



11233

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

25

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

FRECUENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL COFACTOR β 2 GLICOPROTEÍNA I EN PACIENTES JÓVENES CON INFARTO CEREBRAL CORRELACIÓN CON PRONÓSTICO Y RECURRENCIA.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:
DR. JOEL PADILLA RUBIO

Tutor de tesis

Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

Coautores:

Dr. Antonio Arauz Góngora

Dr. Luis Manuel Murillo Bonilla

México, D.F.

Febrero 2002

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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA TERESA CORONA VAZQUEZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR FERNANDO ZERMEÑO POHLS
DIRECTOR DE NEUROLOGIA

DR CARLOS GERARDO CANTU BRITO
TUTOR DE LA TESIS



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DEDICATORIA

A MI ESPOSA E HIJA
Yolanda y Joelle

Por su apoyo, comprensión , y amor

A MIS PADRES

Por brindarme el don más preciado
LA VIDA y sus consejos para la misma

A MIS HERMANOS
Maricruz, Noe y
Alba Griselda

Por el cariño y las muestras siempre
de ánimo.

**A MIS COMPAÑEROS
Y AMIGOS**
Maricarmen, Juan José,
Raúl y Sarug.

Por los momentos más increíbles
durante la residencia que aligeraron
la gran estancia.

A MIS PACIENTES

Que ante su desgracia, aprendí de
ellos y para ellos.

AGRADECIMIENTOS

DR FERNANDO ZERMEÑO POHLS

DR ENRIQUE OTERO SILICEO

DR CARLOS CANTU BRITO

DR ANTONIO ARAUZ GONGORA

DR LUIS MANUEL MURILLO BONILLA

INDICE

INTRODUCCION	1 - 3
ANTECEDENTES	4 - 11
PREGUNTA DE INVESTIGACION E HIPOTESIS	12
PACIENTES Y METODOS	13 - 21
RESULTADOS	22 - 26
DISCUSIÓN.....	27 - 29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31 - 39
APENDICE	40 - 51

INTRODUCCION

La enfermedad vascular cerebral arterial en pacientes jóvenes no es un acontecimiento raro en adultos jóvenes (15 a 45 años). Los pacientes de éste grupo constituyen una proporción estimada de 3% de los infartos cerebrales, sin embargo es común en nuestro medio debido a que nuestro Instituto es un centro de referencia Nacional.

En varias series se identificó que en los infartos cerebrales el 78% de los casos podría explicarse por 3 categorías de la enfermedad, más o menos del mismo tamaño: infarto aterosclerótico, embolia cardiogénica y vasculopatías no aterosclerosas. Las causas probables en 15% de los casos fueron trastornos hematológicos relacionados, como empleo de anticonceptivos orales, estado postparto y estados de hipercoagulación, La presencia de anticuerpos contra los fosfolípidos o anticardiolipinas parece explicar algunos de éstos casos, siendo la mayoría mujeres en la cuarta década de la vida.

El problema de los pacientes de otro pequeño grupo se relaciona con deficiencia de una de las proteínas que inhiben la coagulación normal, ya sea la proteína S o la proteína C, o con resistencia hereditaria a la proteína C activada, que se considera en la actualidad una de las formas más frecuentes de procoagulopatía constitucional y que tiene como resultado principal trombosis venosa; existen otras causas en las cuales pueden estar asociadas de colitis ulcerosa y en menor proporción, de enteritis regional. La sífilis meningovascular debe ser siempre una consideración diagnóstica en los pacientes en éste grupo de edad. La anemia de células falciformes es una causa rara, pero importante, de accidente vascular

cerebral en niños negros; la manifestación más frecuente es la hemiplejía aguda, éste padecimiento puede verse complicada también por hemorragia intracraneal (subdural, subaracnoidea e intracerebral). Ciertas enfermedades metabólicas hereditarias (homocistinuria y angioqueratosis de Fabry), y el trastorno mitocondrial llamado MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, y stroke like), puede originar accidentes vasculares cerebrales en niños y en adultos jóvenes.

En el registro de EVC de la clínica de enfermedad vascular cerebral de éste instituto se han estudiado más de 600 pacientes con infarto cerebral arterial (ICA) en sujetos menores de 45 años..

A pesar de que en los últimos años se han establecido nuevos factores etiológicos que explican la frecuencia de estos trastornos cerebrovasculares, no se logra determinar la etiología de éstos eventos en un porcentaje elevado de pacientes (20 a 30%).

Además de las afecciones cardíacas como el foramen oval permeable, cardiopatía reumática, endocarditis bacteriana, y verrucosa, embolia paradójica y válvulas protésicas; las valvulopatías (principalmente reumática), vasculopatías no aterosclerosas (disección "espontánea" de la arteria carótida,y vertebral, enfermedad de Moyamoya, lupus eritematoso, trastornos inducidos por fármacos, etc) así como las vasculopatías inflamatorias y en forma relativa las recientes alteraciones de inmunocoagulopatías, entidades que frecuentemente estaban relacionadas con los eventos cerebrovasculares en los pacientes jóvenes.

En los últimos años se ha establecido que el síndrome de anticuerpos contra fosfolípidos (SAF) se asocia al desarrollo de trombosis, principalmente a través del anticoagulante lúpico (aL) y de los anticuerpos anticardiolipinas (aACL). Recientemente, en pacientes con LES se ha demostrado un nuevo factor asociado al SAF, conocido como cofactor $\beta 2$ GP1 ($\beta 2$ -GP1), que parece ser de mayor relevancia que las aACL y aL en

el desarrollo de trombosis arteriales y venosas, cuando se asocia con anticuerpos contra éste cofactor (a β 2 GP1).

En el presente trabajo se plantea establecer la frecuencia en la determinación de los a β 2-GP1 de pacientes jóvenes con el desarrollo de eventos cerebrovasculares arteriales isquémicos así como el pronóstico y recurrencia de eventos tromboembólicos asociados a éste cofactor y su relación con los otros factores demográficos y de riesgo vascular.

ANTECEDENTES

La enfermedad vascular cerebral (EVC) de tipo isquémico tanto arterial como venoso en pacientes jóvenes menores de 45 años de edad es relativamente infrecuente (1), comparativamente con los mayores de ésta edad en donde se presenta de 100-300 casos /100,000 personas por año.

El espectro etiológico también es diferente en la EVC de los pacientes jóvenes donde el cardioembolismo y la disección arterial son las principales causas documentadas (1-4). Sin embargo aún con todas las estrategias diagnósticas más del 30% (23 – 50%) de los casos de EVC en joven la causa permanece desconocida (26); algunas de éstas discrepancias etiológicas entre series publicadas de infartos en pacientes jóvenes pueden presentar diferencias regionales, tales como la alta incidencia de infartos por drogas en los Estados Unidos (55) o por alcohol en Finlandia (1).

Entre las principales causas de la EVC en pacientes jóvenes se encuentran, lesiones cardíacas congénitas, la aterosclerosis prematura; vasculopatías no aterosclerosas (1,5,6) que se dividen en inflamatorias y no inflamatorias; cardioembolismo principalmente por enfermedad valvular, cardiomiopatía, aneurisma septal, foramen oval permeable (7,8); trastornos hematológicos (9), como la deficiencia de proteína C, S, antitrombina III, resistencia a la proteína C activada (10,11); SAF (12,13) asociado con aACL (14-17), aL (18-20), así como la presencia de a β 2-GPI recientemente descubierto como causa de inmunocoagulopatía (21-25).

Los aAF son un grupo de anticuerpos que han sido más fuertemente asociados con síndrome de trombosis, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente, trombocitopenia, prueba de Coombs positiva, anemia hemolítica y los anticuerpos antinucleares y anti-DNA negativos, vistos principalmente

en el SAF primario; aún con ello no todos los pacientes con aAF experimentan manifestaciones clínicas trombóticas.

Los aACL fueron reportados por primera vez en 1906, cuando Wasserman describió una prueba de fijación de complemento para detectar reaginas, en el suero de pacientes con sífilis (56). Durante las siguientes tres décadas, se utilizó una gran variedad de tejidos normales que por extracción con solventes orgánicos (alcohol) sirvieron como fuente de material antigénico para detectar reaginas en pruebas de fijación de complemento y floculación como el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory).

En 1941 Pangborn (57) demostró en extracciones con alcohol de músculo de corazón de buey, que el antígeno unido por la reagina es un fosfolípido ácido que posteriormente fue llamado cardioplipina.

Moore y Mohr (58) encontraron asociación significativa entre pacientes con VDRL falso positivo crónico y alta prevalencia de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto y artritis reumatoide. Por otra parte se demostró que éstos pacientes con resultados falsos positivos crónicos para la prueba de sífilis tenían una elevada frecuencia de otros autoanticuerpos, 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 ó micótico.

Un estudio prospectivo en un banco de sangre se encontró que cerca del 6.5% de los sujetos normales tenían aAF IgG por ELISA (59). Muchos de los niveles de aAF se normalizaron con el tiempo y no ocurrieron eventos trombóticos en sujetos quienes fueron IgG positivos para aAF durante un período de 12 meses.

Krnic-Barrie y colegas (42) describieron trombosis recurrentes después de un período largo de tiempo y asintomático en pacientes con aAF, sin embargo; así un período de 12 meses de seguimiento puede no ser suficiente para excluir la posibilidad de trombosis, los aAF están asociados con infecciones y ciertos medicamentos y usualmente son transitorios la determinación de éstos anticuerpos, generalmente contienen un rango restringido de inmunorreactividad de fosfolípidos y no están asociados con síntomas clínicos del síndrome (60) . Un reciente reporte describe al SAF asociado con infección por virus del citomegalovirus, esto ilustra que la infección induce la presencia de aAF y que puede ocasionalmente estar asociado con trombosis (61) .

Los síndromes neurológicos asociados con aAF son la isquemia vascular cerebral, la isquemia ocular, demencia, eventos de migraña-like atípicos, crisis convulsivas, corea, mielopatía transversa, síndrome de Guillain Barre, neuropatía periférica, pérdida de la audición sensorineural, amnesia global transitoria, trastornos psiquiátricos, hipotensión ortostática. Dentro de ellos la isquemia cerebral arterial trombótica asociada con aAF es la manifestación más común (62,63).

La β 2-GP1 también conocida como apolipoproteína H, es una glucoproteína plasmática con actividad anticoagulante in vitro, es una molécula catiónica capaz de unirse a estructuras cargadas negativamente, el principal sitio de unión de fosfolípido como una secuencia de aminoácidos cargadas altamente positivas, Lys- Asn-Lys- Glu- Lys- Lys, en el quinto dominio de la molécula (64).

El gen humano de la apolipoproteína H está localizada en el cromosoma 17 (65) y el mapeo para el segmento 17q23-24. Los tres alelos comunes, denominados APOH*1, APOH*2, y APOH*3 han sido identificadas en el locus estructural de la APOH. La APOH*2 es el alelo

paterno con un rango de frecuencia de 86% en caucásicos al 100% en población Americana nativa.

La frecuencia del alelo APOH*1 varía de 1% en negros africanos y tan alta como 13% en aborígenes australianos. El alelo APOH*3 está presente en cerca de 6% en caucásicos. Un cuarto alelo, APOH*4, es único para población negra con una frecuencia de 1-2% (66).

Esta glucoproteína ha sido sujeta de extensos estudios en los últimos años, esto debido al papel importante en la especificidad antigénica de los aAF. Aunque originalmente fue propuesto que los aAF son dirigidos contra los fosfolípidos, los recientes datos han cambiado éste concepto y sugieren que el blanco antigénico o antígenos son considerablemente más complejos e incluye a proteínas de unión a fosfolípidos.

Ha sido claro que la β 2-GP1 es el más común y mejor caracterizado blanco antigénico (27-30). Los aAF preferentemente se unen a la β 2-GP1 que han sido inmovilizados en las membranas de fosfolípidos aniónicos o ciertas superficies sintéticas (29-30).

La β 2-GP1 con una masa molecular de 50 kDa tiene un contenido de carbohidratos de 17%, fue primero purificada por Schultze y colaboradores; la concentración plasmática de β 2-GP1 es aproximadamente de 200 μ g/ml, la secuencia de aminoácidos de la β 2-GP1 en humanos, ratas, perros y bovinos se encuentra altamente conservada (67), del cual el 40% está asociado con lipoproteínas de varias clases (31).

La determinación de la secuencia completa de aminoácidos de la β 2-GP1, inicialmente dirigida de proteínas humana purificada (32), fue después extensamente caracterizada tanto los niveles de proteínas como los de nucleótidos de un número de especies de mamíferos (33-36), ésta proteína tiene 5 sitios potenciales de N-glicosilación, abundantes residuos de

prolina, y 11 uniones disulfuro internos. El quinto dominio de la β 2-GP1 parece ser crucial para la unión a fosfolípidos.

Aunque el papel fisiológico de la β 2-GP1 permanece incierto, es conocido que se une a las sustancias cargadas negativamente, tales como fosfolípidos (37), cardiolipinas, fosfatidil serina, fosfatidil inositol, heparina, lipoproteínas (31), sulfato de dextran y plaquetas activadas (38), además la β 2-GP1 inhibe la vía intrínseca de la coagulación (39) y de la agregación plaquetaria dependiente de la adenosin 5- difosfato (40).

El mecanismo por el cual los anticuerpos que interactúan con β 2-GP1 / cardiolipinas puede llevar a efectos protrombóticos es desconocida. Los aACL y a β 2-GP1 son miembros de un gran grupo de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos o complejos proteína-fosfolípido, llamados aAF. Muchos estudios de casos y controles han mostrado asociación entre los diferentes tipos de aAF y para infarto al miocardio (68-74). La asociación entre el infarto al miocardio y las ACL han demostrado en dos estudios prospectivos un incremento en el riesgo de infarto al miocardio en los pacientes con aACL presentes (75).

La β 2-GP1 posee un número de funciones inhibitorias en múltiples vías de la coagulación (38-39), ha sugerido que el efecto de los autoanticuerpos para la β 2-GP1 en la interacción con superficie de fosfolípidos podrían contribuir a la patogénesis del SAF.

Recientes investigaciones sugieren que la β 2-GP1 es esencial no solamente para la determinación óptima de aAF en ELISA sino también para la determinación de la actividad del aL, el cual es dependiente de la concentración de la β 2-GP1 en las pruebas plasmáticas.

La isquemia cerebral asociada con aAF es la manifestación más común de trombosis arterial (41,42). Diversos estudios han encontrado que los aAF están asociados con un incremento en el riesgo de presentar un

episodio (43-46), y/o recurrencia de isquemia cerebral (47), pero en algunos no se presentan tales complicaciones aún en presencia de éste riesgo (15,48,49).

Los eventos cerebrales isquémicos pueden ocurrir en cualquier territorio vascular (50), los estudios de imagen de resonancia magnética de encéfalo en pacientes con SAF primario o secundario revelan focos pequeños de alta señal en la sustancia blanca subcortical diseminadas en el encéfalo (76). Este tipo de patrón es visto en otras patologías, y por lo tanto no es específico.

La correlación entre lesiones por imagen de resonancia magnética en pacientes con aAF y síntomas clínicos en el sistema nervioso central ha sido reportado como alto por algunos investigadores (76-79) y por otros no (80,81).

En otro estudio realizado por Sailer y colegas (81) con SAF secundario, en las imágenes de resonancia magnética, el número y tamaño de las lesiones de sustancia blanca correlacionaron con la presencia de déficit neurológico pero no para la severidad de trastorno cognoscitivo. Grandes lesiones (8mm ó mayor) fueron asociados con altos títulos de IgG de aCL.

Tietjen también encontró asociación entre lesiones por resonancia magnética y niveles de aCL en pacientes jóvenes con eventos neurológicos focales transitorios asociados a migraña (77).

Hachulla y colegas (82) realizaron estudios de imagen por resonancia magnética en pacientes con SAF primario y secundario así como en controles sanos, encontrando más frecuentemente atrofia cerebral y lesiones de sustancia blanca en el grupo de SAF en comparación con los controles. El número y volumen de lesiones en la sustancia blanca fueron mayores en pacientes con SAF primario y secundario quienes también tuvieron síntomas neurológicos.

Angiográficamente se demuestra oclusión de una rama o tronco intracraneal o es normal en cerca de un tercio de los pacientes estudiados (51). La ecocardiografía bidimensional transtorácica es anormal en un tercio de los pacientes demostrando hallazgos de lesiones no específicos valvulares izquierdos predominando la afección mitral por endurecimiento valvular (52,53).

El tratamiento del SAF ha sido dirigido a prevenir eventos tromboembólicos con el uso de medicamentos antitrombóticos o modulando la respuesta inmune con inmunoterapia. En los casos de manifestaciones trombóticas, ambos abordajes han sido utilizados (83-85).

El tratamiento de manifestaciones neurológicas no trombóticas tales como crisis, corea, demencia no asociada con infartos cerebrales múltiples o mielitis transversa ha sido limitada a inmunoterapia en combinación con otros tratamiento sintomáticos.

Desafortunadamente, el mecanismo por el cual los anticuerpos contra los fosfolípidos llevan a trombosis es desconocido, y es probablemente heterogéneo. Una gran variedad de efectos protrombóticos en plaquetas, proteínas de coagulación, prostaglandinas, y células endoteliales han sido asociados con los anticuerpos contra los fosfolípidos (43,44,47).

Es probable que la terapia más apropiada o de elección para un pacientes depende de cual de éstos episodios tromboembólicos fue el causante.

Para anomalías en plaquetas o prostaglandinas, aspirina o ticlopidina podría ser de beneficio, así para trombomodulina, proteína C, proteína S o anomalías valvulares cardíacas, la anticoagulación podría ser necesaria.

Las terapias que ayudan a modular la respuesta inmune en prevenir tanto las manifestaciones neurológicas trombóticas y no trombóticas del SAF ha tenido diversos resultados (83-85).

Los eventos tromboembólicos recurrentes en pacientes con aAF pueden presentarse temprana o tardíamente ; dentro del primer año del evento o hasta 5 a 10 años después (41-42).

En la serie de Shah y cols de 52 pacientes con aAF, 29% presentaron episodios recurrentes de eventos trombóticos. Los títulos altos de aAF se han asociado con mayor recurrencia en pacientes con SAF primario y secundario (54), un mayor riesgo se ha asociado con aAF en presencia de cardiolípinas o inmunorreactividad de β 2-GP1, sin embargo no se conoce la frecuencia ni la recurrencia de los eventos tromboembólicos cerebrales en pacientes con a β 2-GP1.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ La presencia de anticuerpos contra el cofactor $\beta 2$ glicoproteína 1 en pacientes jóvenes con infarto cerebral arterial están asociados a peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia?

¿ Cual es la frecuencia de anticuerpos contra el cofactor $\beta 2$ glicoproteína 1 en sujetos jóvenes con infarto cerebral?

¿ Cual es la asociación entre anticuerpos contra el cofactor $\beta 2$ glicoproteína 1 y anticuerpos antifosfolípidos en sujetos jóvenes con infarto cerebral?

HIPÓTESIS

Los pacientes con infarto cerebral en joven con anticuerpos contra el cofactor $\beta 2$ glicoproteína 1 presentan peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia de eventos vasculares cerebrales isquémicos que los pacientes con infarto cerebral en joven sin anticuerpos contra el cofactor $\beta 2$ glicoproteína 1.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con EVC del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS" de Enero del 2000 a Junio del 2001 para determinar la frecuencia, factores de riesgo asociados, pronóstico y recurrencia de eventos vasculares cerebrales isquémicos en pacientes con infarto cerebral en joven (≤ 45 años) y la presencia o no de $\alpha\beta 2$ -GP1, así como de anticardiolipinas.

La cohorte se inició en Enero de 1995 identificando todos los casos nuevos EVC, en esta cohorte tenemos identificados 1,663 infartos cerebrales de los cuales 600 son en pacientes jóvenes, contando con determinación de $\alpha\beta 2$ -GP1 en 102 casos que son el grupo de estudio en este trabajo.

Se eliminaron 10 pacientes debido a que tenían la determinación de los $\alpha\beta 2$ -GP1 en etapa aguda (los cuales es bien sabido que disminuyen por consumo) y no tenían controles posteriores.

Ingresaron al estudio 92 pacientes con determinación de $\alpha\beta 2$ -GP1 después del 3er mes de ocurrido el evento y que contaran al menos con una determinación posterior y de anticardiolipinas.

El infarto cerebral en paciente joven se define como un déficit neurológico focal objetivo en sujetos menores de 46 años de edad y éste es corroborado por TC y/o IRM como lesión isquémica.

Este estudio se realizó con todos los pacientes con infarto cerebral en joven identificados en la cohorte entre Enero de 1995 a Junio del 2001, con determinación al menos en 2 ocasiones de $\alpha\beta 2$ -GP1 y de anticardiolipinas.

Al inicio se realizó un estudio descriptivo solo para conocer la frecuencia de los $\alpha\beta 2$ -GP1 en la población de estudio, y para conocer las

características de la población. Posteriormente se realizó el estudio de casos y controles.

El grupo control corresponde a todos los sujetos jóvenes con infarto cerebral y niveles normales de $a\beta 2$ -GP1, definiendo como niveles normales a la presencia de $a\beta 2$ -GP1 = 0 < de 0.11 UI. Los casos fueron definidos como todos los sujetos jóvenes con infarto cerebral y niveles elevados de $a\beta 2$ -GP1, definiendo como niveles elevados a la presencia de $a\beta 2$ -GP1 = 0 > 0.12 UI. Las anticardiolipinas se consideraron en parámetros normales cuando la IgG está reportada de 0 a 1.0 unidades y la IgM de 0 a 2.4 unidades y elevadas o anormales cuando se encontraron por arriba de éstos niveles.

Se buscó la asociación de los $a\beta 2$ -GP1 con anticuerpos antifosfolípidos en los casos y los controles.

Las variables a estudiar incluyeron variables nominales (sexo, factores de riesgo vascular, antecedentes heredo-familiares, antecedentes gineco-obstétricos, estudios de gabinete, mecanismo de producción del infarto, localización de la lesión, tipo de infarto, tratamiento, pronóstico y recurrencia), ordinales (Escala clínica de Rankin a los 6 meses de seguimiento), y numéricas (Niveles de laboratorio de rutina, niveles de factores protrombóticos, edad, número de infartos).

El actual proyecto de investigación se apega de manera estricta a los lineamientos de la declaración internacional de Helsinki, en su versión revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki II), así como de la ley de salud y las leyes de México, y de manera específica, al reglamento para investigación clínica y de ética publicado por la división de investigación clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Todos los pacientes fueron captados de la sala de urgencias o de consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS", se consideró tiempo 0 al momento del evento isquémico, posteriormente se les realizó evaluación de seguimiento a los 3 meses, a los 6 meses, y al año de ocurrido el evento inicial (tiempo 0).

En la primer visita médica (o Internamiento), se les realizó estudio de TC y posteriormente IRM para identificar y categorizar el tipo de infarto, número de infartos, y localización de los mismos, además se les realizó estudios de laboratorio de rutina (BH, QS; ES; tiempos de coagulación, PFH, EGO), exploración clínica completa, se llenó la hoja de captura de datos que incluye las variables a estudiar, y se les realizó valoración clinimétrica por medio de la escala de Rankin.

En las 2 visitas subsecuentes de seguimiento se realizó la determinación de los procoagulantes a estudiar (anticardiolipinas y a β 2-GP1), se analizó nuevamente la hoja de captura de datos con la finalidad de valorar recurrencia clínica neurológica que tuvo que ser corroborada por TC y/o IRM, también se determinó la evaluación en la escala de Rankin.

En la última visita de seguimiento, se valoró nuevamente la presencia de recurrencia y el pronóstico, esto último por medio de la escala de Rankin. La recurrencia se define como la presencia de un déficit neurológico focal objetivo, corroborándose la presencia de infarto cerebral por TC y/o IRM, y el pronóstico se define por la puntuación en la escala de Rankin a los 6 meses de ocurrido el evento inicial (tiempo 0).

ESCALA DE RANKIN

GRADO	DESCRIPCION
0	Asintomático
1	Sin discapacidad significativa: Es capaz de llevar a cabo las actividades cotidianas sin ayuda.
2	Discapacidad leve: No es capaz de llevar a cabo actividades previas pero es capaz de encargarse de su cuidado sin ayuda.
3	Discapacidad moderada : Requiere ayuda, pero es capaz de caminar sin asistencia.
4	Discapacidad moderada a severa : No es capaz de caminar sin asistencia, y no es capaz de atenderse sin ayuda.
5	Discapacidad severa : Postrado en cama, incontinente, requiriendo en forma constante de cuidados.
6	Muerte.

Para la determinación de los procoagulantes, los pacientes fueron enviados al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", en donde se analizaron las muestras en el departamento de Hematología de acuerdo a sus lineamientos. Los resultados fueron enviadas a nuestro instituto después de su procesamiento para ser evaluados en las hojas de captura de datos. Ver tabla 1 de variables demográficas.

Tabla 1 variables demográficas

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORIA	ESCALA
GRUPO DE ESTUDIO	1= Caso; 2= Control	1= Sujeto joven con infarto cerebral que muestra una titulación de anticuerpos contra el cofactor $\beta 2$ glicoproteína I mayor de $= \alpha < 0.12$ U.I. 1= Sujeto joven con infarto cerebral que muestra una titulación de anticuerpos contra el cofactor $\beta 2$ glicoproteína I $= \alpha > 0.11$	Cualitativa nominal dicotómica	1= Caso 2= Control
Seguimiento	Seguimiento en meses	Meses	Cuantitativa Discreta	Meses
Edad	Edad del paciente en años	Edad del paciente en años	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Género del paciente	Género del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Antecedente familiar de cardiopatía isquémica	No aplica	Antecedente de cardiopatía isquémico en la familia directa	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Antecedente familiar de EVC	No aplica	Antecedente de EVC isquémico en la familia directa	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
HAS	Presión arterial igual o mayor a 140/90, o presión arterial igual a 130/85 en caso de DM o evidencia de daño a órgano blanco (retina, corazón, riñón, cerebro, etc)	1. Antecedente dado por el paciente o familiar de HAS en caso de tomar tratamiento. 2. Antecedente dado por el paciente o familiar de HAS en caso de no tomar tratamiento, pero solo si se corrobora la TA elevada al momento de llenar la hoja de captura de datos. 3. E caso de que el paciente esté internado por EVC agudo, se puede aplicar 1, o si no tiene el antecedente de HAS, se deberán corroborar los criterios conceptuales en 2 tomas de TA en días diferentes.	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1= Sí
DM	1. Síntomas atribuibles a DM con una cifra de glucosa sérica igual o mayor a	1. Antecedente dado por el paciente o familiar de DM. 2. En caso de no conocerse diabético, y en caso de estar internado el paciente (Grupo	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1= Sí

	<p>200 mg/dl en cualquier momento del día</p> <p>2. Glucosa plasmática en ayuno igual o mayor a 126 mg/dl en 2 días.</p>	<p>de EVC), se aplicara la definición conceptual.</p>		
--	--	---	--	--

Tabaquismo	<p>Solo se tomará como positivo el antecedente de tabaquismo actual definido para EVC.</p> <p>1. Se considera tabaquismo actual al sujeto que fuma actualmente, o al sujeto que suspendió el tabaquismo dentro de los 2 años anteriores al ingreso del paciente al protocolo.</p>	<p>Sujeto con tabaquismo actual, o el cual fumaba previamente dentro de los 2 años anteriores al ingreso del paciente al protocolo de estudio.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>0= No 1= Sí</p>
Alcoholismo	<p>Para fines de vista vascular, se define alcoholismo al paciente que reúna los siguientes criterios:</p> <p>Hombre: ingesta diaria de 180 ml de alcohol o mayor. Mujer: Ingesta diaria de 90 ml de alcohol o mayor.</p>	<p>Se aplican los criterios conceptuales de alcoholismo en relación a enfermedad vascular, pero tomando en cuenta el tiempo de exposición.</p> <p>Actual: Paciente que presenta la ingesta descrita al momento de ingresar al protocolo de estudio. Previa (Positivo): Paciente que suspendió el alcoholismo dentro de los 3 meses previos al ingreso del paciente al protocolo de estudio.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>0= No 1= Sí</p>
Dislipidemia	<p>Desde el punto de vista vascular dislipidemia se define como:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Colesterol sérico igual o mayor a 240 mg/dl 2. Colesterol sérico igual o mayor a 200 mg/dl en caso de presentar niveles de HDL menores de 35 mg/dl 	<p>Se considera positivo en caso de que el paciente o familiar refieren este antecedente y se encuentren bajo tratamiento hipolipemiente, o en caso de reunir los criterios conceptuales de dislipidemia.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>0= No 1= Sí</p>
Cardiopatía isquémica previa	<p>Paciente con antecedente de infarto al miocardio previo, angina de pecho en cualquiera de sus variedades, o cirugía coronaria.</p>	<p>Mismo criterio</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>0= No 1= Sí</p>
Obesidad	<p>Incide de masa corporal mayor a 30 kg/m² con la siguiente fórmula: Kg/talla²</p>	<p>Mismo criterio</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>0= No 1= Sí</p>
Enfermedad	<p>No aplica</p>	<p>Antecedente de trombosis venosa o</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0= No</p>

Vascular Periférica		arterial periférica o pulmonar, no aplica enfermedad coronaria.	nominal dicotómica	1= Sí
Anovulatorios	Consumo de anovulatorios orales	Consumo de anovulatorios orales	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Abortos	Producto no viable antes de la semana 20 de gestación	Mismo criterio	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Migraña	Criterios de la clasificación internacional de las cefaleas. Cephalalgia 1988	Criterios de la clasificación internacional de las cefaleas que apliquen para migraña con aura.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Antecedente previo de EVC	EVC isquémico previo	Mismo	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Antecedente de síndrome antifosfolípidos	Sociedad americana de reumatología	Elevación de anticuerpos antifosfolípidos	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Colesterol	Mg/dl	Mg/dl	Cuantitativa Continua	Mg/dl
Hematocrito	%	%	Cuantitativa Continua	%
Localización infarto	Supratentorial o Infratentorial	Mismo	Cualitativa Nominal polifómica	0= No localizable 1= Supratentorial 2= Infratentorial
Circulación	Anterior o posterior	Mismo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= Anterior 2= Posterior
Número infarto	Numero de infartos observados por IRM y/o TC	Mismo	Cuantitativa Discreta	Número de infartos
Recurrencia	Presencia de nuevos eventos vasculares cerebrales isquémicos después de haberse iniciado tratamiento médico	Mismo	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Pronóstico	Escala de Rankin	Escala de Rankin dicotomizada en buen pronóstico (0 a 2) y mal pronóstico (3 a 6)	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Rankin	La escala se anexa al protocolo	La escala se anexa al protocolo	Cualitativa ordinal	Resultado de la escala 999= Escala no realizada

Los análisis estadísticos fueron realizados en el programa estadístico de computadora SPSS versión 10 para windows.

Se utilizó análisis descriptivo, medidas de tendencia central y de dispersión. Se obtuvo la frecuencia de los $\alpha\beta$ 2-GP1.

Se utilizó prueba de χ^2 y exacta de Fisher para las variables nominales, y para las variables ordinales las prueba de t de students y Mann-Whitney según su distribución paramétrica. Se obtuvo el riesgo de asociación, pronóstico y recurrencia en los pacientes con infarto cerebral en joven y la presencia o no de los $\alpha\beta$ 2-GP1 y anticardiolipinas mediante razones de momio y sus intervalos de confianza al 95%. Se considerará significativo una $p < 0.05$.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos los sujetos con infarto cerebral en joven ($=$ o $<$ a 45 años) identificados en la cohorte de EVC del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el tiempo comprendido por el estudio y que cuentan con al menos 2 determinaciones de $\alpha\beta$ 2-GP1, siendo la primera al menos 3 meses después de ocurrido el evento.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con infarto cerebral mayores de 45 años de edad.
2. Falta en la determinación de los $\alpha\beta$ 2-GP1.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes en los cuales no se pudiera obtener una información adecuada del expediente clínico.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 92 pacientes con EVC con edad = o < de 45 años; de éstos 33 (35.9%) pacientes fueron masculinos y 59 (64.1%) femeninos, con una edad media 31.6 ± 7.8 años. Ver apéndice figura 1.

En 34 (37%) pacientes se documentó positividad para los a β 2-GP1 y constituyó el grupo de estudio. Apéndice figura 2.

El seguimiento de los pacientes fue de 25.1 ± 2.8 meses. Los estudios realizados en el total de los pacientes fueron: Doppler de vasos de cuello en 60 (65.2%) pacientes, Doppler Transcraneal en 48 (52.1%), Ecocardiografía Transtorácica en 73 (79.3%), Ecocardiografía Transesofágica en 62 (67.4%), angiografía cerebral en 50 (54.3%), Imagen por Resonancia Magnética en 80 (87.0%) y Tomografía Computada en 92 (100%). Apéndice figura 3.

En el grupo de estudio, 22 (64.7%) pacientes fueron femeninos y 12 (35.3%) masculinos y en el grupo control, 37 (63.8%) fueron femeninos y 21 (36.2%) masculinos ($p= 1.0$), la edad media en los casos fue de 31.7 ± 7.5 años y en los controles de 31.6 ± 7.9 ($p= 0.95$). Apéndice figura 4.

En ambos grupos, al igual que en otras series de estudios no se encontró significancia estadística entre los factores de riesgo vascular habituales, es remarcable señalar que los factores de riesgo asociados como el tabaquismo se encontró en el 26.5% del grupo de estudio, mientras que en el 34.5% en los controles, y para la dislipidemia en el 20.6% y 19% respectivamente. Ver Tabla 1.

Resulta relevante que se tenía antecedente de eventos trombóticos (periférico o cerebral) en el 20% de los casos y 17% de los controles.

El síndrome antifosfolípidos se encontró en 10 (29.4%) casos, y 6 (10.3%) controles ($p=0.020$).

Dentro del grupo total se encontraron las siguientes determinaciones de anticuerpos contra el cofactor como de cardiolipinas:

- 1.- a β 2-GP1 (+) aCl (+): 6 (6.5%)
- 2.- a β 2-GP1 (+) aCl (-): 28 (39.5%)
- 3.- a β 2-GP1 (-) aCl (+): 12
- 4.- a β 2-GP1 (-) aCl (-): 47

De las 22 mujeres con positividad para a β 2-GP1 6 (27.3%) presentaron abortos, y del grupo control 8 (21.6%) pacientes. En éste rubro destaca que en el subgrupo con negatividad tanto para los anticuerpos contra el cofactor como de anticardiolipinas correspondió en 7 (50%) de 14 pérdidas fetales; 5 (35.7%) abortos en el subgrupo de a β 2-GP1 con negatividad para anticardiolipinas y un aborto (7.1%) en los subgrupos de positividad para los a β 2-GP1 y anticardiolipinas, así como para los positivos para anticardiolipinas y negativos para los a β 2-GP1.

La media de colesterol fue de 186.6 ± 10.6 para los casos, mientras que en los controles fue de 190.7 ± 6.9 ($p=0.738$), HLD 36.9 ± 2.4 , LDL 122.3 ± 11.7 , triglicéridos en 205.8 ± 36.3 para los casos y 183.0 ± 32.6 para los controles ($p=0.675$); la media del hematocrito fue de 42.4 ± 1.3 en los casos y 41.0 ± 1.0 para los controles ($p=0.402$).

Tabla 1. Factores de riesgo vascular en casos y controles.

Variable	Casos n= 34 (%)	Controles n= 58 (%)	OR (IC 95%)	Sig.
Ant Familiares				
EVC	7 (20.6)	10 (17.2)	1.24 (0.43 – 3.65)	0.690
Cardiopatía Isq	4 (11.8)	8 (13.8)	0.83 (0.23 – 3.00)	1.000
Ant. Patológicos				
HAS	0 (0)	3 (5.2)	0.62 (0.53 – 0.73)	0.293
DM	0 (0)	1 (1.7)	0.63 (0.53 – 0.73)	1.000
Tabaquismo	9 (26.5)	20 (34.5)	0.68 (0.27 – 1.74)	0.425
Cardiopatía isq	0 (0)	0 (0)		
Dislipidemia	7 (20.6)	11 (19.0)	1.11 (0.38 – 3.29)	0.850
Valvulopatía	1 (2.9)	0 (0)	0.36 (0.28 – 0.48)	0.370
Fibrilación aur	0 (0)	0 (0)		
Alcoholismo	4 (11.8)	6 (10.3)	1.16 (0.30 – 4.43)	1.000
Tromb Periféric	3 (8.8)	4 (6.9)	1.31 (0.27 – 6.22)	0.707
Obesidad	2 (5.9)	4 (6.9)	0.84 (0.15 – 4.87)	1.000
Migraña	3 (8.8)	8 (13.8)	0.61 (0.15 – 2.45)	0.741
EVC previo	4 (11.8)	5 (8.6)	1.41 (0.35 – 5.67)	0.721

De los 34 pacientes del grupo de estudio en 10 (29.4%) se documentó foramen oval permeable compatible con embolismo paradójico, en 2 (5.9%) casos se encontró por medio de angiografía cerebral la presencia de vasculopatía carotídea no aterosclerosa de tipo disección arterial; de igual manera 2 (5.9%) pacientes presentaron aneurisma interauricular.

De los 58 pacientes del grupo control, 16 (29.6%) tenían demostrado foramen oval permeable, en 11 (19%) disección carotídea y con 11 (19%) sujetos con aneurisma interauricular; en éste grupo 17 (29%) pacientes no se determinó la causa del infarto arterial, lo cual corresponde al 18.47% del total de los pacientes estudiados. Apéndice figura 5.

La localización supratentorial de los infartos se determinó en el grupo de estudio con 29 (85.3%) y en los controles en 42 (72.4%) pacientes

($p=0.20$); de igual forma los infartos infratentoriales en 5 (14.7%) casos y 16 (27.6%) pacientes controles. Apéndice figura 6.

El territorio vascular afectado se encontró en el territorio anterior en 25 (73.5%) pacientes del grupo de estudio, y en los controles en 39 (67.2%) pacientes ($p=0.52$); el involucro del territorio posterior en 9 (26.5%) casos y 19 (32.8%) controles. Apéndice figura 7.

Otro hallazgo interesante es que los infartos múltiples se encontraron en 9 (26.5%) pacientes del grupo con positividad para los $\alpha\beta 2$ -GP1, mientras que en el grupo control se identificaron en 11 (19%) pacientes. Apéndice figura 8.

Después del evento, los pacientes recibieron tratamiento con antiagregantes plaquetarios en 18 (52.9%) pacientes del grupo de estudio y en 38 (65.5%) controles, la anticoagulación en 16 (47.1%) casos y en 20 (34.5%) controles. Apéndice figura 9.

Al analizar el grupo de pacientes la diferencia significativa entre pacientes fue la recurrencia de eventos cerebrovasculares, se presentaron 5 (14.7%) recurrencias en los pacientes del grupo de estudio, mientras que 1 (1.8%) recurrencia en el grupo control ($p= 0.026$) [OR 9.66 (IC 95% 1.08 – 86.56)]. Apéndice figura 10.

Llama la atención que la mayor recurrencia correspondió a aquellos pacientes con positividad sólo a los $\alpha\beta 2$ -GP1 con 4 (66.6%), con una sola recurrencia (16.6%) en el grupo con positividad para los $\alpha\beta 2$ -GP1 y con anticardiolipinas positivas, así como una recurrencia (16.6%) en el grupo con negatividad para los $\alpha\beta 2$ -GP1 y anticardiolipinas.

Hubo tendencia a una mayor edad en los pacientes con recurrencia para el grupo de estudio de 37 ± 2.2 y para el grupo control de 30.8 ± 1.4 ($p=0.09$)

En los pacientes del grupo de casos que tenían antecedente de síndrome antifosfolípidos se presentaron en 3 (60%) de las 5 recurrencias ($p= 0.14$).

Las 5 recurrencias en el grupo de casos fueron lesiones supratentoriales y superficiales ($p= 0.55$), y todas fueron de circulación anterior ($p= 0.29$).

En 3 (60%) de las 5 recurrencias del grupo de casos fueron tratados con aspirina ($p= 1.000$) y en 2 (40%) con anticoagulantes. Del grupo de casos, 12 (35.3%) pacientes presentaron valores débilmente positivos (0.12 a 0.20 unidades) y 22 (64.7%) altamente positivos (> 0.20 unidades).

En cuanto a la evolución funcional final se presentó mal pronóstico a los 6 meses (Rankin > 2) en 6 (17.6%) pacientes del grupo de casos y en 13 (22.4%) pacientes del grupo control ($p=0.59$). Apéndice figura 11.

El pronóstico en los pacientes del grupo de casos fue bueno en 28 (82.4%) pacientes y en 45 (77.6) de los controles ($p=0.59$); mientras que el mal pronóstico en discapacidad se mostró en 6 (17.6%) casos y en 13 (22.4%) de los controles.

DISCUSION

Los hallazgos encontrados en éste estudio sugieren en forma importante que los $\alpha\beta 2$ -GP1 se asocian al desarrollo de infarto cerebral en los pacientes jóvenes.

Estudios prospectivos realizados en relación con anticuerpos antifosfolípidos e infarto cerebral fueron negativos (15), o no fue reportado como asociación independiente (86).

La asociación entre anticardiolipinas y trombosis ha sido biológicamente posible y reproducible experimentalmente en modelos animales. Tanto la inmunización pasiva como activa de ratones normales de laboratorio con anticardiolipinas o con $\beta 2$ -GP1 resulta en la inducción de un síndrome antifosfolípido experimental, incluyendo trombocitopenia, infartos placentarios y pérdidas fetales recurrentes, infarto al miocardio y diversos trastornos neurológicos (87,88)

Recientemente se documentó que la $\beta 2$ -GP1 dependiente de anticardiolipinas del tipo IgG fue asociada en forma significativa a un mayor riesgo tanto para infarto al miocardio como para infarto cerebral (89). Sin embargo en ningún estudio se ha reportado la frecuencia de los $\alpha\beta 2$ -GP1 en pacientes jóvenes con infarto cerebral ni de la recurrencia asociada a éstos anticuerpos de eventos isquémicos cerebrovasculares, ni en el pronóstico funcional.

En nuestro reporte encontramos una frecuencia alta de los $\alpha\beta 2$ -GP1 en éste grupo de pacientes (37%) , de la misma manera se encontró a 16 pacientes con síndrome antifosfolípido por la positividad con anticardiolipinas y una recurrencia de eventos cerebrovasculares isquémicos de 6.5%, llamando la atención que la mayor parte de las

recurrencias se presentaron en el grupo con positividad de los $\alpha\beta$ -GP1, no dependiente de anticardiolipinas.

Los mecanismos por los cuales se presentaron los infartos cerebrales fueron más relacionados con efecto trombofílico debido al daño endotelial conocido de los pacientes con síndrome antifosfolípido y experimentalmente visto en animales de laboratorio los cuales desarrollan grandes coagulos por el daño endotelial secundario (90), y también documentada en estudios previos de la asociación de éstos anticuerpos con el embolismo paradójico y el foramen oval permeable, de la misma manera el potencial daño encontrado en la vasculopatía no aterosclerosa de tipo disección arterial relacionada en dos de nuestros pacientes con la positividad de los $\alpha\beta$ -GP1.

Se observó un mayor número de disecciones arteriales carotídeas en los controles que en el grupo de estudio, lo que hablaría probablemente que en el grupo de estudio éstos anticuerpos estén más relacionados con trombofilia que con afección de la pared vascular.

La mayor afección en territorio vascular correspondió al carotídeo en 71 (77.17%) de los 92 pacientes del grupo total y en el subanálisis de éste rubro una mayor tendencia hacia la afección de territorio anterior para los pacientes del grupo de estudio que para los controles, lo que determina su principal alteración sobre los vasos de mediano y gran calibre.

Contrario a los demás estudios realizados donde la principal alteración encontrada en los pacientes con infarto cerebral esta asociado con la presencia de $\alpha\beta$ -GP1 dependiente de anticardiolipina de tipo IgG; en nuestro estudio encontramos la mayor cantidad de nuestros pacientes no relacionada o no dependiente de la IgG en 28 de éstos y tan solo en 6 con evidencia de la dependencia a ésta anticardiolipina.

De la misma manera en ningún estudio hasta ahora realizado se ha comentado sobre la recurrencia de eventos tromboticos cerebrales o periféricos ni del pronóstico en relación con la presencia de a β 2-GP1y anticardiolipinas; donde en nuestro estudio fue evidente que la gran mayoría de las recurrencias (66.6%) estuvieron en relación con la positividad a los a β 2-GP1 en forma aislada y solamente una recurrencia con los a β 2-GP1 dependiente de anticardiolipinas y otra recurrencia sin evidencia de ninguno éstos anticuerpos.

A pesar del tratamiento instalado en los pacientes con evidencia de factores trombofílicos (los a β 2-GP1 y anticardiolipinas) hubo en forma discreta una mayor recurrencia sin ser significativa en los pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios que en los que recibieron anticoagulantes.

Aun cuando consideramos a los a β 2-GP1 como un nuevo factor de riesgo vascular de tipo trombofílico en el 18.47% no se logró documentar la causa específica del infarto cerebral, por lo que se deberá continuar con la búsqueda de nuevos factores asociados con la enfermedad vascular cerebral en jóvenes.

CONCLUSIONES

En el presente estudio hemos observado el comportamiento de los $\alpha\beta$ - GP1 y de las anticardiolipinas en los pacientes jóvenes con infarto cerebral; con ello los resultados obtenidos muestran su alta frecuencia (37%) en éste tipo de factor trombofílico, incluso en la literatura en un estudio prospectivo sólo demostró su asociación en forma importante o su dependencia a las anticardiolipinas lo cual lo hacía de mayor riesgo para eventos trombóticos, lo que en éste trabajo no se documentó ya que en su mayor parte de los casos representó solo el 6.5% de los casos.

Sin duda alguna se logró el objetivo del estudio en demostrar que los $\alpha\beta$ - GP1 están asociados a una mayor recurrencia que en el grupo control y que no significó un mal pronóstico funcional en los pacientes de manera comparativa.

Aún cuando es un nuevo marcador de considerar en la búsqueda de los pacientes jóvenes con infarto cerebral y que hasta la actualidad sólo existe éste trabajo que evidencia la recurrencia de los eventos tromboembólicos cerebrales, se deberá continuar con la investigación del mismo, o bien continuar el seguimiento en éstos pacientes para validar su utilidad en un grupo mayor de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992;10:113-124.
- 2.- Adams Jr HP, Kappelle LJ, Biller J, et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of Stroke in Young adults. *Arch Neurol* 1995;52:491-495.
- 3.- Rohr J, Kittner S, Feeser B, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996;53:603-607.
- 4.- Kittner SJ, Stern BJ, Wosniak M, et al. Cerebral infarction in young adults. The Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50:890-894.
- 5.- Bartels E, Flugel KA. Evaluation of extracranial vertebral artery dissection with duplex color-flow imaging. *Stroke* 1996;27:290-295.
- 6.- Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50:1688-1693.
- 7.- Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic stroke: results from three current stroke data banks. *Neuroepidemiol* 1994;318:318-323.
- 8.- Lethen H, Flachskamp FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997;80:1066-1069.
- 9.- Ferro D, Quintarelli C, Rasura M, Antonini G, et al. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993;24:368-370.
- 10.- Andreas Hillarp, Bengt Zoller, Bjorn Dahlback. Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. *Am J Med.* 1996;101:534-40.

- 11.- Zoller B, Berndtötter A, García de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk in hereditary deficiency of protein S. *Blood*, 1995;85:3518-3523.
- 12.- Alarcón Segovia D, Pérez-Vazquez ME, Villa AR, et al: Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.
- 13.- Alarcón Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989;68:353-65
- 14.- Hughes GRV, Harris EN, Ghavari AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.
- 15.- Ginsbug KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992;117:997-1002.
- 16.- Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;77:221-222.
- 17.- Koike T. Anticardiolipin antibodies and β 2-glycoprotein I. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;72:187-192.
- 18.- Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RFA. Lupus anticoagulant IgG are not direct to phospholipids only but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Hemost* 1991;66:629-32.
- 19.- Rouey RAS, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB. Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon β 2 glycoprotein I. *J Clin Invest.* 1992;90:1100-1104.
- 20.- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.

- 21.-Luis Gómez-Pacheco, Antonio R. Villa et al. Serum Anti β 2- glycoprotein I and anticardiolipin antibodies during thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Am J Med* 1999; 106:417-423.
- 22.- Viard JP, Amoura Z, Bach JP. Association of anti- β 2lycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93:181-186.
- 23.-Cabral AR, cabiedes J, Alarcón Segovia D. Antibodies to phospholip-free β 2 glycoprotein I in the serum of patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1995;22:1894-98.
- 24.- Alarcón Segovia D, Cabral AR. Antiphospholipid/cofactor syndromes. *J Rheumatol.* 1996;23:1319-1322.
- 25.- Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcón Segovia D. The antiphospholipid/cofactor syndromes. A primary variant with antibodies to β 2- glycoprotein I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 1996;101:472-81.
- 26.- Michael T.Y. Chan, Zurab G, et al. Diagnostic strategies in young patients with ischemic stroke in Canada. *Can J Neurol Sci* 2000;27:120-124.
- 27.- Galli M. et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-47.
- 28.- Arvieux J, Roussel B, Jacob MC, et al. Measurement of anti-phospholipid antibodies by ELISA using beta 2-glycoprotein I as an antigen. *J Immunol Methods* 1991;143:223-29.
- 29.-Matsuura E, et al. Anticardiolipin antibodies recognise β 2-glyco-protein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J Exp Med* 1994;179:457-62.
- 30.-Roubey RAS, Eisenberg RA, et al. "Anticardiolipin" autoantibodies recognize β 2-glycoprotein I in the absence of phospholipid: importance of Ag density and bivalent binding. *J Immunol* 1995;154:954-60

- 31.- Polz E, Kostner GM. The binding of beta 2- glycoprotein I to human serum lipoproteins: distribution among density fractions. *FEBS Lett* 1979;102:183-86.
- 32.- Lozier J, Takahashi N, Putman FW. Complete amino acid sequence of human plasma beta 2- glycoprotein I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3640-44.
- 33.- Mehdi H, et al. Nucleotide sequence and expression of the human gene encoding apolipoprotein H (beta 2-glycoprotein I). *Gene* 1991;108:293-98.
- 34.- Steinkasserer A, et al. Complete nucleotide and deduced amino acid sequence of human β 2-glycoprotein I. *Biochem J* 1991;277:387-91.
- 35.- Aoyama Y, Chan YL, et al. The primary structure of rat β 2-glycoprotein I. *Nucleic Acids Res* 1989;17:6401.
- 36.-Gao B, et al. Sequence of a cDNA encoding bovine apolipoprotein H. *Gene* 1993;191:1288-93.
- 37.- Wurm H. Beta 2-glycoprotein I interactions with phospholipid vesicles. *Int J Biochem* 1984;16:511-15.
- 38.- Nimpf J, et al. Prothrombinase activity of human platelets is inhibited by β 2- glycoprotein I. *Biophys Acta* 1986;884:142-49.
- 39.- Schousboe I. Beta 2-glycoprotein I: a plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood* 1985;66:1086-91.
- 40.-Nimpf J, Wurm H, et al. Beta 2-glycoprotein I inhibits the release reaction of human platelets during ADP- induced aggregation. *Atherosclerosis* 1987;63:109-114.
- 41.- Shah NM, Khamashta MA, et al. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies : a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998;7: 3-6.
- 42.-Krnicek-Barrie S et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med*1997;157:2101-2108.

- 43.- Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993;43:2069-73.
- 44.- Camerlingo M et al. Anticardiolipin antibodies in acute non-hemorrhagic stroke seen within six hours after onset. *Acta Neurol Scand* 1995;92:60-71.
- 45.- Brey RL, Hart RG, et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-96.
- 46.- Levine SR, Deegan MJ, et al. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies:48 cases. *Neurology* 1990;40:1190-96.
- 47.- Levine SR et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995;38:119-124.
- 48.-Montalban J et al. Value of immunologic testing in stroke patients: a prospective multicenter study: *Stroke* 1994;25:2412-15.
- 49.- The Antiphospholipid Antibody in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. *Neurology* 1997;48:91-94.
- 50.- Coull BM, Levine SR, et al. The role of antiphospholipid antibodies and stroke. *Neurol Clin* 1992;10:125-143.
- 51.- The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990;21:1268-73.
- 52.- Ford SE, Lillcrap DM, et al. Thrombotic endocarditis and lupus anticoagulant, a pathogenetic possibility for idiopathic rheumatic type valvular heart disease. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:350-53.
- 53.- Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, et al. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:27-35.

- 54.- Escalante A, Brey RL, et al. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus aruthematous. *Am J Med* 1995;98:559-67.
- 55.- Sloan MA, Kittner SJ, Feese BR, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke en tha Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50:1688-1693.
- 56.- Catterall R.D. Biological false positive reactions and systemic disease. In *Wlaker G (ed) Ninth Advanced Med. London Pitman Medical* 1973;97-111.
- 57.- Pangbord M.C. A new serologically active phospholipid from beff heart. *Proc Soc Exp Biol Med (N.Y.)* 1991; 48:484-486.
- 58.- Moore J.E. Mohr C.F. Biollogically false positive serologic test for syphilis: type, incidence and cause. *J Am Med Assn*, 1952;150:467-473.
- 59.- Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Throm Haemost* 1994;72:209-213.
- 60.- Drouvalakis KA, Buchanan TTC. Phospholipid specificity of autoimmune and drug induced lupus anticoagulants; association of phosphatidylethanolamine reactivity with thrombosis in autoimmune disease. *J Rheumatol* 1998;25:290-295.
- 61.-Labarca JA, et al. Antiphospholipid syndrome associated with cytomegalovirus infection: case report and review. *Clin Infec Dis* 1997; 24:197-200.
- 62.- Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3-6.
- 63.- Krnic-Barrie s, et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2101-2108.

- 64.- Hunt Je, Krilis SA. The fifth domain of β 2- glycoprotein I contains a phospholipid binding site (Cys²⁸¹ Cys²⁸⁸) and a region recognized by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994;152:653-659.
- 65.- Steinkasserer A. et al. Assignment of apolipoprotein H (APOH: β 2- glycoprotein I) to human chromosome 17q23 qter; determination of the major expression site. *Cytogenet Cell Genet* 1992;60:31-33.
- 66.- Kamboh MI, Ferrell RE, et al. Genetic studies of human apolipoproteins. Structural heterogeneity of apolipoprotein H (β 2- glycoprotein I). *Am J Hum Genet* 1988; 452-457.
- 67.- Aoyama Y, Chan TL, Wool IG. The Primary structure of rat β 2- glycoprotein I. *Nucleic Acid Res* 1989; 17:6401.
- 68.- Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia in young people. *Neurology*. 1990;40:1190-1196.
- 69.- Angelini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994;94 (pt 1): 500-503.
- 70.- Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke: the Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) group. *Neurology* 1993;43:2069-2073.
- 71.- Hess DC, Krauss J, Adams RJ, et al. Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology* 1991;41:525-528.
- 72.- Kushner MJ. Prospective study of anticardiolipin antibodies in stroke. *Stroke* 1990;21:295-298.
- 73.- Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992;23:189-193.

- 74.- Nagaraja D, Christopher R, Manjari T. Anticardiolipin antibodies in ischemic stroke in the young: Indian experience. *J Neurol Sci* 1997;150:137-142.
- 75.- Vaarala O, Manttari M, Manninem V, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle- aged men. *Circulation* 1995;91:23-27.
- 76.- Molad Y. Et al. Lupus anticoagulant: correlation with magnetic resonance imaging of brain lesions. *J Rheumatol* 1992;19:556-561.
- 77.- Tietjen GE, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events. *Neurology* 1998;50:1433-1440.
- 78.- Provenzale JM et al. Antiphospholipid antibodies in patients without systemic lupus erythematosus: neuroradiologic findings. *Radiology* 1994;199:531-537.
- 79- Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GRV. Association an antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;99:397-401.
- 80.- Schmidt r. Et al. Anticardiolipin antibodies in normal subjects. Neuropsychological correlates and MRI findings. *Stroke* 1995;26:749-754.
- 81.- Sailer M. et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging for cerebral involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 1997;244:186-193.
- 82.- Hachulla E. Et al. Cerebral magnetic imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;7:124-131.
- 83.- Specker Ch, et al. Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1997;6:638-644.
- 84.- Descheins M-A, et al. Coagulations studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke* 1996;27:1724-1730.

- 85.- Brey RL, Levine SR. Treatment of neurologic complications of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;5:473-476.
- 86.- Ahmed E, Stegmayr B, et al. Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke: an incident case-referent study nested within the MONICA and Vasterbotten cohort project. *Stroke* 2000;31:1289-1293.
- 87.- Brey RL, Cote S, et al. Model for the neuromuscular complications of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995;4:209-212.
- 88.- Ziporen L, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: from patient's bedside to experimental animal models and back to the patient's bedside. *Hematol Cell Ther.* 1998;40:175-182.
- 89.- Robin L. Brey, Robert D. Abbott, J. David Curb, et al. β 2-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Stroke* 2001;32:1701-1706.
- 90.- Pierangeli SS, Harris EN. Antiphospholipid antibodies in an in vivo thrombosis model in mice. *Lupus* 1994;3:247-251.

A

P

E

N

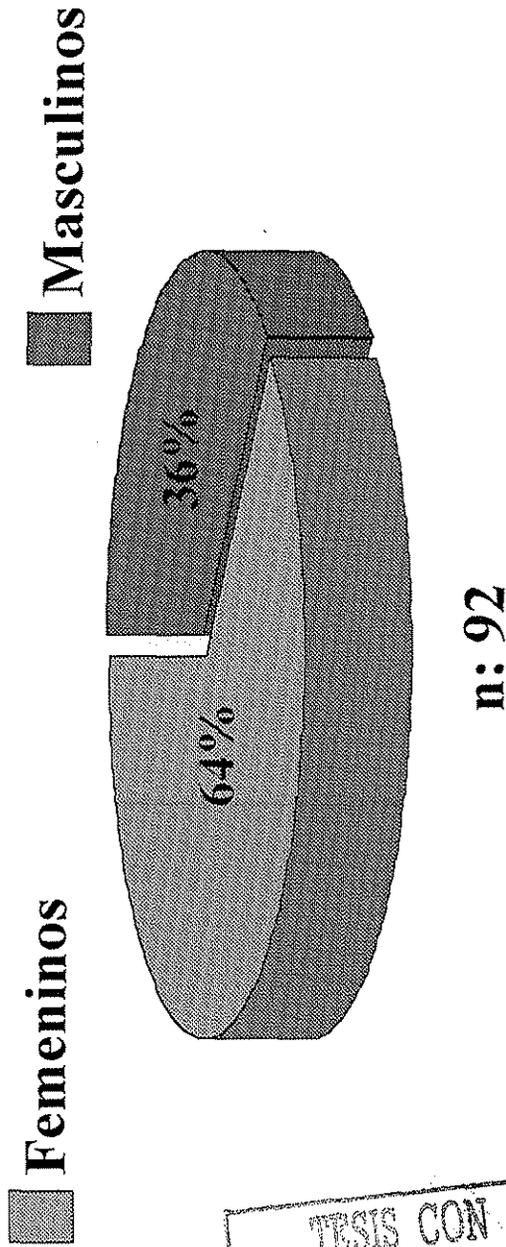
D

I

C

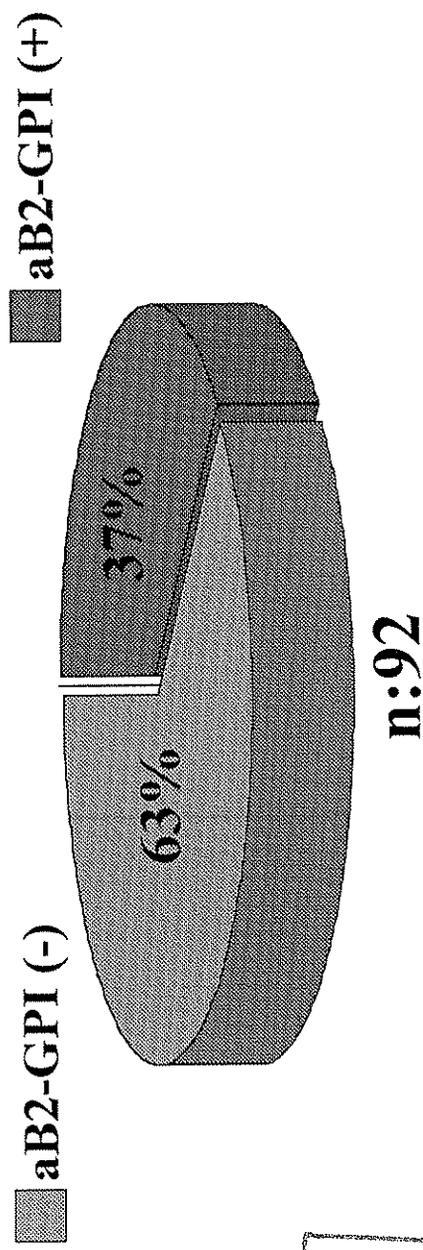
E

Figura 1.- Distribución por sexo (%)



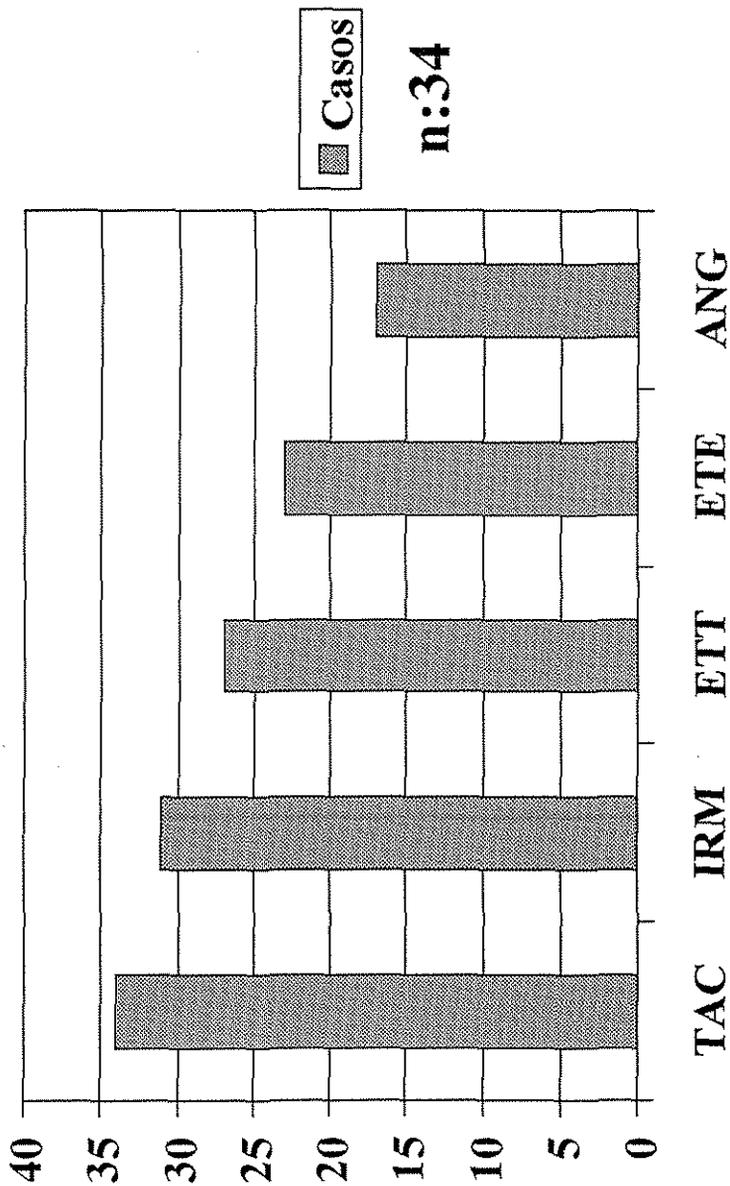
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 2.- Determinación de $\alpha\beta 2$ -GPI (%)



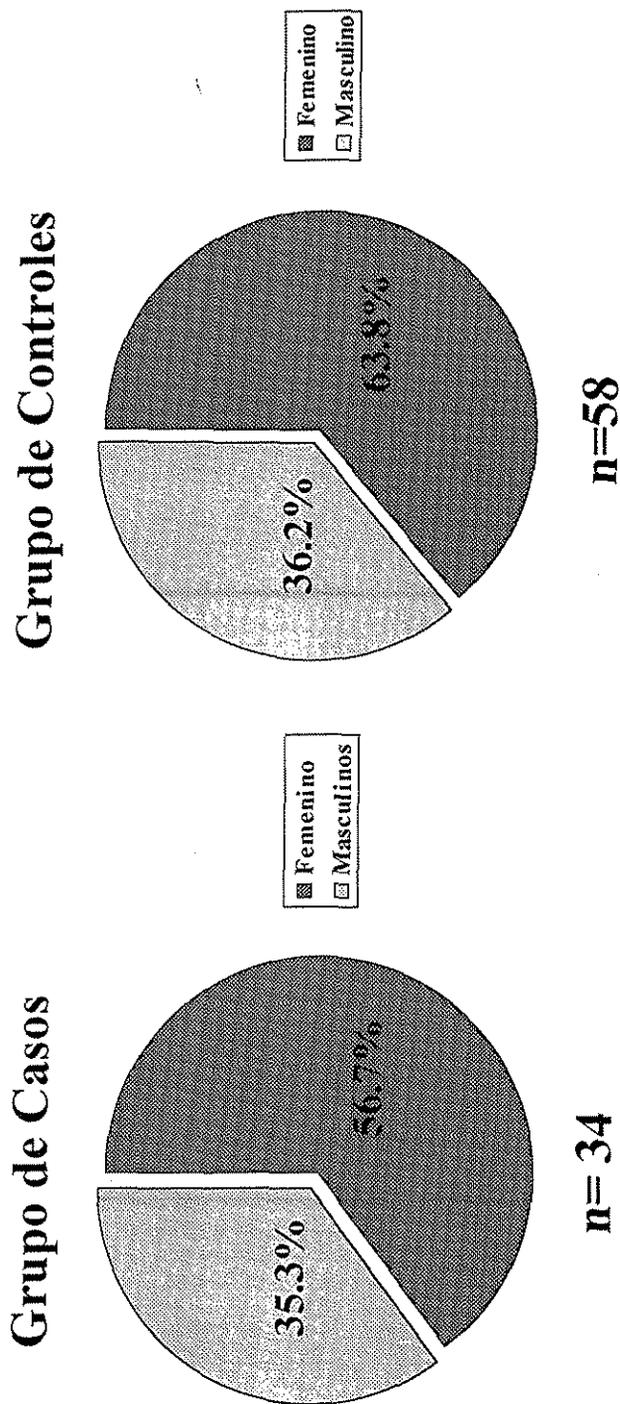
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.- Estudios de Imagen en grupo de Casos



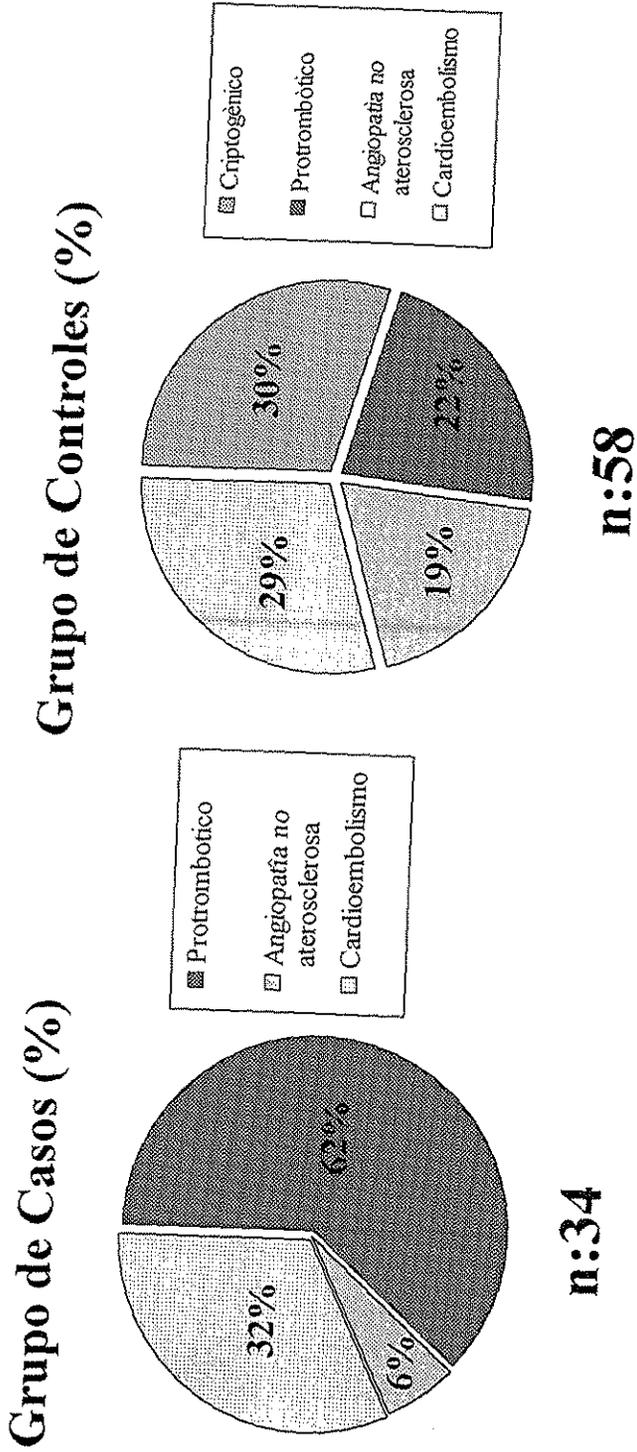
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.- Distribución por casos y controles (%)



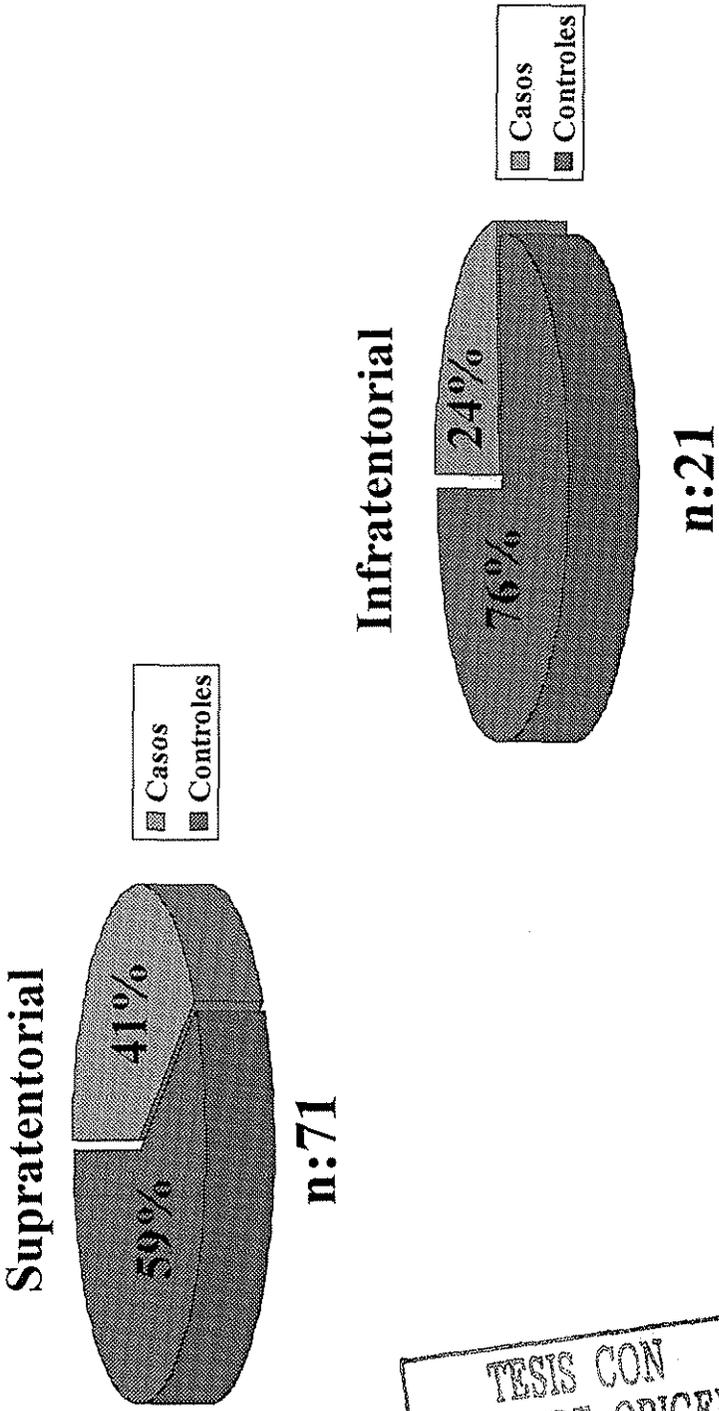
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5.- Etiología en casos y controles (%)



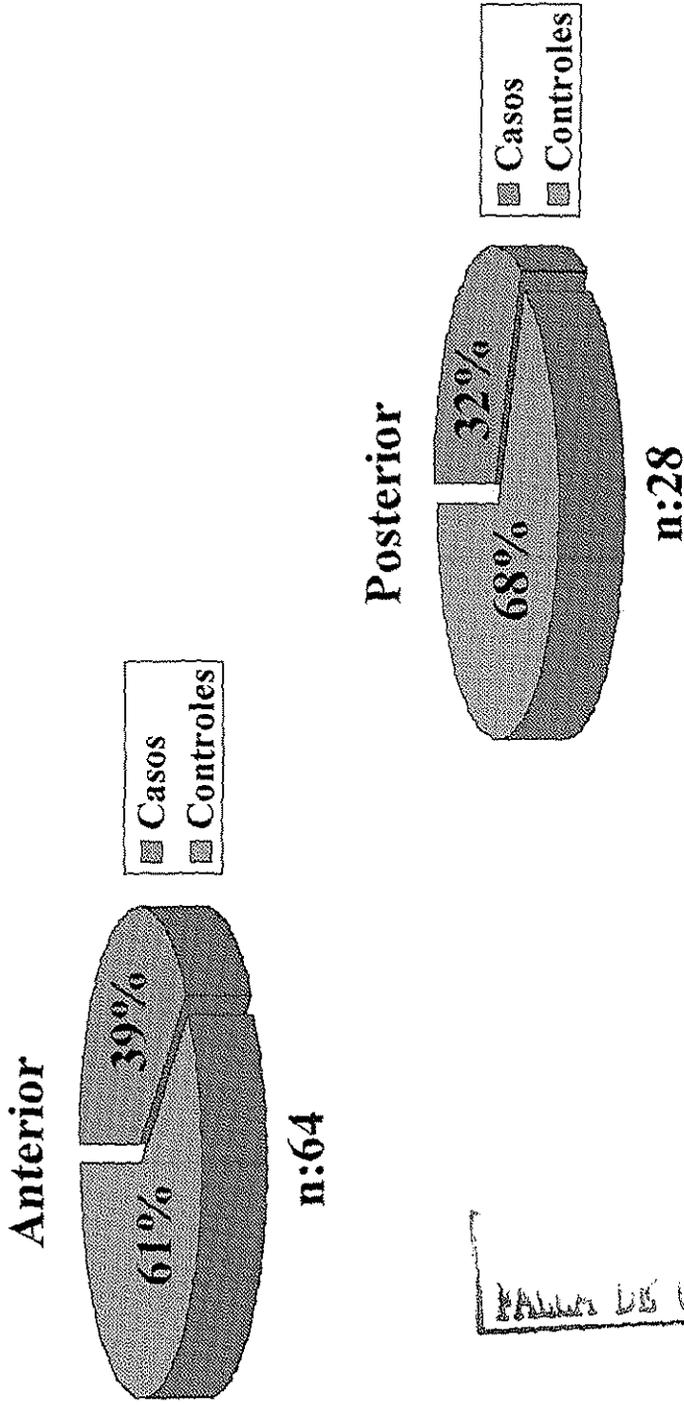
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 6.- Localización de Infartos (%)



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

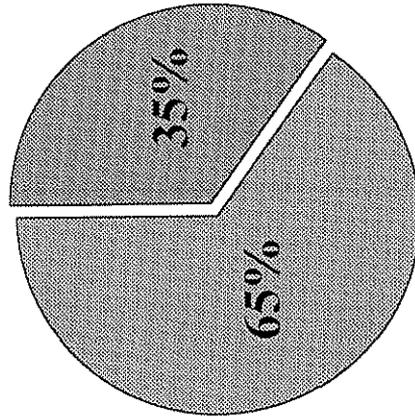
Figura 7.- Territorio Vascular Afectado (%)



PAUSA DE ORIGEN

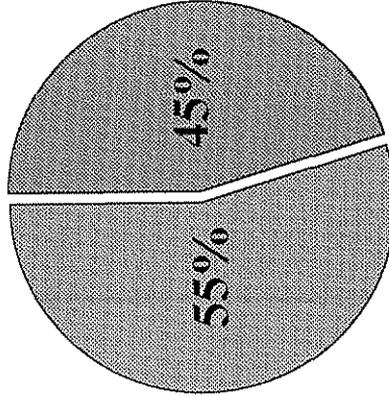
Figura 8.- Número de Infartos (%)

Único



n= 72

Múltiples

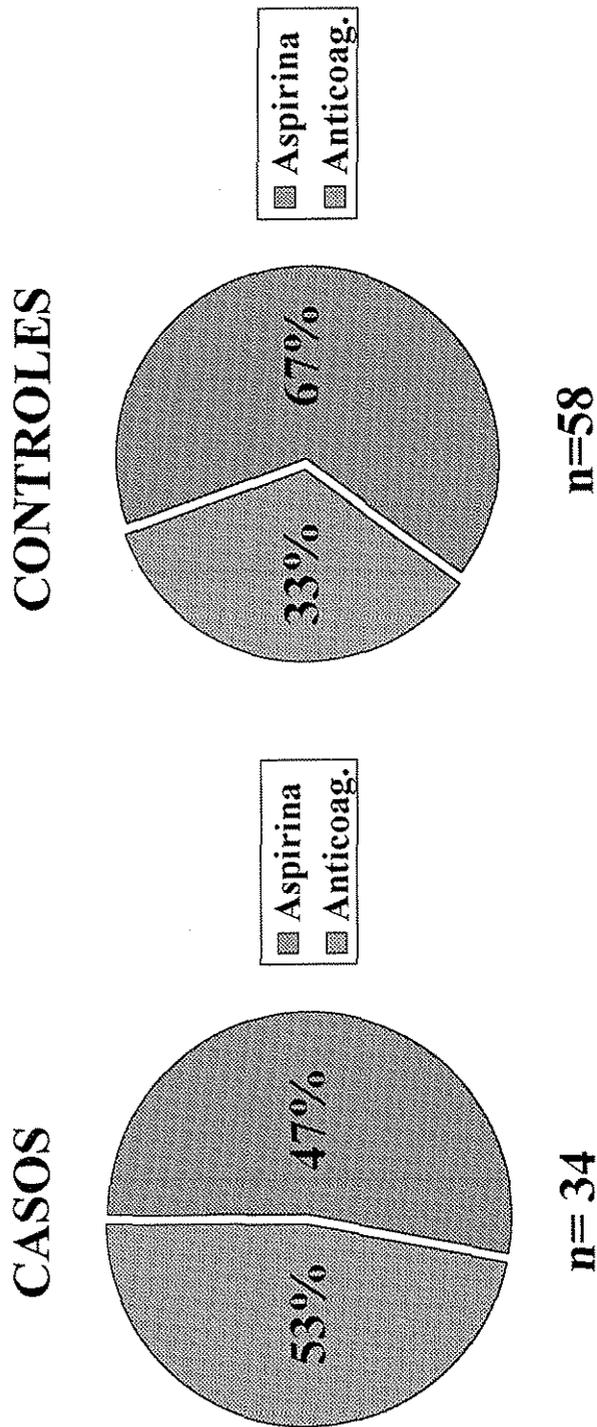


n=20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

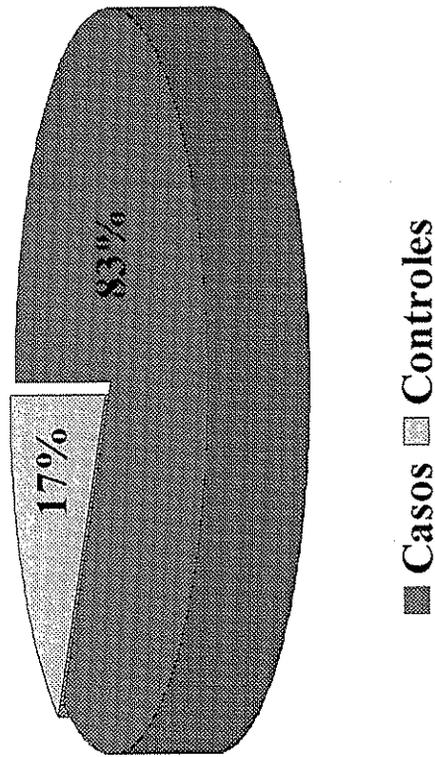
48

Figura 9.- Tratamiento en ambos grupos (%)



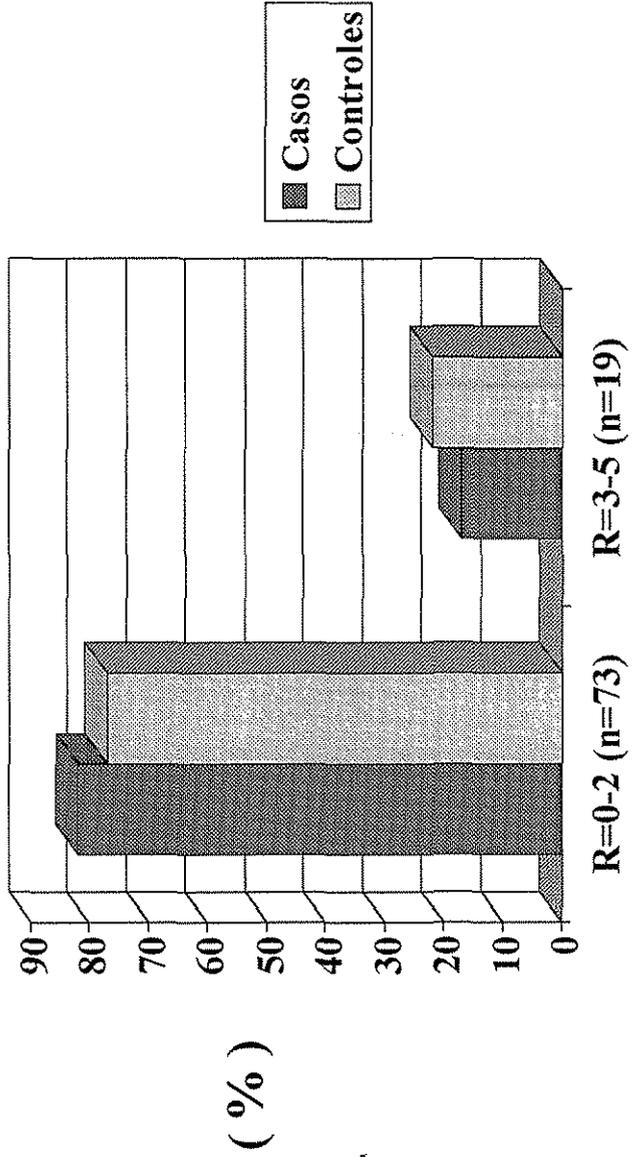
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 10.-Recurrencia de EVC (%) n:6



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 11.- Pronóstico Funcional



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN