

11227

104



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**"PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES  
NEUROLOGICAS EN SÍNDROME DE  
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS"**

**T E S I S**

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN :  
**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. SALVADOR HERNANDEZ MALDONADO

ASESOR:

DR. JESUS ARENAS OSUNA

PROFR. TITULAR DEL CURSO:

DR. RAÚL CUAUHTÉMOC ARIZA ANDRACA



MÉXICO, D.F.,

MARZO DEL 2002



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.

**PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN SÍNDROME DE  
ANTICUERPOS ANTI-FOSFOLIPIDOS**

**JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICAS.**

Dr. ~~Jesús Arenas Osuna~~

hospital de especialidades

DEPARTAMENTO DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA

**TITULAR DEL CURSO.**

Jefe de Servicio de Medicina Interna de HECMR

Dr. Raul Ariza Andraca

**ALUMNO.**

Residente de cuarto año de Medicina Interna del HECMR

Dr. Salvador Hernández Maldonado.

Número definitivo de protocolo. 2000-690-0020

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
MÉDICAS DE ESTUDIO DE POSGRADO  
ESCUELA DE MEDICINA

## RESUMEN

### FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS PRIMARIO.

#### OBJETIVO:

- determinar la frecuencia de afección a SNC en pacientes con SAAFP.
- Describir las manifestaciones neurológicas de SAAFP.

#### MATERIAL Y METODOS:

Estudio observacional descriptivo. Se revisaron todos los expedientes clínicos de los meses comprendidos entre Enero y Diciembre de 1998, de los pacientes con SAAFP. Y se determinó el tipo de afección más frecuente en cada paciente.

#### RESULTADOS:

Se evaluaron 38 casos. 21 (55%) tuvieron afección a nivel de SNC, 18 (85%) fueron de sexo femenino, con promedio de edad de 35 años (rango de 16 a 63). La duración media de la enfermedad al momento del diagnóstico de SAAFP fue de 47.6 meses (rango 0-219). El tiempo promedio de seguimiento desde el diagnóstico fue de 7.3 años (rango 0.5-22). 14 pacientes tuvieron solo una manifestación neurológica, 2 pacientes tuvieron dos manifestaciones neurológicas y 5 pacientes tuvieron tres manifestaciones neurológicas. En 8 pacientes (21%) la afección neurológica fue la única manifestación de SAAFP.

#### CONCLUSIÓN:

La afección neurológica se encuentra en una alta frecuencia en el hospital de especialidades de CM la Raza, posiblemente debido a que es un hospital de concentración.

**PALABRAS CLAVE:** frecuencia, SAAFP manifestaciones neurológicas.

## INTRODUCCION

El Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es definido como la asociación de anticuerpos antifosfolípidos autoinmunes circulantes con trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia o trastornos neurológicos (1-3). Este síndrome fue descrito inicialmente en 1983 por Hughes (2). Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia heterogénea de autoanticuerpos con diversas reacciones cruzadas, asociados con un síndrome clínico caracterizado predominantemente por eventos trombo oclusivos(1,4).

La epidemiología del SAAF está siendo aún investigada en el mundo. No se conoce aún por ejemplo si otros factores conocidos tales como los anticonceptivos orales o el tabaquismo incremental el riesgo de trombosis, o si las manipulaciones de lípidos alteran la formación de anticuerpos antifosfolípidos. Estudios de HLA sugieren asociación con HLA DR7, DR4 y DQw7 más DRw53 (lancet Hughes). Es importante mencionar que no todos los pacientes con anticuerpos antifosfolípido desarrollan la enfermedad. En un estudio efectuado en España demostró que 6.5% de pacientes sanos (banco de sangre) tenían anticuerpos antifosfolípidos detectados por ELISA (6 de la review de lupus). Muchos de los niveles de antifosfolípido se normalizaron con el tiempo sin la ocurrencia de eventos trombóticos en un seguimiento a 12 meses. Estos autoanticuerpos también se presentan como resultados de infecciones y generalmente son del isotipo IgG y se consideran un epifenómeno.

Las manifestaciones tromboocclusivas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son a menudo recurrentes y típicamente afecta a adultos jóvenes albergando inmunoglobulinas "anticuerpos anticardiolipinas" del isotipo IgG (6). Estos pacientes a menudo presentan otras manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio asociadas con

antifosfolípidos y menos frecuentemente se presentan con otras causas reconocidas de tromboembolismo

El sistema cerebrovascular es el sitio de afección arterial más comunmente involucrado. Las manifestaciones más comunes son trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de arterias periféricas (1,5). Las anomalías cardíacas asociadas más comúnmente incluyen lesión valvular, insuficiencia valvular, válvula mitral mixomatosa, prolapso de la válvula mitral, menos comúnmente incluye cardiomiopatía dilatada y presencia de acinesia de un segmento de la pared cardíaca (6).

Las mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tienen una alta frecuencia de abortos espontáneos en los dos primeros trimestres, en algunos casos es debido a infartos placentarios (2). Los antifosfolípidos son una clase de inmunoglobulinas que incluyen anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas, el anticoagulante lúpico fue inicialmente descrito en pacientes con LES asociado con tromboembolismo. El anticoagulante lúpico se ha presentado subsecuentemente en individuos con trastornos trombóticos con LES o con otros trastornos de la colágena como condición se ha llamado SAAF primario si no se asocia con padecimientos del tejido conectivo o secundario (3).

Los anticuerpos anticardiolipina también han sido identificados en individuos con y sin LES y se piensa que puede ser la causa de falso positivo en la prueba serológica para sífilis.

Las manifestaciones neurológicas más comunes incluyen enfermedad vascular cerebral (8). Pérdida repentina de la audición, migraña (12), isquemia ocular, demencia, mielopatía transversa, Síndrome de Guillain-Barré, amnesia global transitoria, trastornos psiquiátricos, hipertensión ortostática, y crisis convulsivas entre otras (13).

Las manifestaciones neurológicas de SAAF por su variedad y severidad podrían ser marcadores pronóstico en el largo plazo. La prevalencia de manifestaciones neurológicas asociadas a SAAF en pacientes de nuestro hospital se desconoce.

## **MATERIAL Y METODOS:**

**DISEÑO:** Estudio observacional, retrolectivo, transversal, descriptivo.

**CRITERIOS DE INCLUSION:** Se incluirán a todos los pacientes vistos en el servicio de Reumatología del HECMN "La Raza" que cumplan los siguientes criterios de inclusión.

- A) Pacientes con diagnóstico de SAAFP de acuerdo a los criterios de Alarcón-Segovia (ref).
- B) Pacientes vistos en la consulta externa de reumatología del HECMN "La Raza" en el periodo comprendido entre Enero y Diciembre de 1998.
- C) Pacientes femeninos ó masculinos con edad mayor a 18 años al inicio de las manifestaciones de SAAFP

### **Criterios de no inclusión.**

- A) Falta de expediente clínico
- B) SAAF secundario definido como la presentación de manifestaciones clínicas propias del síndrome asociado a cualquiera de las siguientes entidades:
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Artritis reumatoide
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Síndrome de Sjögren
  - Esclerosis sistémica
  - Esclerosis múltiple
  - Diabetes mellitus tipo 1
  - Púrpura trombocitopénica autoinmune
  - Miastenia gravis

- Timomas
- Carcinomas.
- Medicamentos: Betabloqueadores, hidralazina, estrógenos, fenitoina
- Enfermedades infecciosas
- Vasculitis primarias:
- Sarcoidosis.

**Criterios de exclusión.**

- a) Síndrome parecido a lupus.
- b) Información insuficiente en el expediente clínico.
- c) Pacientes que a lo largo de su seguimiento hayan desarrollado lupus eritematoso sistémico.

ESTADO DE MÉXICO  
SECRETARÍA DE SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD

## RESULTADOS 1:

- Se identificaron 143 expedientes con diagnóstico de SAAF.
- Treinta y ocho casos correspondientes a SAAF primario
- Sesenta y cinco casos a SAAF secundario
- Veinte a lupus-like
- Veinte expedientes no fueron localizados.

## RESULTADOS 2:

- De los treinta y ocho casos con SAAF primario 21 (55%) tuvieron afección a nivel De SNC y sus características clínicas y demográficas se describen a continuación:
  - Género 18 (85%) fueron del sexo femenino
  - La edad media al momento del diagnóstico fue de 35 años (rango 16-63).
  - La duración media de la enfermedad al momento del diagnóstico de SAAFP fue de 47.6 meses (rango 0-219).
  - El tiempo promedio de seguimiento desde el diagnóstico fue de 7.3 años (rango 0.5-22)

## RESULTADOS 3: (Laboratorio)

- 20 (95%) de 21 pacientes tuvieron anticuerpos anticardiolipinas positivas.
  - 17 (81%) para el isotipo IgG
  - 3 (15%) exclusivamente para el isotipo IgM
  - 1 caso fue exclusivamente positivo para anticoagulante lúpico
  - ninguno tuvo VDRL falso positivo
- Los niveles medios de aCL (IgG) fueron 7.7 rango (2-17).
- Los niveles medios de aCL (IgM) fueron de 4.4 (rango 2.9-9).

#### RESULTADOS 4: (Clínicos)

- 14 pacientes tuvieron solo una manifestación neurológica
  - infarto cerebral.....7 (33%)
  - afección a VIII par.....2 (9.5%)
  - neuritis óptica.....3 (14%)
  - isquemia cerebral.....1 (4.7%)
  - migraña.....1 (4.7%)
  
- 2 pacientes tuvieron dos manifestaciones neurológicas
  - neuritis óptica + afección a VIII par.....1 (4.7%)
  - mielitis transversa + neuritis óptica.....1 (4.7%)
  
- 5 pacientes tuvieron tres manifestaciones neurológicas
  - Afección a VIII par +EVC + migraña.....1 (4.7%)
  - Neuritis óptica + EVC +VIII par.....2 (9.5%)
  - Devic + VIII par + convulsiones... .. 2 (9.5%)
  
- En 8 pacientes (21%) la afección neurológica fue la única manifestación de SAAFP

## DISCUSIÓN:

El presente estudio reporta la prevalancia de SAAF primario en pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Medico la Raza. Vistos de Enero a Diciembre de 1998. así mismo se reporta la frecuencia y tipo de manifestaciones neurológicas secundarias a SAAFP. Los pacientes incluidos cumplieron con los criterios diagnósticos propuestos por Asherson. En nuestro grupo de pacientes encontramos que la frecuencia es mayor en mujeres, con una relación hombre mujer de 1:6.

Se ha documentado en este estudio que los eventos tromboticos en pacientes con SAAF no son la única manifestación ya que se documentaron otras alteraciones de tipo neurológico, algunas se han asociado a isquemia cerebral, sin embargo existen otras que se asocian a la presencia de aPL aunque no es claro el mecanismo. Schwrtz. et al. encontraron que pacientes con depresión desarrollaron acL igG en 9 % y acL igM en 4 % después de iniciar tratamiento con neurolepticos (14). Se ha reportado que estas manifestaciones son raras asociadas con antifosfolipidos (15). Harris, et al. aseguran mielitis transversa solo se presenta en 1 % de pacientes con LES y no encontraron asociación con SAAF. Así mismo se ha encontrado neuritis óptica en bajas proporciones (14) En este estudio encontramos en el 28.2 % la neuritis óptica como manifestación en SAAF primario

Los mecanismos fisiopatologicos que ocurren en SAAF se desconocen, sin embargo hay tres que han tenido mayor comprobación experimental y por lo tanto una mayor aceptación:

- a) aumento de la adhesividad plaquetaria al inhibir la liberación de ácido araquidonico del endotelio vascular, lo que conduce a una disminución de prostaciclina (PGI2) y con ello un incremento en la adhesividad plaquetaria.
- b) Inhibición de la proteina C al interferir en la interacción de los fosfolipidos con la trombomodulina y
- c) Interferencia con la formación del complejo activador de la protrombina a través de la apolipoproteina H, también denominada Beta 2 glucoproteina. Sin embargo la lesión al sistema nervioso central no se conoce, posiblemente sea por lesión directa a los lípidos que existen a este nivel.

Finalmente encontramos que esta entidad afecta más a mujeres con una frecuencia de (85%), así mismo encontramos que en el 55 % de los pacientes afectados por SAAFP presentan afección a sistema nervioso. Por otro lado encontramos que el 95 % se asocia a anticardiolipinas y de estas el isotipo más frecuente es el igG en un 81 %.

## CONCLUSIONES:

- la frecuencia de afección neurológica en pacientes con SAAFP fue de 55 % (21 de 38)
- en 21 % de los casos la afección neurológica fue el único dato clínico de SAAFP.
- La afección directamente asociada a trombosis o isquemia (EVC, ICT) ocurrió en 10 casos (47.6 %).
- La afección no asociada a trombosis o isquemia ocurrió en 11 casos (52 %) (pares craneales predominantemente).

## REFERENCIAS:

- 1 Hughes GR, Harris The cardioliipin syndrome J Rheumatol 1986,486-489
- 2 Vesmilar J Thombosis as an immune phenomom Bar Hade's clinical immunology and allergy 1987 ,1 619-641
- 3 Love FE, Santoso S Antiphospholipid antibodies Anticardiolipin and the Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders Ann Intern Med 1990,112 682-698
- 4 Hughes G Corrective tissue disease and the skin The 1983 prosser-White oratisa Clin Exp Dermatol 1984,9 535-544
- 5 D Tanne, L D'Olhaberrague y cols Anticardiolipin antibodies and their association with cerebrovascular risk factors Neurology (2 of 2) 1368-73
- 6 Asherson RA, Khamoshta M y cols The primary antiphospholipid syndrome major clinical and serologic features Medicine (Baltimore) 1989,68 366-375
- 7 Bacharac JM Imaging spectrum of trombo-occlusive vascular disease associated with antiphospholipid antibodies Radiographies 1993,13 417-423pg
- 8 James M Provenzale, E Ralph Heinz y cols The antiphospholipid antibodies in stroke study group clinical and labratory finfings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia Stroke 1990,21 1268-1273
- 9 Mackwarth-young CG Primer antiphospholipid sindrome, features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder Ann rheum Dis 1989,48 362-367
- 10 Alarcon Segovia D y cols Primary antiphospholipid syndrome J Rheumatol 1989,16 482-488
- 11 Toubi E, Ben-David J, Kessel A y cols Autoimmune aberration in sudden sensorineural hearing loss Association with anti-cardiolipin antibodies Lupus ,1997,6 540-542
12. GE Tietjen, M Day L Norris y cols Role of anticardiolin antibodies in young persons with migraine and trasient focal neurologic events Neurology 1998,50,1433-1440

13. RL Brey and A Escalante Neurological manifestations of antiphospholipid antibody  
Syndrome Lupus 1998,Suppl 2 567-574