaleas comunes utilizando el término "hemicránea": "una alteración dolorosa que afecta aproximadamente una mitad de la cabeza ya sea del lado derecho o izquierdo, la cual se extiende a lo largo de la sutura longitudinal...". La palabra migraña derivó de las griegas "hemi" y "kranion" que significan: mitad del cráneo. Fue citada por vez primera en libros de habla inglesa en 1957 en el Shorter Oxford Dictionary.

En 1672 en "De Cephalalgia" Thomas Willis hace distinción a los diferentes tipos de cefaleas, así mismo hace mención a posibles etiologías de la migraña, siendo clásica su descripción de la cefalea migrañosa de la Condesa de Conway. John Fordyce narra uno de sus propios episodios de migraña en 1758. Tissot (1790) observó que alguna sintomatología gástrica podía preceder al ataque y que el vómito podía anunciar la terminación del episodio de cefalea. "Migraine Paroxysmal Hædache" es el título del capítulo publicado por Gowers en donde hace referencia a las dos teorías principales etiopatogénicas de este padecimiento: vascular y neural (1886). Ya en el siglo XX destacan las figuras de Leão, Wolff, Sacks, Lance, Lauritzen, Olesen, Welch y otros muchos que sabemos es injusto no mencionar, pero que cada día aportaron y siguen aportando más a nuestra comprensión de esta polifacética, misteriosa y controvertida enfermedad [71, 72 - 76, 87, 89, 90].

I.B. EPIDEMIOLOGIA

Posiblemente una de las dificultades más grandes con las que tropezaron muchos investigadores y es la razón de que anteriormente no se contara con estudios epidemiológicos que nos brindaran datos reales sobre la enfermedad es que anteriormente no se contaba con una clasificación y definición lo suficientemente exacta de migraña. La definición más ampliamente usada de migraña fue la expresada por el "Ad Hoc Commi-

the on Classification of Headache [1], la cual decía : " son ataques recurrentes de cefalea, con amplia variación en intensidad, frecuencia y duración. El ataque es comunmente unilateral al inicio; está asociada frecuentemente con anorexia y algunas veces con náuseas y vómitos ; en algunos está precedida por o asociada con alteraciones conspícuas sensitivas, motoras o del humor; y son a menudo familiares .". A pesar de ser ésta un poco vaga permitió hacer algunas aproximaciones, en cuanto a la incidencia y prevalencia. Se estima que la migraña tiene una incidencia de 250/100.000 y una prevalencia de 10 a 20 por ciento, según los estudios de Waters y O'Connor de 1975 (citado en [25]). En el mismo estudio de Waters se plantea una prevalencia de 30.9 % en mujeres y 17.2 % en hombres. En sus 426 pacientes estudiados el 58.4 % mostró un "aviso". Dalsgaard Nielsen (1970) ya encontraba que aparecía la migraña en la infancia, con más frecuencia en los niños que en las niñas, empezando a invertirse esta relación a partir de la pubertad. El 37.3 % de los pacientes tienen una madre migrañosa y el 11.9 % tienen afectado al padre y sólo en el 2.4 % se ven afectados ambos padres.

I.C. CLASIFICACION

Como hacíamos mención en párrafos anteriores una clasificación con criterios bien precisos era necesaria para el estudio e investigación científica de las migrañas, espacio que ha sido llenado por la clasi-

ficación de la "Headache classification Committee of the International Headache Society" publicada en Cefalalgia de 1988 [42]. En ésta se brindan los criterios estrictos para todos los tipos de migraña y otros tipos de cefaleas y dolores craneofaciales. En este acápite únicamente revisaré algunos tipos de migraña, que fueron incluidas en el presente trabajo, a saber:

1. "Migraña sin aura: (1.1)

A. Cefalea de duración de 4 a 72 horas.

B. con al menos 2 de las siguientes características:

i. Localización unilateral.

ii. Pulsátil.

iii. Moderada o severa intensidad (inhibe o prohíbe activ. diaria).

iv. Se agrava al subir escaleras o actividad física similar rutinaria.

C. Durante la cefalea presenta al menos uno de lo siguiente:

i. Náusea y/o vómitos.

ii. Fotofobia y fonofobia.

D. Al menos uno de lo siguiente:

i. Historia, examen físico y neurológico que no sugiera una de las enfermedades del grupo 5-11 (ver posteriormente).

ii. Historia y examen físico y neurológico que sugiera alguna de esas enfermedades pero que pueda descartarse mediante apropiadas investigaciones.

iii. Si tal enfermedad existe, pero que el ataque de migraña no ap

rezca por primera vez en relación temporal estrecha con tal enfermedad.

E. Al menos 5 ataques que llenen los criterios B a D.

2. Migraña con aura (1.2).

A. 3 de las 4 siguientes características:

1. Uno o más completos síntomas para aura reversible indicando disfunción cerebral cortical o de tallo cerebral.
2. Al menos un síntoma de aura que se desarrolle gradualmente por más de 4 minutos o que 2 o más síntomas ocurran en sucesión.
3. Que ningún síntoma aura aparezca más de 60 minutos. Si más de un síntoma aura está presente la duración aceptada es proporcionalmente aumentada.
4. La cefalea prosigue con un intervalo libre de menos de 60 m. al aura (puede comenzar antes o simultáneamente con el aura).

B. Al menos que 2 ataques llenen los requisitos A.

C. Al menos uno de los siguientes: Iguales que los 1.1 D. (enfermedades del Grupo 5-11).

1.2.1. Migraña con Aura típica

A. Cumplir criterios 1.2

B. Uno o más síntomas aura de los siguientes tipos:

1. Alteración visual homónima.
2. Parestesias o disestesias unilaterales.
3. Debilidad unilateral.
4. Afasia o dificultad para el lenguaje no clasificable.

1.2.2. Migraña con aura prolongada.

- A. Llene los criterios de 1.2 pero al menos uno de los síntomas persiste más de 60 minutos y menos o igual de 7 días.
Neuroimagen es normal.

1.2.3. Migraña hemipléjica familiar.

- A. Llena criterios 1.2.
- B. El aura incluye algún grado de hemiparesia y puede ser prolongada.
- C. Al menos un pariente en primer grado tiene ataque idéntico.

1.2.4. Migraña Basilar.

- A. Llena criterios 1.2.
- B. Dos o más síntomas auras del siguiente tipo:
 - 1. Síntomas visuales en ambos campos temporal y nasal de ambos ojos.
 - 2. Disartria.
 - 3. Vértigo.
 - 4. Tinnitus.
 - 5. Audición disminuida.
 - 6. Diplopia.
 - 7. Ataxia.
 - 8. Parestesia bilateral
 - 9. Paresia bilateral.
 - 10. Nivel de consciencia disminuida.

1.2.5. Migraña con inicio agudo del aura.

- A. Llene criterios de 1.2.
- B. Síntomas neurológicos se desarrollan en menos de 4 minutos.
- C. Cefalea dura 4 a 72 horas.
- D. Cefalea tiene al menos 2 de las siguientes características
 - 1. Unilateral.
 - 2. Pulsátil.
 - 3. Moderada a severa intensidad (inhibe o prohíbe actividad diaria).
 - 4. Se agrava al subir escaleras o activ. física similar.
- E. Durante la cefalea al menos 2 de los siguientes:
 - 1. Náusea y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.

I.D. ASPECTOS CLINICOS SELECCIONADOS.

Ciertamente la migraña es una de las entidades que tiene un espectro de manifestaciones clínicas más rico, por tanto muchas veces entra en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades como accidentes vasculares cerebrales isquémicos, ruptura de aneurisma, malformaciones arteriovenosas, epilepsia y trastornos psiquiátricos entre algunos. Sería demasiado ambicioso, además de estar fuera de nuestro objetivo tratar de revisar la mayor parte de ellas, de tal suerte que mencionaremos cier

tas de crucial importancia.

A. Síntomas visuales.

En la serie de Hachinski y colaboradores [32] de 244 niños con migraña, el 41 por ciento experimentó síntomas visuales como pródromo o acompañando a la cefalea. Las alteraciones más comunes fueron disminución del campo visual binocular y escotomas (77 pts): ceguera transitoria, visión borrosa, diplopía. Distorsiones y alucinaciones: micropsia y macropsias, (16 pts), fortificación espectra, metamorfopsias, inversión. El escotoma centellante parece migrar con rapidez creciente através del campo visual a partir del punto de fijación hacia la periferia, tomando típicamente un lapso de 20-25 minutos. Se torna más tosco, se agranda, se torna más complejo en su movimiento hacia afuera [87].

B. Síntomas sensitivos.

La alteración sensorial más común es la parestesia, aunque algunos pacientes también experimentan pérdida sensitiva. Esta usualmente afecta los dedos de una mano de donde suele comenzar con sensación de piquete de alfileres y agujas, sensación que gradualmente asciende sobre el miembro superior y hemicara ipsilateral, particularmente la región de la nariz y boca. Las parestesias en las piernas son poco frecuentes. Este fenómeno por lo general se produce en 10-20 minutos [5, 21, 87]. Luego de los síntomas visuales ocurre en segundo lugar en orden de frecuencia, según Connor [21].

C. Síntomas motores.

Luego de las alteraciones sensitivas, la leve disartria, la hemiparesia aparece en orden de frecuencia [21]. Esta afecta también predominantemente el miembro superior o puede adoptar la forma de hemiparesia. Este síntoma por lo general desaparece en 30 minutos, o tan largo como en 2 horas.

D. Alteraciones del lenguaje.

En su mayoría se presenta asociada con la aparición de síntomas vertebrobasilares, no obstante en otras ocasiones parece ocurrir como consecuencia de afección cortical supratentorial. Fundamentalmente consiste en disartria y disfasia.

E. Síntomas vertebrobasilares.

La migraña basilar o Migraña de Bickerstaff, descrita en 1961, por el mismo Bickerstaff en 34 casos en su mayoría niñas adolescentes, según su propia descripción consiste en " pérdida bilateral o alteración de la visión, ataxia, disartria, vértigo, tinitus, y disestesias periféricas bilaterales, seguidos de cefalea occipital " [7]. Ocurre en 10-24 % de los migrañosos en alguna época de su evolución [5].

F. Complicaciones.

La migraña no es un trastorno inócuo, y se han reportado asociado a ésta múltiples casos de isquemia cerebral transitorias, infartos, hemorragias intracraneanas, en los cuales el cuadro clínico resultante es el de un accidente vascular cerebral y sus consecuencias. Se calcula,

que aproximadamente el 5 % de los EVC en joven se asocian a migraña, aumentándose esta asociación hasta un 7 % , cuando hay concomitantemente uso de anovulatorios. [5, 8, 10, 11, 14, 18, 19, 21, 25, 40, 41, 58, 65, 67, 77, 78, 82, 86, 89].

También se ha reportado muerte secundaria a este padecimiento [63], o alteraciones del estado de consciencia [5, 6, 29]. En otra esfera oclusión de arteria central de la retina o neuropatía óptica isquémica secundaria a un episodio migrañoso [21, 50, 51, 52, 58, 69, 70, 80].

I. E. FISIOPATOGENESIS. SINOPSIS.

Empédocles (c. 490-430 A.C) y Galeno (131-201 DC) plantearon un desequilibrio de los "cuatro humores" , por "ascenso de vapores" en el cuerpo como causa de la migraña. Posteriormente H. Jackson planteó génesis epiléptica. Gowers a pesar de inclinarse también por la teoría epiléptica, plantea dos posibles teorías: vascular y neural. Esto da paso a la era moderna de la investigación sobre la enfermedad. [74].

Graham y Wolff en 1938 introducen la teoría vascular, al reportar me joría de episodios migrañosos al ocluir digitalmente la arteria carótida en el cuello y la reducción de la misma con ergotamina. Pensaron que la cefalea migrañosa era debida a dilatación de los vasos craneales no cerebrales y que el mecanismo reponsable del aura era una vasoconstricción transitoria de los vasos sanguíneos cerebrales e hipoxia cerebral. [73, 87]. Otro aspecto vascular , pero con planteamiento de fondo diferen-

te nace con los trabajos de León en 1944 con su "spreading depression" encontrada en roedores. En donde se plantean alteraciones del flujo sanguíneo cerebral regional basándose en sus observaciones de actividad eléctrica cortical alterada. El flujo sanguíneo cerebral está usualmente disminuido durante la fase del aura en la migraña con aura, esta reducción se ha calculado en un 10 a 40 %, pero puede ser mayor en la práctica. Tiene un típico patrón de progresión comenzando en el polo posterior de los hemisferios y avanza hacia adelante, en algunos pacientes envuelve por completo los hemisferios, pero en la mayoría se detiene por alguna razón no conocida antes de envolverlos totalmente. La velocidad de progresión es de 2-3 mm por minuto. En el área hipoperfundida una activación funcional no produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral focal, del área correspondiente. La respuesta a la elevación de la pCO₂ está reducida, aunque la autorregulación a los cambios de presión arterial se mantenga. No se ha observado aumento en el flujo sanguíneo cerebral en la fase sólo de cefalea y tampoco se ha observado ningún cambio en éste en ningún momento de la cefalea migrañosa sin aura. [57, 71, 72,73].

En la patogénesis de la migraña también se ha reportado un posible papel de disfunción plaquetaria aunque siempre en controversia si es una causa o una consecuencia. Durante los ataques migrañosos se han encontrado una elevada microagregación plaquetaria, así como una disminuida concentración de gránulos, reflejando aumento en la liberación de és

tos. [68]. Igual a ocurrido con la serotonina, a partir de la cantidad aumentada del ácido 5-hidroxiindolacético en orina durante las cefaleas, y la reducción de la concentración de 5-HT plaquetario en éstas. También la hipótesis se ha apoyado con el uso de antagonistas de los receptores serotoninérgicos en el tratamiento de la migraña con bastante buenos resultados. Nuevamente se plantea como una consecuencia más que como un factor causal. No obstante llamarla atención que estos fenómenos sistémicos den alteraciones no generalizadas sino más bien unilaterales, lo que se contradice en esencia. Welch en 1987 hace una discusión brillante acerca de la posible fisiopatogénesis, definiéndola como "A biobehavioral disorder". Se describe mejor la alteración como una multifactorial, en donde los factores potenciadores en la reducción del umbral para que se produzca migraña como edad, sexo, ciclo menstrual, embarazo, factores psicológicos, carga genética, drogas y anticonceptivos orales juegan un papel importante en disparar el gatillo que desencadena la constelación de eventos posteriores que conocemos de la migraña. Estos potenciadores del síndrome migrañoso actúan sobre circuitos neuronales compuestos por proyecciones orbitofrontal-tallo cerebral hacia el sistema noradrenérgico intrínscico. Se considera que todo esto incrementa el disparo neuronal y precipita la propagación de la despolarización neuronal. Esta despolariza al sistema trigéminovascular cuasando liberación de sustancia P u otras sustancias comprometidas en la activación del mecanismo del dolor. La sustancia P, puede aumentar la permeabilidad vascular, aumentar la degranulación de células cebadas y estimular

la síntesis de prostaglandinas, rodeando a las arterias con una inflamación estéril dolorosa. La afectación de vasos intraparenquimatosos por este mecanismo puede explicar en parte el edema cerebral que ocasionalmente se encuentra. La misma onda de propagación oligoémica puede provocar acumulación plaquetaria, conduciendo a hiperagregabilidad que junto con el flujo sanguíneo disminuido puede provocar infartos a como se ha reportado. Finalmente se plantea que estos potenciadores y activadores de la producción de migraña ejercen su efecto al modular la función de la actividad simpática [90]. Finalmente y acercándonos a nuestro tema central, se ha postulado que los anticuerpos antifosfolípidos, en especial el anticoagulante lúpico, pueden desencadenar el episodio migrañoso al actuar estos sobre los fosfolípidos de la membrana plaquetaria y/o vascular. [62]. Por tanto es posible que todos los autores hayan visto partes pequeñas del cuerpo del "elefante". Sin embargo en la próxima sección nos ocuparemos únicamente de los anticoagulantes lúpicos.

II. ANTICOAGULANTES LUPICOS.

II.A. RESEÑA HISTORICA.

Conley y Hartmann [citado en [28]], en 1952 fueron los primeros en describir la presencia de anticoagulantes circulantes en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico, que se presentaron con una diátesis hemorrágica peculiar caracterizada por un único inhibidor de la coagulación que prolongaba los tiempos de coagulación y de tromboplastina.

Sus dos pacientes tenían test falso-positivo para sífilis (BFP-STS). Laurell y Nisson en 1957 demostraron la aparente la especificidad de los antifosfolípidos en los anticoagulantes in vitro. Posteriormente aparecieron reportes de aparición frecuente de BFP-STS y anticoagulantes circulantes en pacientes con LES, paradójicamente estos pacientes no sangraban y desarrollaban complicaciones frecuentes tromboembólicas [9, 24, 26, 28, 30, 35, 36, 46]. En 1972 Feinstein y Rapaport proponen el nombre de "lupus anticoagulant" para el inhibidor in vitro de la coagulación descrito por Conley y Hartmann. Sostienen que el rasgo más distintivo del anticoagulante lúpico es su habilidad para prolongar todos los tests de coagulación dependientes de fosfolípidos. [35]. Posteriormente se establecieron técnicas sensibles para aumentar la detección del AL como son: el tiempo de coagulación de caolin, la prueba de inhibición de tromboplastina tisular, tiempo de veneno de víbora, reportados por Shapiro [citado en (28)].

II. B. EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente del 5-15 % de los pacientes con LES presentan LA circulantes [9, 35], aunque se ha reportado cifras tan altas como de 37 % [28]. Llama la atención ya en 1976 Schleider y col. en su artículo publicado en Blood de Octubre de ese mismo año, que en sus 83 pacientes estudiados, 54 no lúpicos presentaron AL positivos, siendo la mayor prevalencia en este último grupo en pacientes con neoplasias (8 casos), trastornos gineco-uroológicos con tres casos cada uno respectivamente. Por otra parte y de la mayor importancia es la presencia de estos anti-

cuerpos en la población general hasta en un 2 % en estudios de escrutinio [88]. No tenemos estudios que muestren una mayor predisposición por alguna raza, sexo o edad para su aparición.

II. C. NATURALEZA DEL LA

El anticoagulante lúpico es un anticuerpo antifosfolípido. Inicialmente se planteó ser un anticuerpo monoclonal del tipo IgM. Posteriormente Shapiro en el 82, en sus trabajos encontró elevación de IgM. En los trabajos de Harris en 1983 pudo establecerse que todos los pacientes con LA positivo presentaban elevada cantidad de inmunoglobulinas del tipo IgG e IgM circulantes [35, 37], finalizando la divergencia suscitada.

II. C. FISIOINMUNOPATOGENESIS

El rasgo más distintivo y característico del AL es su capacidad de prolongar todas las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Actúa a nivel del complejo activador de la protrombina en la cascada de la coagulación. A este nivel se une en las determinantes antigénicas (epítopes) de la porción fosfolípídica de la protrombinasa (formada por la interacción de los factores Xa y Va, fosfolípido plaquetario y calcio). Se ha pensado que su actividad parece dirigirse también contra factores de coagulación tales como el X, XI, XII; así como en la interacción de los factores IXa y VIII y Xa y V. [28]. Las afirmaciones an

teriores nos sugieren que el anticoagulante no actúa sino hasta la activación del factor X, en la vía extrínseca o intrínseca. El tiempo de trombina es normal, lo que supone que el AL no actúa tampoco en niveles tan tardíos de la cascada de la coagulación. Así mismo se sabe que su acción no se debe a deficiencia intrínseca de ningún factor de coagulación en especial. En relación a las partículas fosfolípídicas cargadas negativamente sobre las que actúa directamente, se han identificado la fosfatidilserina, la fosfatilcolina y colesterol. [35]. Se ha encontrado que casi todos los pacientes que tienen AL positivo también tienen IgG e/o IgM correspondientes a anticuerpos anticardiolipinas elevadas. De hecho se encuentra una fuerte asociación entre estos dos anticuerpos antifosfolípidos.

III. ASPECTOS CLINICOS SELECCIONADOS

I. Trastornos hemorrágicos:

Aunque los dos casos originales de AL reportados fueron descritos como portando "alteraciones hemorrágicas", se ha confirmado que el san grado es inusual. Cuando ha estado presente, éste puede ser atribuido a defectos hemostáticos asociados o a causas como hipoprotrombinemia (incluyendo la deficiencia del factor II), trombocitopenia severa, defectos plaquetarios cualitativos, uremia, posible anomalía del factor Von Willebrand o hemorragias gastrointestinales por estar los pacientes en manejo con corticosteroides. Al momento sólo se han reportado pocos casos con AL y sangrado. Esta complicación ciertamente puede ocurrir

en pacientes con LES, por deficiencia severa del factor II. Recientes estudios han demostrado la presencia de complejos antígeno-anticuerpos circulantes dirigidos contra el Factor II específicamente, que no debe confundirse con el AL.[28].

2. Trombosis:

Paradójicamente, el AL se ha relacionado con trombosis tanto venosa como arterial, más que con hemorragia. Este hecho fue primeramente reportado por Bowie y col. en 1963, posteriormente ha sido reconocido por otros muchos. Boey y colaboradores [9] notaron episodios trombóticos en 18 de 31 pacientes con LES o en padecimientos afines con AL positivos, y sólo en tres con LES y sin AL negativos. Glueck y cols. reportaron hallazgos similares. El promedio de pacientes lúpicos con AL positivos y trombosis asciende hasta en un 70 %. Como puede verse existe una gran predisposición a la trombosis en los pacientes con estos anticuerpos con o sin LES. La presencia del AL solamente incrementa la incidencia natural de la trombosis del LES per se. Los eventos trombóticos incluyen entre otros a: trombosis venosa de los miembros inferiores, embolismo pulmonar, de vena axilar, renal, carotídea, hepática y retiniana. Las trombosis arterial más a menudo comprometen las arterias periféricas en las extremidades y otros vasos arteriales extracraniales [2, 9, 24, 26, 30, 34, 37, 46, 47, 54, 88]. El compromiso de vasos intracraneanos con infarto subsecuente será discutido posteriormente dada la importancia que este hecho reviste.

3. Complicaciones obstétricas.

Existen numerosos artículos que mencionan la pérdida fetal recurrente o abortos a repetición, aunque el mecanismo exacto no se conoce se supone que se deba a un mecanismo trombótico a partir de los hallazgos anatomopatológicos como infarto placentario, trombosis intervellosa, depósitos de fibrina así como cambios hemangiomatosos y quísticos. Se ha postulado que el AL puede inhibir la producción de prostaciclina, hallazgo similar al encontrado en los embarazos complicados con preeclampsia, en que los metabolitos de la prostaciclina se encuentran disminuida, siendo la relación entre su prostaciclina placentaria y su producción de tromboxano menor que lo esperado. Así mismo la cantidad de prostaciclina en el cordón umbilical del bebé se ha encontrado también disminuida. Otra posible explicación ha sido argumentada con la presencia de anticuerpos antitrofoblastos que poseen capacidad de AL. No obstante aún se conoce en conclusión con certeza el o los mecanismos productores de este fenómeno [17, 35, 88]

4. Enfermedades sistémicas

El AL ha sido encontrado en diversas enfermedades de tipo inmunológicas como: Síndrome de Sjögren, Enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoidea, púrpura trombocitopénica autoinmune, Síndrome de Behcet [88].

5. Enfermedades diversas.

La lista de enfermedades no neurológicas, reportadas con posible asociación con nuestros anticuerpos es vasta, mencionaré sólo algunas:

Oncológicas (mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de prostata y mielofibrosis); Urológicas (hipertrofia prostática benigna); cardiovascuales (hipertensión pulmonar , bloqueo cardíaco congénito); misceláneos (linfedema congénito, condromalacia, enfermedad de Von Willebrand). [28, 35, 47, 88].

6. Enfermedades neurológicas.

El espectro de enfermedades neurológicas asociadas posiblemente con el AL ha sido revisada en diferentes oportunidades por Levine y cols. [60, 61, 62]. Retomando sus propias palabras, se tratan de "muchas pequeñas series y reportes de casos anecdóticos". Se mencionan : Isquemia ocular en las formas de amaurosis fúgax, trombosis arterial o venosa retinianas, oclusión de arteria central de la retina, de la arteria cilioretiniana e infarto coroideo. Mielopatía : Esclerosis lupoidica, enfermedad de Köhler- Degos. Síndrome de Guillain Barré. Corea, epilepsia y miositis por cuerpos de inclusión. Por ser nuestra temática dejamos por último y no por ser las menos importantes a los eventos vasculares cerebrales y las migrañas. Al momento no se cuentan con estudios prospectivos controlados sobre estos padecimientos, por lo que no se sabe aún si existe o no alguna relación entre ellas y los anticuerpos antifosfolípidos.

6.A. Enfermedad cerebrovascular

La tendencia a producir estas trombosis han sido explicada por la acción de los anticuerpos antifosfolípidos sobre diferentes sistemas y sitios. a saber:

1. Inhibición del paso de protrombina a trombina.
2. Reducción en la actividad de los factores de coagulación VIII, IX, X y XII.
3. Inhibición de la prekalicreína
4. Inhibición de prostaciclina.
5. Alteración de la función de la antitrombina III.
6. Interacción con el factor plaquetario III.
7. Interacción directa en la pared vascular del antígeno-anticuerpo.
8. Inhibición de la activación de la proteína C.
9. Reducida actividad fibrinolítica en las paredes vasculares.
10. Inhibición del trombomodulín.

Harris y colaboradores en 1984 reportaron la serie más grande hasta la fecha de eventos vasculares isquémicos asociados con AL. Estudiaron 15 pacientes con Anticuerpos anticardiolipinas. A once de ellos se les determinó también AL y todos ellos fueron positivos. Todos estos pacientes o tenían LES o enfermedades "parecidas al LES". Isquemia cerebral transitoria se encontró en 4 de los 15 pacientes. [36]. Hart y colaboradores [40], reportaron 7 casos en el mismo año. Representando el 4 % de sus 145 EVC en joven, tres de ellos portaban LES. Posteriormente se han publicado otros reportes de caso [4, 13, 35, 46, 47, 53, 55, 61], también en su mayoría pacientes lúpicos o enfermedad subyacente.

6.B. MIGRAÑA : inmediatamente pasaremos a su revisión.

III. MIGRAÑA Y ANTICOAGULANTE LÚPICO

La primera asociación entre migraña y anticoagulante lúpico fue reportada por Brandt y Lessell [citado en {62}] en 1978, al encontrar AL circulantes en 2 de sus 11 pacientes con migraña y LES. Posteriormente Landi y colaboradores en 1983 publica el caso de una mujer con escotomas centellantes bilaterales múltiples sin cefalea. Hart y colaboradores {40} y Harris {36}, en el mismo año de 84 encontraron en sus series 1 y 5 casos respectivamente con LES, migraña y anticoagulante lúpico. Asherson [cit. en {60}] no establece la prevalencia de migraña en su serie de 17 pacientes no lúpicos y anticuerpos anti-cardiolípinas, mencionándola únicamente como muy frecuente. Levine y cols. {62} reportó dos casos sin LES al momento de su evaluación con AL positivos circulantes. Shuaib y Cols. {79} publican otros 6 casos positivos más. Finalmente Hogan y Cols. {44} agregan a la literatura 10 casos más.

Lo escrito sobre la posible asociación entre anticoagulante lúpico y migraña como puede verse, son meros reportes de caso, en su mayoría pacientes lúpicos o casos anecdóticos. Por tanto difícilmente con este tipo de estudio y con esta población podía efectuarse inferencias de asociación. Se hacía necesario efectuar un estudio que aclarara esta interrogante. De esta inquietud surge este trabajo.

IV. O B J E T I V O S

Los objetivos del trabajo fueron los siguientes:

1. Determinar la prevalencia del anticoagulante lúpico en un grupo control y una población migrañosa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", de la ciudad de México, México; en el periodo comprendido entre Marzo a Agosto, (inclusive) de 1990.
2. Establecer la existente o inexistente asociación estadísticamente significativa entre migraña y anticoagulante lúpico en la población, lugar y tiempo previamente enunciado.

V. MATERIAL Y METODO

Realizamos un estudio prospectivo, al azar y ciego con pacientes de las Clínicas de Enfermedad vascular cerebral y de Cefaleas, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, D.F., México, en el período ya descrito. Completamos 100 pacientes: 50 migrañosos y 50 controles sanos. A todos se les explicó la naturaleza del estudio y dieron su consentimiento para proporcionarnos sus muestras de sangre.

Como criterios de inclusión se utilizaron los brindados por la Headache Classification Committee of the International Headache Society (HCCIH) [42] de 1988 para migraña con aura, migraña sin aura y otras cefaleas. A ellos agregamos 1. Ser mayor de 15 años y menor de 40 años. 2. No utilización de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios antes o durante el estudio y 3. No utilización de neurolepticos. Como criterios de exclusión adoptamos también los de la misma HCCIH, que fundamentalmente consisten en las "Enfermedades del grupo 5-11" :

1. Hidrocefalia a tensión
2. Cefalea postpunción lumbar .
3. Cefalea por fistula de LCR.
4. Infección Intracraneal.
5. Sarcoidosis y otras enfermedades inflamatorias.
6. Cefaleas asociadas a uso de fármacos.
7. Cefalea asociada a infección no cefálica.
8. Cefalea por otra alteración metabólica u otra causa.
9. Hematoma Intracraneal .
10. Hemorragia subaracnoidea.

11. MAV NO ROTA/ Aneurisma sacular. 12. Arterfítis.
 13. Dolor de art. carótida o vertebral. 14. Trombosis venosa.
 15. HTAS 16. Hipertensión intraneana benigna.

(Modificado de [42]).

Para el diagnóstico de laboratorio de AL utilizamos los datos por Green y Cols. en 1983 y sumariados por Levine [60] así:

1. TPT prolongado mayor o igual de 5 seg. que nuestro límite superior normal: 38 seg.
2. Falta de corrección del TPT prolongado al realizar una dilución de 1:1 al plasma del paciente con nuestro plasma control (ORKE 34/35 de Laboratorios Hoechst-Behring).
3. Inexistente deficiencia de factores de coagulación aislados (VIII, IX, XI, XII).
4. Ninguna otra cuasa de coagulopatía

A los que agregamos:

5. Haber sido realizado por una misma persona en forma ciega, esto es que nuestro laboratorio desconocía a qué personas y a qué diagnóstico correspondía cada muestra enviada.

Para las pruebas de laboratorio se utilizaron reactivos de TP, TPT, APTT, Factor VII, IX, X, XI, XII y plasma control de los laboratorios Hoechst-Behring.

Por ser pacientes protocolizados contaban todos con estudios -

de laboratorio de rutina (hematológicos, inmunológicos, función hepática y renal) y tomografía axial computada de cráneo (TAC).

Para el análisis estadístico y la determinación del nivel de significancia estadística, así como la fuerza de una posible asociación , se utilizaron la prueba de "t de Studente" y la " prueba exacta de Fisher". Todos estos procesos y elaboración de tablas y gráficas se realizaron mediante sistema computarizado.

VI. RESULTADOS

El grupo control estaba compuesto de 50 pacientes : 22 hombres (44 %) y 28 mujeres (56 %); y el grupo migrañoso por 20 hombres (40 %) y 30 mujeres (60 %) [Tabla 1]. No existiendo diferencia significativa intergrupo ($t = 0.73$). La edad media del grupo control fue de 28.36 con un rango de 15 a 39 años y la del grupo migrañoso 26.54, con un rango de 14 a 40 años. Es obvia la inexistente diferencia significativa estadística intergrupo [Tabla 2]. La Tabla 3 , nos muestra la también ausente diferencia estadística, con una $p = 0.058$, mediante la prueba de t de Student, entre los tiempos de protrombina del grupo control (98.1 %) y el migrañoso (98.50 %).

Interesantemente al evaluar los resultados de los tiempos parciales de tromboplastina de ambos grupos (Gráfica 1), sus valores promedios son claramente similares, no existiendo ninguna diferencia

T A B L A No. 1

DISTRIBUCION PORCENTUAL POR SEXO.

VARIABLE	GRUPO CONTROL.		GRUPO MIGRANOSO	
	No.	%	No.	%
HOMBRES	22	44	20	40
MUJERES	28	56	30	60
TOTAL	50	100	50	100

t = 0.73.

• **t* de Student.

T A B L A 2

EDADES.
GRUPO CONTROL Vs. MIGRAÑOSO.

VARIABLE ESTADISTICA	GRUPO CONTROL	GRUPO MIGRAÑOSO
NUM. DE PACIENTES	50	50
EDAD MINIMA	15	14
EDAD MAXIMA	39	40
EDAD MEDIA	28.36	28.54
DESVIACION STANDARD	4.826	6.67.

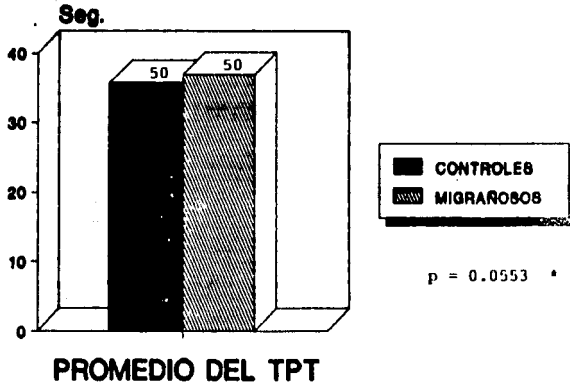
T A B L A 3

TIEMPO DE PROTROMBINA. GRUPO CONTROL Vs. MIGRAÑOSO.

VARIABLE ESTAD.	GRUPO CONTROL.	GRUPO MIGRAÑOSO.
NUM. DE PACIENTES	50	50
TP MINIMO	90 %	74 %
TP MAXIMO	100 %	100 %
TP MEDIO	98.01 %	98.50 %
DESVIACION STANDARD	2.87	5.20
NIVEL DE SIGNIFICANCIA	p = 0.0582 *	

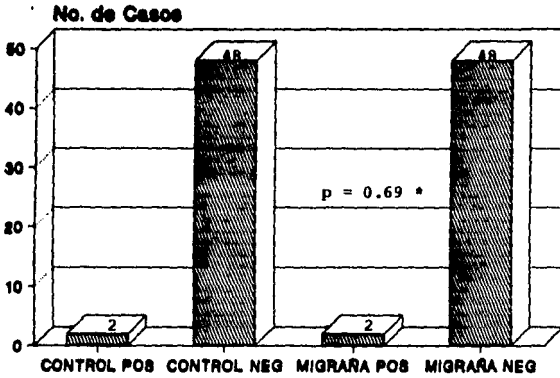
* "t" de Student.

FIGURA 1

**TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA
GRUPO CONTROL vs MIGRAÑOSOS**

* "t" student .

FIGURA 2
**FRECUENCIA DE ANTICOAGULANTE LUPUS
 EN EL GRUPO CONTROL vs MIGRAÑOSOS**



* PRUEBA EXACTA DE FISHER

significativa entre sus valores ($p = 0.0553$). Mucho más interesante y sorprendente para nosotros fue comprobar a como se aprecia en la Figura 2. , que tanto en el grupo control como en el grupo migrañoso el anticoagulante lúpico fue positivo únicamente en 2 casos y en los 48 casos restantes en ambos grupos, fueron negativos. Esta clara apreciación la rubricamos con una prueba exacta de Fisher, que aportó una $p = 0.69$, evidenciando la nula significancia estadística, en cuanto a la frecuencia de ocurrencia del LA en los grupos comparados (4 %).

VII. D I S C U S I O N

El término "anticoagulante lúpico" fue introducido por Feinstein y Rapaport en 1972 [cit. en (28)], para referirse a como ya en párrafos anteriores se mencionó, a estos agentes que se caracterizan por su habilidad de prolongar todos los test de coagulación dependientes de fosfolípidos.

La primera asociación entre migraña y anticoagulante lúpico fue publicada por Brandt y Lesell, al encontrar en dos de sus 11 pacientes lúpicos y migraña AL circulantes. SU primer paciente, era una mujer de 71 años, con migraña de "inicio tardío", en quien se descubrió meses después LES inducido por procainamida. Sus cefaleas eran sin aura y llamativamente ocurrían a diario. Su segunda paciente tenía 24 años, LES, y cefalea temporal derecha persistente, estrujante y sin aura.

Con estos datos clínicos difícilmente puede alguien decir que se traten de verdaderos episodios migrañosos. Hart y Cols. [41] en su serie de 7 pacientes con EVC y AL reportó el caso de otra mujer de 18 años, con LES, abortos recurrentes espontáneos y VDRL falso-positivo, en quien documentó cuadros de migraña sin aura. Landi y Cols. publican en Stroke de 1983 el caso de una mujer de 39 años, quien experimentaba episodios de escotomas centellantes, por tres días consecutivos, sin cefalea y que le duraban pocos minutos. Había tenido IAM (infarto agudo del miocardio), padecía hipertensión arterial sistémica, fumaba 10 cigarrillos diarios y portaba LES de 25 años de evolución. Desarrolló infarto occipital derecho. En este caso se planteó como migraña sin aura, consideración a nuestro parecer errónea. Asherson, citado por Levine [60], describe los datos clínicos y de laboratorio de 17 pacientes no lúpicos, con anticuerpos anticardiolípinas, no estableciendo la prevalencia de migraña en sus casos y sólo escribe, que esta fue común. Harris y Col. [36] encontró 11 enfermos con LES y que desarrollaron EVC que poseían AL circulantes, nuevamente aparece el LES. Dos casos sin LES al momento de su evaluación, con migraña y AL fueron reportados por Levine [62]. Es pertinente mencionar que en su primer paciente femenina de 46 años, se documentaron claramente hipertensión arterial sistémica, artralgias migratorias múltiples, trombocitopenia y anticuerpos antinucleares positivos. Se les perdió al seguimiento. Su segundo caso, un hombre de 41 años, que había experimentado artralgias intermitentes, artritis, que mejoraron con antiinflamatorios. Ambos pacientes mostraron evi

dencias clínicas de posible LES, el cual pudieron desarrollar posteriormente. Shuaib y Cols. [79] aportaron 6 casos más a la literatura al respecto, desafortunadamente 2 de sus casos portaban patología agregada: LES y epilepsias y en sus casos 2 y 5 no se especifica si se les realizó a sus pacientes o no Doppler carotídeo o si se descartó por otros medios otra fuente embolígena, no cardiogénica, tratando de descartar otras etiologías antes de achacarle a la migraña la producción de sus eventos vasculares cerebrales.

Esta breve revisión de la literatura publicada sobre la asociación postulada entre migraña y AL, nos muestra con más detalles la observación hecha en nuestra introducción, en que dicha literatura se constituye de reportes de casos anecdóticos, mezclados con otras patologías como LES fundamentalmente, pero también con HTAS, enfermedad carotídes, tabaquismo intenso, hasta epilepsia, que carecen de toda validez metodológica asociativa. Esto afortunadamente muy juiciosa y precavidamente lo han aceptado estos autores y se limitaron a sugerir una "posible asociación".

En nuestro trabajo se comparan dos grupos (control y migrañoso), iguales en número, similares en edad, sexo, sin enfermedad subyacente y con igual exposición al anticoagulante lúpico, hechos que nos permiten hacer inferencias válidas. Por ser el primer estudio en la literatura mundial de tipo prospectivo, al azar y ciego sobre este tema, no podemos comparar nuestros resultados con ninguna otra serie. Sin embargo

a como hicimos notar en la Figura 2., no encontramos ninguna diferencia significativa en cuanto a la prevalencia del AL en ambos grupos, siendo ésta de un 4 %, algo similar a la reportada por D. Triplett [88] de un 2 %, en su escrutinio en un grupo al azar de la población general. Por otra parte quedó clara la inexistente asociación entre AL y migraña, hecho de fundamental importancia porque termina con 12 años de injustificados reportes de asociación entre estas dos condiciones, que si por separado ya representaban altos riesgos para nuestros pacientes, asociados se vislumbraban con efectos sombríos. Afortunadamente este no fue el caso.

VIII. CONCLUSIONES

1. El anticoagulante lúpico ocurre con la misma frecuencia en la población general y en los pacientes con migraña.
2. No existe ninguna asociación estadísticamente significativa entre anticoagulante lúpico y migraña.
3. Son necesarios estudios multicéntricos no sólo para corroborar nuestras actuales conclusiones, sino también para establecer la asociación real entre AL y otros padecimientos con los que se le ha asociado, también en base a reportes anecdóticos.

B I B L I O G R A F I A

1. Ad Hoc Committee on Classification of Headache : Classification of Headache. JAMA 179: 717-718, 1962.
2. Alarcón-Segovia D., et al.. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. Medicine 68: 353-365, 1989.
3. Asherson RA., et al.. The "Primary Antiphospholipid syndrome": Mayor clinical and serologic features. Medicine 68: 367-374, 1989.
4. Babikan VL., Almozlino A, Kase CS., Wolf PA., Pochay VE., Wholgethen JR.. Recurrent cerebral infarction and antibodies to cardiolipin: A case report. Stroke 19: 1-2, 1988.
5. Bartleson JD.. Transient and persistent neurological manifestations of migraine. Currents concepts of cerebrovascular disease. Stroke 15: 383-386, 1984.
6. Bickerstaff ER.. Impairment of consciousness in migraine. Lancet 2: 1057-1059, 1961.
7. Bickerstaff ER.. Basilar artery migraine. Lancet 1: 15-17, 1961.
8. Bogousslavsky J., Regli F.. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. Arch Neurol 44: 479- 482, 1987.
9. Boey ml., Colaco CB., Gharavi AE., et al.. Thrombosis in SLE: striking association with the presence of circulating "lupus anticoagulant". Br Med J. 287: 1021-1023, 1983.

10. Bousser MG., Baron JC., Iba-Zizen MT., Comar DC., Castaigne P.. *Migranous cerebral infarction: A tomographic study of cerebral blood flow and oxigen extraction fraction with the oxygen-15 inhalation technique.* Stroke 11: 145-148, 1980.
11. Bousser MG., Baron JC., Chiras J.. *Ischemic strokes and migraine.* Neuroradiology 27: 583-587, 1985.
12. Brandt KD., Lessell S.. *Migrainous phenomenn in systemic lupus. Arthritis Rheum 21: 7-16, 1978.*
13. Briley DP., Coull BM., Goodnight SH.. *Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies.* Ann Neurol 25: 221-227, 1989.
14. Broderick JP., Swanson JW.. *Migraine-related strokes. Clinical profile and prognosis in 20 patients.* Arch Neurol 44: 868 - 871, 1987.
15. Burde RM.. *Migraine. Editorial comments.* J of Clin Neuro-Ophthal.: 6: 72-73, 1986.
16. Canoso RT., Sise HS.. *Chlorpromazine-induced lupus anticoagulant and associated immunologic abnormalities.* Am J Hemat 13: 121-129, 1982.
17. Carreras LO., Defreyen G., Machin SJ., et al.. *Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation.* Lancet 1: 244-246, 1981.

18. Carroll JD.. Complicated migraine. In: The management of Headache.
Edited by F. Clifford Rose, Raven Press, New York :
69-74, 1988.
19. Cohen RJ., Taylor JR.. Persistent neurologic sequelae of migraine:
A case report. Neurology 29: 1175-1177, 1979.
20. Collaborative Group for study of stroke in young women. Oral contra-
ceptives and stroke in young women. JAMA 231: 718- 722,
1975.
21. Connor RCR.. Complicated migraine. A study of permanent neurological
and visual defects caused by migraine. Lancet 2: 1072-
1075, 1962.
22. Dalerio DJ.. Is there a difference between classic and common mi-
graine ?. Arch Neurol 42: 275- 276, 1988.
23. Damasio H., Beck D.. Migraine, thrombocytopenia and serotonin meta-
bolism. Lancet 2: 240-241, 1978.
24. Delezé M., Oria CV., Alarcón-Segovia D.. Occurrence of both hemo-
lytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evan's syn-
drome) in systemic lupus erythematosus. Relationship
to antiphospholipid antibodies. J. Rheumatol 15:611-15,
1988.
25. Dorffman LJ., Marshall WH, Enzmann DR.. Cerebral infarction and mi-
graine: clinical and radiologic correlations. Neurolo-
gy 29: 317- 322, 1979.

26. Editorial . Anticardiolipin antibodies: A risk factor for venous and arterial thrombosis. *Lancet* 1: 912-913, 1985.
27. Edmeads J.. Monoocular migraine (Editorial). *Headache* 27: 115, 1987.
28. Espinoza LR., Hartmann RC.. Significance of lupus anticoagulant. *Am J Hematol* 22: 331-337, 1986.
29. Fitzsimons R., Wolfenden WH.. Migraine coma. *Brain* 108: 557-577, 1985.
30. Gharavi AE., Harris EN., Asherson RA., Huges GRV.. Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 46: 1-6, 1987.
31. Hachinski V.. Common and classical migraine. One or two entities ?. *Arch Neurol* 42: 277, 1985.
32. Hachinski V., Porchawka J., Steele JC.. Visual symptoms in the migraine syndrome. *Neurology* 23: 570-579, 1973.
33. Hachinski V.. The nature of migraine. (Editorial). *Arch Neurol*. 44: 327. 1987.
34. Hamsten A., Björkholm M., Norberg R., De Faire U., Holm G.. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1: 113-116, 1986.
35. Harris EN., Gharavi AE., Huges GRV.. Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11:591-602, 1985.

36. Harris EN., Gharavi AE., Asherson RA., Boey ML., Hughes GRV. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2: 47-51, 1984.
37. Harris EN., Gharavi AE., Boey ML., et al.. Anticardiolipin antibodies : detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* II: 1211- 1214, 1983.
38. Harris EN., Gharavi AE., Patel SP., et al.. Evaluation of the anticardiolipin antibody test. Report at the Second International Workshop on Phospholipid antibodies test Held 4 April 1986. *Clin Exp. Immunol* 68: 215-22, 1987.
39. Harris EN., Huges GRV.. Standarising the anticardiolipin antibody test. Letter. *Lancet* I: 277, 1987.
40. Hart RG., Miller VT., Coull BM., et al.. Cerebral infarction associated with lupus anticoagulants. Preliminary report. *Stroke* 15: 114-118, 1984.
41. Hart RG., Miller VT.. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 14: 110-114, 1983.
42. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8, Suppl. 7 : 27 , 1988.

43. Hodges JR.. Chorea and the lupus anticoagulant. *Neurol Neurosurg Psychiatr* 50: 368-369, 1987.
44. Hogan DG., Brunet PM., Ford., Lillicrap D.. Lupus anticoagulant antiphospholipid antibodies and migraine. *Can J Neurol. Sci.* 15: 420-425, 1988.
45. Hooker WD., Raskin NH..Neuropsychologic alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol* 43: 709-712, 1986.
46. Hughes GRV., Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 287: 1088-1089, 1983.
47. Hughes GRV., Harris EN., Garavi AE.. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 13: 486-489, 1986.
48. Jensen K.. , Tfelt-Hensen P., Lauritzen M., Olesen J.. Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand.* 73: 359-362, 1986.
49. Kaplan RD., Solomon GD., Diamond S., Freitag FG.. The role of MRI in the evaluation of a migraine population:Preliminary data. *Headache* 27: 315- 318, 1987.
50. Katz B.. Bilateral sequential migranous ischemic optic neuropathy . *Am J Ophthal* 99:482, 1985.
51. Katz B. Migranous central retinal occlusion. *J Clin Neuro-Ophthalmal.* 6: 69, 1986.
52. Katz B., Bamford CR.. Migrainous ischemic optic neuropathy. *Neurology* 35: 112, 1985.

53. Kelly RE., Gilman PB., Kovacs AG.. Cerebral ischemia in the presence of lupus anticoagulant Arch neurol 41: 521-523, 1984.
54. Koike T., Sevishi M., Funaki M., Tomioka H., Yoshida S.. Anti-phospholipid antibodies and biological false positive serologic test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 56: 193-199, 1984.
55. Kushner M., Simonian N.. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and cerebral ischemia. Stroke 20: 225-229, 1989.
56. Lagrèze H., Dettmers Ch., Hartman A.. Abnormalities of interictal cerebral perfusion in classic but not common migraine. Stroke 19: 11080- 1111, 1988.
57. Lauritzen M., Olesen T.S., Lassen NA., Paulson OB.. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. Ann Neurol 13: 633-641, 1983.
58. Lawton J.. Permanent infarction complicating migraine. Editorial. J Clin Neuro-ophthal 6: 74-75, 1986.
59. Lechner K.. Acquired inhibitors in auto-and isoimmune diseases. Throm Diath Haem. Suppl. 45: 227-241, 1971.
60. Levine SR., Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. Arch Neurol 44: 876- 883, 1987.

61. Levine SR. , Deegan MJ., Futrell N., Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies : 48 cases. *Neurology* 40: 1181- 1189, 1990.
62. Levine SR. , Joseph R., D'Andrea G., Welch KMA.. Migraine and the lupus anticoagulant. Case reports and review of the literature. *Cephalalgia* 7: 93-99, 1987.
63. Lindboe Ch F., Dahl T., Rostad B.. Fatal stroke in migraine: a case report: a case report with autopsy findings. *Cephalalgia* 9: 277-280, 1989.
64. Loizou S., McCrea JD., Rudge AC., Reynolds R., Boyle CC., Harris EN.. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 62: 738- 745, 1985.
65. Logan WR., Tegeler WD., Keniston ., Hart RG.. Migraine and stroke in young adults. *Neurology* 34 (Suppl 1): 206 , 1984.
66. Masuzawa T., Shinoda S., Nakahara N., Abe F., Sato F.. Cerebral angiographic changes on serial examination of a patient with migraine. *Neuroradiology* 24: 277- 281, 1983.
67. Monteiro P., Leite C., Bastos L., Castro L.. Migraine and cerebral infarction. Three case studies. *Headache* 25: 429-433, 1985.
68. Natero G., Allais G., De Lorenzo CD., Torre E., et al.. Menstrual migraine: New Biochemical and psychological aspect. *Headache* 28: 103- 107, 1988.

69. Newman NJ., Lessell S., Brand EM.. Bilateral central retinal artery occlusions, disk drusen and migraine. *Am J Ophthalmol.* 107: 236-240, 1989.
70. O'Hara M., O'Connor PS.. Migrainous optic neuropathy. *J Clin Neuro-Ophthalmol* 4:85-90, 1984.
71. Olesen J.. The ischemic hypotesis of migraine. *Arch Neurol* 44: 321-322, 1987.
72. Olesen J.. Vascular aspects of migraine pathophysiology. In: *The management of Headache.* By Clifford Rose. Raven Press, New York : 39-46, 1988.
73. Olesen J., Friberg L., Lassen N.. Isquemia may be the primary cause of the neurologic deficits in classic migraine. *Arch Neurol* 44: 156-161, 1987.
74. Pearce JMS.. Historical aspects of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 49: 1097-1103, 1986.
75. Pearce JMS.. Migraine: A Cerebral disorder. *Lancet* 2: 86-89, 1984.
76. Peatfield .. Can transient ischaemic attacks and classical migraine be distinguished ?. *Headache* 27: 240-243, 1987.
77. Rothrock JF., Migrainous stroke. *Arch Neurol* 45: 63-67, 1988.
78. Sacquena T., Andreoli A., Baldrati A., Lamferi C., et al.. Ischemic stroke in young adults: the relevance of migrainous infarction. *Cephalalgia* 9:255-258, 1989.
79. Shuaib A., Barklay L., Lee MA., Suchowersky O.. Migraine and Antiphospholipid antibodies. *Headache* 29: 42-45, 1989.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

80. Smith L.J., Permanent infarction complicating migraine. J. Clin Neuro-Ophthalmol 6: 105-106, 1986.
81. Smolarsky M.. A simple radioimmunoassay to determine binding of antibodies to lipid antigens. J Immunol Methods 38: 85-93.
82. Snyder BD., Ramirez-Lassepas M.. Cerebral infarction in young adults. Long term prognosis. Stroke 11: 149-153, 1980.
83. Soges L., Cacayorin E., Petro G., Ramachandran TS.. Migraine: Evaluation by RM. AJNR 9: 425-429, 1988.
84. Solomon S.. Complicated migraine. Headache 28:369, 1988.
85. Solomon S., Cappa K., Smith Ch.. Common migraine: criteria for diagnosis. Headache 28: 124-129, 1988.
86. Spaccavento L.J., Solomon GD.. Migraine as an etiology of stroke in young adults. Headache 24: 19-22. 1984.
87. Spierings ELH.. Recent advances in the understanding of migraine. Headache 28: 655-658, 1988.
88. Triplett DA. Clinical significance of antiphospholipid antibodies. Thrombosis and Hemostasis. Check Sample Vol 10, No.1, TH88-1(TH- 55), Chicago, American Society of Clinical Pathologist, 1988.
89. Tourbach A., Mas JL., Baron JC., Bousser MG.. Complicated migraine, migrainous infarction or what ?. Letter to the Editor. Headache 28: 689, 1988.
90. Welch MA.. Migraine. A biobehavioral disorder . Arch Neurol 44: 323-327, 1987.