

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**"CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD VASCULAR
CEREBRAL EN EL SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS.
ESTUDIO DESCRIPTIVO Y ANÁLISIS DE FACTORES
DE RIESGO"**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA
P R E S E N T A :
DR. ALEJANDRO OROZCO NARVÁEZ**

**T U T O R :
DR. CARLOS CANTÚ BRITO**

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2004



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.

**“ CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD VASCULAR
CEREBRAL EN EL SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS.
ESTUDIO DESCRIPTIVO Y ANÁLISIS DE FACTORES DE
RIESGO”**

Autor: Dr Alejandro Orozco Narváez

Tutor de Tesis: Dr Carlos Cantú Brito *



Asesor: Dr Guillermo García Ramos **



Colaborador: Dr Luis Villa Gutierrez ***


Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza



* Médico neurólogo. Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral. Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

** Médico Neurólogo. Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

*** Médico Cirujano. Adjunto al Departamento de Neurología y Psiquiatría.

A mis padres, por el apoyo incondicional que me han brindado durante toda mi formación y por haberme enseñado el valor del trabajo y del servicio al prójimo.

A Pily, por su inmenso amor, por ser más que mi esposa, mi mejor amiga y por su paciencia y comprensión durante mi preparación neurológica.

A mis hijos, Alex y Sofy, por ser mi motivación y lo mas maravilloso que he recibido de Dios

A mis maestros, los doctores García Ramos, Carlos Cantú, Felipe Vega y Luis Dávila, por su paciencia y excelencia en la enseñanza de la neurología.

A mis compañeros, Horacio Sentíes, Francisco Tellez, María Teresa Reyes, Alejandra González, Yazmín de la Garza e Iván Valdés, por su amistad y apoyo a este provinciano.

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN.....	4
II.- MARCO TEÓRICO.....	6
1. Bases Históricas	
2. Características clínicas del Síndrome de Antifosfolípidos.	
3. Fisiopatogenia del Síndrome de Antifosfolípidos.	
4. Criterios Diagnósticos del Síndrome de Antifosfolípidos.	
5. Epidemiología de la Enfermedad Vascul ar Cerebral en el Síndrome de Antifosfolípidos.	
6. Mecanismos de Enfermedad Vascul ar Cerebral en el Síndrome de Antifosfolípidos.	
7. Prevención y tratamiento de la Enfermedad Vascul ar Cerebral en el Síndrome de Antifosfolípidos.	
III.- OBJETIVOS.....	21
1.- Objetivo primario	
2.- Objetivos secundarios	
IV.- PACIENTES Y MÉTODOS.....	22
1.- Diseño del estudio	
2.- Pacientes	
3.- Recolección de datos	
4.- Análisis estadístico	
V.- RESULTADOS.....	24
VI.- DISCUSIÓN.....	28
VII.- CONCLUSIONES.....	30
VIII.- BIBLIOGRAFÍA.....	31

I.- INTRODUCCIÓN

El síndrome de antifosfolípidos es un trastorno autoinmune de gran relevancia clínica por sus manifestaciones clínicas que pueden llegar a ser catastróficas. Estas manifestaciones comprenden la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes, eventos tromboticos arteriales o venosos recurrentes, pérdidas fetales o abortos espontáneos, trombocitopenia y livedo reticulares, en orden descendente de prevalencia. Este trastorno resulta de particular interés para el neurólogo debido a que puede contribuir a una incidencia incrementada de evento vascular cerebral isquémico, especialmente en personas jóvenes; además de que en el síndrome antifosfolípidos, el cerebro es el órgano más frecuentemente afectado con ataques isquémicos transitorios o infartos, sufriendo el hasta el 50% de las oclusiones arteriales que presentan los pacientes con este síndrome. Por otro lado, en el abordaje del evento vascular cerebral en jóvenes el síndrome de antifosfolípidos constituye una de las principales etiologías a descartar. Finalmente sabemos ahora que este síndrome es de presentación más frecuente en población hispana, lo cual, aunado a las consideraciones anteriormente expuestas, le infiere gran importancia para el neurólogo en este país al conocimiento de las características clínicas, mecanismos fisiopatogénicos, epidemiología y factores de riesgo del evento vascular cerebral en pacientes con síndrome de antifosfolípidos. Dado que son pocos los estudios clínicos que hayan enfocado específicamente las características clínicas y factores de riesgo del evento vascular cerebral en el síndrome de antifosfolípidos, y hablando concretamente en población mexicana, poco se ha informado a este respecto, se decidió llevar a cabo el presente estudio descriptivo y analítico, con objeto de informar los datos clínicos ya mencionados en nuestra población, y aprovechando que la institución sede de esta investigación concentra un número importante de pacientes tanto con evento vascular cerebral en joven, como con síndrome de antifosfolípidos.

A continuación se presentarán inicialmente los fundamentos teóricos que hasta ahora se poseen en torno al síndrome de antifosfolípidos, tanto fisiopatogénicos como clínicos, y en el contexto de la enfermedad vascular cerebral. Posteriormente se describirá el diseño y los resultados arrojados por esta investigación clínica, con un análisis final de los principales datos que aporta este estudio para el neurólogo que

atienda pacientes con evento vascular cerebral en pacientes con síndrome de antifosfolípidos.

II.- MARCO TEÓRICO

1.- Bases históricas

Resulta particularmente interesante que la revisión histórica del SAF comparte descubrimientos iniciales con la historia de las pruebas diagnósticas para sífilis, pues comenzaremos señalando que en 1906, Wassermann identificó que el suero de pacientes con sífilis podía reaccionar con extractos de tejidos sífilíticos. Esta prueba con reactivo de Wassermann fue inicialmente atribuida a anticuerpos que reaccionaban contra antígenos de *Treponema pallidum*, sin embargo posteriormente se demostró que el tejido humano o animal normal también podía producir una reactividad similar. No fue sino hasta 1941 que Pangborn aisló cardiolipina (difosfatidilglicerol) de corazón bovino, identificando a esta como el componente antigénico de la prueba de Wassermann. Subsecuentemente, la combinación de cardiolipina, colesterol y lecitina formó la base para la prueba de floculación para sífilis, referida usualmente como prueba de laboratorio para investigar enfermedad venérea (VDRL por sus siglas en inglés). Con el desarrollo subsecuente de pruebas más específicas para el diagnóstico de sífilis, como la prueba de inmovilización de *Treponema pallidum*, los investigadores cayeron en la cuenta de que otro tipo de infecciones podían dar pruebas de VDRL positivas.

Fue en 1952 cuando Moore y Mohr identificaron dos circunstancias biológicas en las cuales se podían obtener falsos positivos serológicos para sífilis. Una de ellas fueron reacciones transitorias en presencia de infecciones virales agudas o posterior a una vacunación. El segundo caso fueron reacciones persistentes (por más de 6 meses) que estaban asociadas con trastornos autoinmunes como lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide.

Los anticuerpos antifosfolípidos fueron identificados inicialmente en pacientes con eventos trombóticos quienes daban resultados positivos en pruebas para sífilis sin tener datos de esta infección. Posteriormente, en 1952, Conley y Hartman fueron los primeros en describir que existía algún anticoagulante circulante en pacientes con lupus eritematoso generalizado. En 1963 Bowie y colaboradores describieron que existía una relación entre este anticoagulante circulante de los pacientes con LEG y la presencia de fenómenos trombóticos en estos pacientes, de tal manera que años después, Feinstein y Rapaport (1972) acuñaron el nombre de anticoagulante lúpico para estos anticuerpos. Fue otro investigador, Nilsson, el que en 1975 informó la asociación de este

anticoagulante lúpico con la presencia de abortos recurrentes. En 1983 Hughes describió la asociación de ciertos anticuerpos antifosfolípidos, hasta cierto punto diferentes del anticoagulante lúpico descrito anteriormente, con la presencia de tromboembolismo. Posteriormente este mismo autor propuso un término diferente, llamando a la entidad síndrome de anticardiolipinas, sin embargo su descripción de estos anticuerpos más específicos le valió que por muchos años otros investigadores llamaran a esta entidad síndrome de Hughes. No fue sino hasta recientemente que Harris y colaboradores, en 1987, propusieron agrupar este contexto clínico de trombofilia y anticuerpos contra antígenos fosfolípidicos dentro del término general de síndrome de antifosfolípidos, denominación que permanece hasta la actualidad.

2.-Características clínicas del síndrome de antifosfolípidos

El síndrome de antifosfolípidos (SAF) comprende actualmente manifestaciones clínicas cardinales, el hallazgo, no en la mayoría de los casos, de 3 diferentes tipos de anticuerpos que se describirán más adelante, y otras manifestaciones cutáneas y neurológicas no trombóticas, que si bien no son parte de los criterios diagnósticos, ya se ha demostrado son mucho más frecuentes en estos pacientes que en población abierta. El SAF puede ser clasificado en SAF primario y secundario. El SAF primario es mucho más común que el secundario y se refiere a pacientes que tiene anticuerpos antifosfolípidos y trombosis sin alguna enfermedad subyacente. El SAF secundario se ha asociado con una gran variedad de trastornos clínicos y, se refiere a pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y trombosis con una enfermedad subyacente, generalmente lupus eritematoso generalizado y otras enfermedades del tejido conectivo, además de neoplasias (en particular linfoma), infección, inflamación o ingestión de fármacos (Tabla 1).

Tabla 1: Fármacos asociados con Síndrome de Antifosfolípidos

Fenitoína	Fansidar
Quinidina	Hidralazina
Procainamida	Fenotiazinas
Alfa-interferon	Cocaína

Bick R.L; *Antiphospholipids thrombosis syndromes*. Hematol Oncol Clin N Am 2003;17: 115-147.

Las manifestaciones cardinales del SAF incluyen la presencia de trombosis arterial o venosa recurrente, encefalopatía isquémica aguda, abortos o pérdida fetal espontáneos recurrentes, trombocitopenia y un moteado azul rojizo de la piel, denominado livedoreticularis. Otras manifestaciones quizás no cardinales para el diagnóstico, pero que se han atribuido al mismo síndrome incluyen alteraciones valvulares cardíacas, anemia hemolítica, insuficiencia suprarrenal de origen por demás desconocido, hipertensión pulmonar y las que son de más interés para el que escribe, todas aquellas manifestaciones neurológicas no trombóticas que presentan estos pacientes, tales como cefalea migrañosa, corea, crisis convulsivas, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré o demencia (esta última es muy rara).

La más frecuente manifestación clínica del SAF es la trombosis, que prácticamente puede afectar cualquier órgano, de tal manera que por ejemplo, la trombosis venosa, predominantemente de miembros inferiores, se presenta en el 29 al 55% de los pacientes con SAF a quienes se les hace seguimiento menor de 6 años; de los cuales aproximadamente la mitad tienen embolismo pulmonar. La trombosis venosa de extremidades superiores, venas intracraneales, vena cava superior e inferior, venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), venas portales, venas de la retina y venas renales también ya ha sido informada. Como ya se comentó los anticuerpos antifosfolípidos pueden contribuir a una incidencia incrementada de EVC, principalmente en jóvenes y, por otro lado, de todas las trombosis arteriales que presentan estos pacientes, el 50% afectan el cerebro, causando ya sea infarto cerebral o ataques isquémicos transitorios. Otro 25% de las oclusiones arteriales se presentan en el corazón y el otro 25% se distribuye entre la retina, riñones y arterias periféricas. De tal manera que este síndrome tiene una frecuencia incrementada de infarto de miocardio y la valvulopatía asociada a SAF puede llegar a ser tan grave que requiera de reemplazo valvular. Debido a esto en la actualidad se debe considerar la posibilidad de SAF en todo paciente que carezca de los factores de riesgo coronario clásicos, o bien en aquellos pacientes que tienen evidencia de oclusión coronaria embólica o trombótica pero sin evidencia angiográfica de enfermedad aterosclerosa. Las anomalías valvulares cardíacas también se asocian frecuentemente con este síndrome, y las vegetaciones compuestas de fibrina y plaquetas son predominantemente descritas en las válvulas mitral y aórtica. De hecho, mediante el ecocardiograma transtorácico se ha demostrado la presencia de vegetaciones hasta en el 25% de los pacientes con SAF y LEG, mientras que con el transesofágico se han informado cifras mayores (35 – 50%) de vegetaciones. Sin

embargo la afectación valvular no sólo incluye la presencia de vegetaciones, sino también de engrosamiento valvular, regurgitación y estenosis. El Dr Bulckaen evaluó ya este tópico en sentido inverso, al estudiar 89 pacientes con valvulopatía, de los cuales en 19 encontró anticuerpos antifosfolípidos y estos pacientes claramente tenían mayor incidencia de eventos tromboticos que los pacientes con antifosfolípidos negativos (37 vs 11%). Los resultados de este investigador en particular sugieren que la asociación de valvulopatía más anticuerpos antifosfolípidos confiere un gran riesgo de enfermedad tromboembólica.

La trombosis o el embolismo pulmonar pueden conducir a una hipertensión pulmonar de dimensiones realmente fatales, lo cual nos lleva a mencionar el síndrome de antifosfolípidos catastrófico, la cual es una manifestación muy grave de SAF y frecuentemente fatal, que se caracteriza por la presencia de infartos en múltiples órganos de rápida instalación y asociados a una gran mortalidad. Debido a lo extremadamente raro del SAF catastrófico, que algunas series lo informan en sólo el 0.8% de los casos, los datos clínicos se basan en el informe de casos aislados. Generalmente se acepta que el requisito para diagnosticar SAF catastrófico es que el paciente tenga por lo menos 3 órganos involucrados con síntomas que se desarrollan en un período de días a semanas. En esta fatal presentación del SAF, si bien existe afectación de vasos de gran calibre, lo más característico es una microangiopatía trombotica aguda que afecta a los vasos de pequeño calibre en múltiples órganos. Se ha informado que el 50% de los casos afectan al menos riñones, pulmones, sistema nervioso central, corazón y piel y la mortalidad de este síndrome es de alrededor del 50%. En cuanto a SAF secundario, que más frecuentemente acompaña al LEG, existen ya estudios retrospectivos en una gran número de pacientes que demuestran una frecuencia incrementada de trombosis en pacientes con LEG más SAF (42%), mientras que la frecuencia de trombosis en pacientes con LEG pero sin anticuerpos antifosfolípidos es sólo del 13%. Algunos estudios transversales han llegado a informar una frecuencia de trombosis en pacientes con LEG y SAF hasta del 72%.

Las complicaciones durante el embarazo con las cuales se asocia el SAF incluyen abortos, parto pretérmino, óbito, bajo peso al nacer, y preeclampsia. Las mujeres con SAF tienen usualmente una incidencia incrementada de abortos recurrentes. Clásicamente se describía que estas manifestaciones se presentaban únicamente después de la semana 10 del embarazo, sin embargo ahora sabemos que

pueden ocurrir pérdidas fetales antes de este período, sin embargo el mecanismo postulado se cree que es el mismo, la trombosis de los vasos de la placenta.

Algunos autores han intentado agrupar a los pacientes de acuerdo a las manifestaciones clínicas en diferentes grupos, y surgió una clasificación clínica en seis tipos diferentes de síndromes antifosfolípidos, dependiendo del órgano involucrado predominantemente (Tabla 2)

Tabla 2: SINDROMES DE TROMBOSIS ASOCIADOS CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Tipo I
Trombosis venosa profunda con o sin émbolos pulmonares
Tipo II
Trombosis de arterias coronarias
Trombosis arteria periférica
Trombosis de la arteria carótida
Tipo III
Trombosis de arteria de la retina
Trombosis de vena de la retina
Trombosis cerebrovascular
Ataques isquémicos transitorios
Tipo IV
Mezclas de los tipos I, II y III
Estos pacientes son raros.
Tipo V (Pérdidas fetales)
Trombosis vascular placentaria
Pérdida fetal común en el primer trimestre
Pérdida fetal puede ocurrir en el segundo y tercer trimestre
Trombocitopenia materna (raro)
Tipo VI
Sólo anticuerpos antifosfolípidos sin manifestaciones clínicas aparentes
Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndrome. Clin Appl Thromb Haemost 2001;7:241-58

Los intentos de clasificación de los síndromes de antifosfolípidos han llegado a logrado identificar ciertas diferencias en los fenotipos clínicos que están asociadas con el tipo de anticuerpo antifosfolípido presente, que actualmente ya no sólo incluye el

anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipinas (ACL), sino ahora se reconocen subgrupos de anticuerpos antifosfolípidos más específicos, como los anticuerpos anti beta2 glicoproteína 1, anticuerpos contra fosfatidilserina, fosfatidil etanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y anti-anexina V. Los diferentes síndromes que se han logrado identificar son síndromes clínicos claramente diferentes y que tienen anticuerpos-antifosfolípidos discordantes entre sí, estos síndromes incluyen manifestaciones relacionadas pero con cierto anticuerpo preponderante, previa aclaración de que esta agrupación sólo es factible en SAF primario. Los síndromes referidos incluyen: 1) síndrome de trombosis y AL, 2) síndrome de trombosis y ACL, y 3) trombosis asociada con subgrupos de anticuerpos antifosfolípidos. Aunque estos síndromes son similares, existen, en ocasiones, diferencias bioquímicas, clínicas y de laboratorio, principalmente en lo concerniente a la prevalencia, etiología, posibles mecanismos de trombosis, presentaciones clínicas, diagnóstico y, a veces, hasta en el tratamiento. El síndrome de trombosis y ACL es mucho más frecuente que el síndrome de trombosis y AL, con una relación aproximada de 5:1. El síndrome de trombosis y ACL se asocia más comúnmente con trombosis venosa o arterial, incluyendo trombosis venosa profunda y émbolos pulmonares, cardiopatía isquémica prematura, EVC prematuro y enfermedad oclusiva venosa y arterial retiniana. Por otro lado, el síndrome de trombosis y AL, si bien puede manifestarse como trombosis arterial, realmente es mucho más frecuente que se asocie sólo con trombosis venosa con o sin émbolos pulmonares. Los pacientes con ACL desarrollan síndromes tromboticos más predecibles que aquellos con trombosis y AL, además de que algunos autores postulan que el tratamiento de estos pacientes puede llegar a ser diferente. Los pacientes con trombosis que muestran anticuerpos contra beta2 glicoproteína 1 o contra fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, anexina V o fosfatidil colina guardan similitudes mucho más estrechamente con los pacientes con ACL que los pacientes con AL aislado. Los pacientes con trombosis y anticuerpos anti-anexina V son el relativamente más reciente subgrupo de SAF identificado, que se asocia tanto con trombosis arterial como venosa. Aunque todos estos síndromes de anticuerpos específicos y trombosis pueden verse en asociación con LEG, con otras enfermedades del tejido conectivo, o incluso asociados a enfermedades sistémicas, especialmente linfoma, la mayoría de los pacientes (alrededor del 90%) desarrollan este síndrome de forma primaria, sin ninguna otra condición médica asociada. Esta observación es de gran importancia, ya que los pacientes con

SAF secundario tienen anticuerpos antifosfolípidos heterogéneos, manifestándose en un mismo paciente AL, ACL o anticuerpo contra subgrupos de antifosfolípidos como los ya mencionados, además de que frecuentemente dan falsos positivos en el VDRL; mientras que los pacientes con SAF primario más frecuentemente tienen homogeneidad en sus anticuerpos antifosfolípidos que reaccionan con una porción específica de los fosfolípidos endoteliales.

3.- Fisiopatogenia del síndrome de antifosfolípidos (SAF)

Los anticoagulantes lúpicos son inmunoglobulinas hexagonales que pueden ser IgG, IgM o combinaciones de estas. Estas inmunoglobulinas interfieren con uno o más de los pasos de la cascada de la coagulación que son dependientes de fosfolípidos, lo cual resulta en pruebas de coagulación prolongadas, tales como el tiempo de tromboplastina parcial activado (aTTP), el tiempo de protrombina o el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT). Existen dos pasos de la cascada de la coagulación que principalmente dependen de antifosfolípidos, los cuales se encuentran uno en la vía intrínseca (complejo activador de factor X) y otro en la vía final común (protrombinasa). Básicamente, el anticoagulante lúpico se ha enfocado en el paso de la protrombinasa (factores de coagulación Xa y V, plaquetas y protrombina). Algunos estudios recientes indican que la mayoría de las muestras de sueros con anticoagulantes lúpicos no contienen IgG dirigida primariamente contra fosfolípidos aniónicos, sino contra protrombina en la mayoría de los casos. Los anticoagulantes lúpicos son heterogéneos, por lo cual no existe una prueba 100% sensible para detectarlos, de manera que existen actualmente diferentes pruebas de coagulación para identificarlos, como el aTTP, el tiempo de coagulación de caolina, o el dRVVT. Actualmente el dRVVT es el más sensible y el más comúnmente utilizado en el diagnóstico del anticoagulante lúpico.

Los anticuerpos anticardiopina fueron medidos inicialmente mediante radioinmunoensayo, tal como lo describieron Harris y colaboradores (ver marco histórico). Las investigaciones posteriores han demostrado contundentemente que los anticuerpos anticardiopina y el anticoagulante lúpico son diferentes anticuerpos. Por ejemplo, los ACL reconocen fosfolípidos cargados negativamente cuando toman una configuración lamelar (en placa), mientras que el AL reacciona más fuertemente con fosfolípidos cuando ellos adquieren una forma hexagonal. Hoy en día los ACL se

detectan mediante una prueba de ELISA. La distribución de idiotipos de los ACL en pacientes con SAF es IgG en un 36% de los pacientes, seguido de IgM en un 17% e IgA en un 14% de los pacientes. Sin embargo, el 36% de los casos tienen varias mezclas de IgG, IgM e IgA. La beta2-glicoproteína 1, también conocida como apolipoproteína H, es un anticoagulante natural que se une fuertemente a los fosfolípidos aniónicos, inhibiendo así la activación plaquetaria y la coagulación. Esta proteína inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, además de que inhibe la activación endotelial por contacto y a la protrombinasa.

Aún ahora, como en otros trastornos autoinmunes, no se sabe por qué el desarrollo de estos anticuerpos contra moléculas fosfolípicas propias y, aún más, no se sabe el mecanismo exacto por el cual estos anticuerpos producen un estado trombofílico, sin embargo se han realizado ya extensas investigaciones y parece ser que son varios los mecanismos implicados y han surgido varias hipótesis al respecto, de las cuales expondremos algunas a continuación:

1.- Activación de células endoteliales.-La unión de los anticuerpos antifosfolípidos a las células endoteliales puede activarlas, causando una regulación positiva de la expresión de moléculas de adhesión, secreción de interleucina-6 y del metabolismo de prostaciclina. Algunos estudios *in vitro* ya han estudiado las interacciones específicas de los anticuerpos contra beta2-glicoproteína 1 con la función endotelial y se han identificado ciertas moléculas que actúan como receptores membranales para esta proteína, como la anexina II y la fosfatidilserina aniónica, de tal manera que los anticuerpos dirigidos contra beta2-glicoproteína 1 fácilmente pueden dañar al endotelio o bien originar la sobreexpresión de las moléculas mencionadas anteriormente. Dado que las células endoteliales activadas promueven la coagulación, este puede ser un mecanismo patogénico de gran importancia.

2.- Lesión endotelial mediada por oxidación: En ocasiones en el SAF, se pueden encontrar anticuerpos contra LDL oxidada en asociación con los anticuerpos anticardiolipina. También es factible que los ACL tengan reacción cruzada con LDL oxidada, pero la consecuencia común sería que la LDL oxidada sea fagocitada por macrófagos, con la subsecuente activación y mayor daño a las células endoteliales.

3.- Interferencia de los anticuerpos antifosfolípidos con la unión de las proteínas de unión a fosfolípidos, como la beta2-glicoproteína 1, proteína C y anexina V. Como se mencionó previamente el bloqueo del anticoagulante natural beta2-glicoproteína 1 puede conducir a trombosis. Similar es lo que sucede con la proteína C, otro

anticoagulante natural que depende de formar un complejo con trombina-trombomodulina para ejercer su acción, y la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos en la membrana plaquetaria o de las células endoteliales puede inhibir la unión de la proteína C con el factor Va y la proteína S, evitando así la activación de la proteína C, y de esta forma conduciendo a una mayor tendencia a la trombosis.

4.- Activación de mecanismos de inmunidad celular: Trabajos recientes han demostrado que las células mononucleares en sangre periférica proliferan en respuesta a beta2-glicoproteína nativa y, el cultivo de los sobrenadantes de estos cultivos de células mononucleares muestra una gran producción de interferon gama, que a su vez tiene un gran potencial para activar células endoteliales.

5.- Impacto secundario: Es posible que otros factores externos puedan contribuir a que los pacientes desarrollen las manifestaciones clínicas del SAF, como por ejemplo lesión traumática del lecho vascular, factores procoagulantes no inmunológicos o la presencia de infección que conduzca a la producción de citocinas y activación endotelial. (ver figura)

4.- Criterios diagnósticos del Síndrome de antifosfolípidos

Dado que este síndrome es un complejo heterogéneo de manifestaciones clínicas y los rangos de autoanticuerpos son realmente variables, se ha tratado de establecer un consenso en cuanto al diagnóstico de esta entidad. Los mejores criterios de clasificación de que se dispone actualmente fueron elaborados por un grupo de trabajo después del 8º Simposio Internacional sobre el Síndrome de Antifosfolípidos, que se llevó a cabo en Sapporo, Japón, en 1998. De esta reunión de trabajo se desprendió el siguiente Consenso Internacional:

I.- Criterios clínicos

- a) Trombosis vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis de vasos pequeños, arterial o venosa, en cualquier tejido u órgano.
- b) Complicaciones del embarazo: Muerte inexplicable de uno o más fetos morfológicamente normales en la semana 10 de gestación o después; uno o más partos prematuros de neonatos morfológicamente normales a la

semana 34 de gestación o antes; o tres o más abortos espontáneos recurrentes de origen inexplicable antes de la semana 10 de gestación.

II.- Criterios de laboratorio:

- a) Anticuerpos anticardiolipina: Anticuerpos IgG o IgM anticardiolipina a niveles moderados o altos en la sangre, en 2 o más determinaciones con por lo menos 6 semanas de diferencia entre las determinaciones.
- b) Anticoagulante lúpico: Detección de anticoagulante lúpico en por lo menos 2 ocasiones con 6 semanas de diferencia, de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio de laboratorio deben de estar presentes para el diagnóstico del síndrome de antifosfolípidos. No existen límites en cuanto al intervalo de tiempo entre los eventos clínicos y la determinación de los anticuerpos elevados. Cabe hacer notar que estos criterios aún no incluyen la presencia de IgA anticardiolipina, así como tampoco los anticuerpos contra beta2-glicoproteína I, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, protrombina, anexina V, proteína C o proteína S. En cuanto al nivel de corte para poder diferenciar los niveles moderados o altos de anticuerpos anticardiolipina, aún no están bien estandarizados y puede depender del laboratorio y de la población estudiada. Muchos laboratorios utilizan un nivel de 15 a 20 "unidades de fosfolípidos" como el umbral por arriba del cual se consideran ya niveles moderados o altos. Otros laboratorios utilizan 2 a 2.5 veces el valor medio de anticardiolipinas o bien el valor de la percentila 99 de niveles de ACL en población normal. Sin embargo, hasta que no exista un consenso internacional a este respecto, cualquiera de los 3 criterios es suficiente.

Otras manifestaciones clínicas, aunque no están incluidas en los criterios diagnósticos, también suelen presentarse en el SAF y es importante considerarlas en la evaluación clínica de cada paciente en particular:

- 1.- Síntomas neurológicos no trombóticos: migraña, corea, crisis epilépticas, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré o demencia (raro)
- 2.- Historia de soplo cardíaco o vegetaciones valvulares cardíacas
- 3.- Anormalidades hematológicas como trombocitopenia o anemia hemolítica
- 4.- Livedo reticularis
- 5.- Insuficiencia suprarrenal de causa inexplicable.

6.- Necrosis avascular ósea en ausencia de otros factores de riesgo.

7.- Hipertensión pulmonar.

5.- Epidemiología de la Enfermedad Vascul ar Cerebral en el Síndrome de Antifosfolípidos.

El síndrome de antifosfolípidos se diagnóstica frecuentemente en pacientes jóvenes que son evaluados por EVC o ataques isquémicos transitorios. En un estudio de pacientes menores de 51 años con isquemia cerebral de origen ideterminado el 44% tuvieron anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, otro estudio encontró sólo un 18% de pacientes menores de 44 años con SAF. Otro estudio en pacientes menores de 45 años que buscaba ya sea anticardiolipinas o anticoagulante lúpico encontró positivo alguno de los dos en el 47% de los pacientes, comparado con sólo en el 8% de pacientes otras enfermedades neurológicas. También ciertos subgrupos de anticuerpos contra fosfolípidos particulares han sido encontrados positivos en el 23% de pacientes jóvenes con eventos trombóticos cerebrales. Otros estudios también han demostrado que los pacientes con pacientes con anticuerpos antifosfolípidos también tienden a presentar los eventos trombóticos cerebrales hasta una década antes que los pacientes sin estos anticuerpos. Es por esto que en todo paciente joven con EVC isquémico o AIT en ausencia de los factores de riesgo clásicos se debe investigar SAF como una etiología importante. De acuerdo con algunos autores, los anticuerpos ACL son considerados un factor de riesgo independiente para EVC. La importancia de estos estudios radica en hacer un diagnóstico apropiado de esta entidad y de manera oportuna, de tal manera que se pueda instaurar un esquema farmacológico de prevención secundaria.

6.- Mecanismos de Enfermedad Vascul ar Cerebral en el Síndrome de Antifosfolípidos.

Los infartos en SNC de los pacientes con SAF suelen ser pequeños y no hay evidencia de vasculitis en la biopsia. La mayoría de los pacientes con un SAF y EVC parecen tener eventos tromboembólicos arteriales, que son clínicamente indistinguibles de un EVC aterosclerótico; sin embargo, una proporción significativa de pacientes con trombosis venosa cerebral que involucra el sistema venoso profundo y superficial son relativamente jóvenes. No todos los episodios arteriales de isquemia o infarto son

trombóticos. En algunos casos, las válvulas cardíacas pueden ser la fuente de émbolos cerebrales, especialmente en pacientes con LEG. En algunos pacientes la presencia de infartos cerebrales recurrentes puede conducir a un cuadro de demencia vascular multiinfarto. Este síndrome se asocia generalmente con infartos de arterias de mediano o gran calibre, y sólo raramente se observan infartos lacunares. Levine y colaboradores estudiaron prospectivamente 48 pacientes con EVC y SAF, documentando vasculopatía intracraneal de grandes vasos en el 74% de los pacientes que tenían angiograma. Los vasos involucrados incluían la arteria carótida en un 21%, la ACM en un 21%, arteria vertebral en un 15% y la basilar, cerebral anterior y cerebral posterior en un 3% en cada una. El 35% de sus pacientes experimentaron un EVC subsecuente o un AIT, y el 59% de los pacientes ha habían tenido un evento trombótico previo. La hipertensión, cardiopatía isquémica, hiperlipidemia, tabaquismo y una determinación de anticuerpos antinucleares positiva se asociaron con un riesgo incrementado de EVC o AIT , mientras que aquellos con aspirina más dipiridamole tuvieron un riesgo disminuido en el estudio de Levine. Las anomalías ecocardiográficas que estos autores encontraron fueron en el 36% de los pacientes con EVC y SAF, e incluyeron prolapso, regurgitación, insuficiencia o engrosamiento mitral o aórtico. Sin embargo también sabemos que los pacientes ya sea con SAF o con LEG pueden tener anomalías cardíacas sin tener EVC. La tasa de recurrencia de EVC en pacientes con SAF puede llegar a ser tan alta como del 10% por año.

En cuanto los mecanismos finos de oclusión o trombosis vascular en pacientes con SAF primario o secundario, realmente no se ha llegado a dilucidar por completo y solamente contamos con las hipótesis ya descritas que en gran medida han resultado de estudios in vitro o modelos animales, tales como interferencia con factores anticoagulantes naturales, lesión endotelial mediada por oxidación o por factores humorales, además de sobreexpresión de citocinas inflamatorias. De manera que hasta ahora resulta limitada nuestra información fisiopatogénica en seres humanos, y específicamente en eventos vasculares cerebrales en humanos. Sólo cabe mencionar finalmente que en ocasiones muy raras los pacientes con SAF pueden llegar a tener hemorragia cerebra parenquimatosa, independientemente de la anticoagulación, sobre todo se ha descrito esto en asociación con anticoagulante lúpico, en donde se ha demostrado que estos pacientes llegan a desarrollar niveles muy altos de anticuerpos contra protrombina y realmente producen un alargamiento de diversos tiempos de coagulación, además de que en pacientes con SAF y LEG otros factores comórbidos

propios del LEG pudieran contribuir a un mayor riesgo de sangrado, como la trombocitopenia en el 40% de pacientes con LEG o la deficiencia de protrombina en el 25% de pacientes con LEG.

7.- Prevención y tratamiento de la Enfermedad Vascular Cerebral en el Síndrome de Antifosfolípidos.

Si bien no existen muchos estudios controlados y aleatorizados en torno a la prevención primaria y secundaria de eventos tromboticos en pacientes con SAF, es consenso casi general hasta la actualidad que la piedra angular del tratamiento lo constituye la anticoagulación completa. Al final de este apartado expondré los motivos del porque el consenso sobre tratamiento antitrombótico en estos pacientes es “casi general”, además de que brevemente se señalará el esquema terapéutico que algunos pocos autores proponen.

En el caso de pacientes que sólo tienen anticuerpos antifosfolípidos positivos, pero aún no han desarrollado eventos tromboticos, la recomendación actual es que no esta indicada la anticoagulación completa, sin embargo existe sólo un estudio que sugiere que la aspirina a dosis de 325 mg/día puede disminuir el riesgo de trombosis en mujeres con historia de una pérdida fetal. Por otro lado también un grupo de investigadores lograron demostrar que la hidroxicloroquina, un agente inmunomodulador utilizado en el tratamiento de LEG, puede también proporcionar cierta protección primaria contra trombosis, al menos en pacientes con SAF secundario. Sin embargo hasta ahora, como ya se comentó, sólo se indica en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos, pero sin eventos tromboticos, la vigilancia estrecha del paciente y eliminar otros factores de riesgo como tabaquismo o el uso de anticonceptivos orales.

Cuando un paciente con SAF ya presenta un evento trombótico es indicativo entonces de anticoagulación de por vida, dado que el riesgo de recurrencia, como vimos previamente, varía entre el 20 y el 70%. El tratamiento inicial en el evento agudo es con heparina convencional o heparinas de bajo peso molecular, seguido por warfarina. Si bien no existen estudios controlados y aleatorizados, si se han publicado ya varios estudios retrospectivos que indican que la warfarina reduce significativamente la tasa de recurrencia de trombosis venosa o arterial, siempre y cuando se logre mantener un INR por arriba de 2 en estos pacientes. Aún queda por definir mejor en estos estudios

retrospectivos, si el utilizar una anticoagulación más efectiva (INR mayor de 3) es más efectiva que anticoagular para un INR de 2 a 3, lo cual resulta de gran importancia definirlo, dado el mayor riesgo de eventos hemorrágicos con INR mayor de 3. En la mayoría de los estudios, la aspirina a dosis bajas no ha demostrado ser efectiva en prevenir trombosis recurrente en pacientes con SAF, sin embargo algunos autores recomiendan adicionarla a la warfarina cuando el paciente muestra datos de trombosis a pesar de la warfarina. En el caso del síndrome de antifosfolípidos catastrófico, además de una anticoagulación completa algunos estudios han mostrado cierto beneficio con el uso de plasmaféresis, en el sentido que se logra una sobrevida mejor.

También en el contexto de pacientes embarazadas esta indicada la anticoagulación completa si existe el diagnóstico de SAF, aunque dados los efectos teratogénicos de la warfarina, se recomienda el tratamiento con heparina convencional a dosis completas, aunque si la paciente no tiene historia de trombosis y sólo se cuenta con anticuerpos antifosfolípidos positivos entonces se prefiere utilizar una dosis profiláctica de 5000 UI c/12 horas más aspirina a dosis bajas. Sin embargo cada vez son más los que prefieren utilizar heparinas de bajo peso molecular, dadas sus ventajas de administración una vez al día y no requerir el monitoreo de tiempos de coagulación. Algunos han recomendado el uso de inmunoglobulinas IV para pacientes con pérdida fetal recurrentes a pesar de anticoagulación, sin embargo los resultados son contradictorios. Los esteroides definitivamente han fallado como tratamiento preventivo de pérdida fetal o trombosis durante el embarazo, por lo que actualmente no se recomiendan en el contexto de SAF y embarazo.

Como se comentó existen algunos investigadores que cuestionan fuertemente los estudios sobre warfarina en la prevención secundaria de trombosis en pacientes con SAF. Uno de los principales defensores de esta teoría es el Dr Bick, de la Universidad de Texas, quien realmente afirma que la mayoría de los pacientes bajo tratamiento con warfarina por un episodio trombótico previo (prevención secundaria) tendrán una recurrencia a pesar de adecuados tiempos de INR (2-3). Este investigador de hecho ha propuesto tanto una clasificación clínica de los pacientes con SAF, como un esquema terapéutico por fenotipos clínicos, que evidentemente no incluye warfarina y esta fundamentado básicamente en el uso a largo plazo de heparina convencional o de bajo peso molecular (HBPM) más clopidogrel en casos de alto riesgo de trombosis (tabla 3)

Tabla 3: ESQUEMAS ANTITROMBÓTICOS RECOMENDADOS POR Bick R.L. EN EL TRATAMIENTO DE SINDROMES DE TROMBOSIS ASOCIADOS A ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

<p>Tipo I</p> <p>Tratamiento agudo con heparina/ HBPM seguido por autoadministración a largo plazo de heparina porcina subcutánea o HBPM.</p> <p>Clopidogrel (a largo plazo si el paciente esta estable)</p>
<p>Tipo II</p> <p>Tratamiento agudo con heparina/HBPM seguido por autoadministración de heparina porcina subcutánea/HBPM a largo plazo.</p> <p>Clopidogrel (a largo plazo si el paciente esta estable)</p>
<p>Tipo III</p> <p>Cerebrovascular</p> <p>Clopidogrel a largo plazo más autoadministración a largo plazo de heparina porcina SC/HBPM</p> <p>Retina</p> <p>Clopidogrel a largo plazo. Si falla agregar heparina SC/HBPM a largo plazo.</p>
<p>Tipo IV</p> <p>El tratamiento depende del tipo y sitios de las trombosis, de acuerdo a las recomendaciones precedentes</p>
<p>Tipo V (pérdida fetal)</p> <p>Aspirina a dosis bajas (81mg/día) antes del embarazo y agregar dosis fijas y bajas de heparina SC (5000 Us c/12horas) después del parto.</p>
<p>Tipo VI</p> <p>No existen claras indicaciones para el tratamiento antitrombótico</p>
<p>El tratamiento antitrombótico no debe suspenderse a menos los anticuerpos ACL se encuentren ausentes durante los últimos 4 a 6 meses.</p>

III.- OBJETIVOS

Objetivo primario

Describir las características de la enfermedad vascular cerebral en pacientes con síndrome de antifosfolípidos, en cuanto al tipo de evento vascular cerebral (trombótico arterial o venoso, embólico o de pequeño vaso), territorio vascular afectado, secuelas y hallazgos de laboratorio y gabinete.

Objetivos secundarios

1. Identificar factores de riesgo para desarrollar evento vascular cerebral en el grupo de pacientes con síndrome de antifosfolípidos, mediante la comparación con pacientes que a pesar del diagnóstico de síndrome antifosfolípidos no hayan desarrollado eventos vasculares cerebrales al momento del estudio.
2. Establecer los mecanismos fisiopatogénicos del EVC en nuestra población con síndrome de antifosfolípidos.
3. Evaluar el impacto preventivo del tratamiento antitrombótico en nuestra población con síndrome de antifosfolípidos.

IV.- PACIENTES Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional transversal, tanto descriptivo como analítico, mediante revisión de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” registrados en la base de datos desde 1990 hasta la actualidad, bajo la clave diagnóstica de Síndrome de antifosfolípidos.

2.- Pacientes

Se incluyeron pacientes con registro en el INCMNS que cumplieran con los criterios diagnósticos de Sapporo (1998) para Síndrome de antifosfolípidos (ver marco teórico), tanto primario como secundario y, que contarán con al menos dos determinaciones de anticuerpos anticardiolipinas o anticoagulante lúpico positivas.

3.- Registro de datos

Se distribuyeron los pacientes en dos grupos, uno de pacientes con presencia de EVC (GRUPO 1) y otro que al momento de revisar el expediente no hayan presentado EVC (GRUPO 2), registrando en la hoja de recolección de datos las siguientes variables demográficas: edad (al momento del EVC o al revisar el expediente en el caso de aquellos sin EVC), sexo, estatus del síndrome de antifosfolípidos (primario o secundario), en el caso de SAF secundario la patología primaria, tratamientos previos, comorbilidades tanto neurológicas (migraña, crisis convulsivas, mielitis, neuritis óptica, demencia, corea, ansiedad o depresión, etc) como sistémicas (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, obesidad, insuficiencia renal, etc), toxicomanías y antecedentes ginecobstétricos. Además se registraron las siguientes variables clínicas: tiempos de evolución del SAF o de la patología primaria en el grupo de SAF secundario, presencia de eventos tromboticos a otro nivel (trombosis profunda de miembros inferiores, Sx de Budd-Chiari, isquemia distal, etc), tipo de evento vascular cerebral (ataque isquémico transitorio, infarto arterial, embólico, trombosis venosa cerebral, enfermedad de pequeño vaso y hemorragia cerebral tanto parenquimatosa como subdural o epidural), territorio vascular afectado cuando era EVC isquémico, tratamiento inmunosupresor y/o antitrombótico previo, evolución clínica posterior al EVC (en base a la escala de Rankin), hallazgos en angi resonancia magnética, resultados de anticardiolipinas y

anticoagulante lúpico, tiempos de coagulación (al momentos del EVC en el grupo 1 o al momento del estudio en el grupo 2) y hallazgos en el ecocardiograma y Doppler de carótidas.

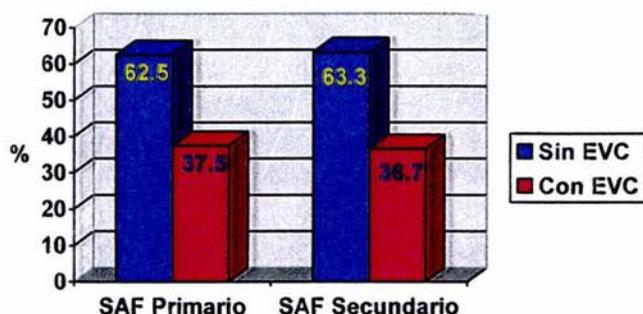
4.- Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva con porcentajes y medias para fines del objetivo primario del estudio. Respecto a la descripción de factores de riesgo para EVC (objetivo secundario del estudio) se hizo un análisis comparativo del grupo 1 y el 2 mediante prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher para variables cualitativas (proporciones) y la prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas.

V.- RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio 92 pacientes con criterios para SAF, de los cuales 78 eran mujeres (85%) y 14 (15%) fueron hombres. De los 92 casos 34 (37%) se asignaron al grupo 1 por haber presentado un EVC y los 58(63%) restantes al grupo 2, dado que no tenían evidencia de EVC al momento de la revisión de expedientes. De acuerdo a la existencia o no de enfermedad autoinmune asociada se encontraron 32 pacientes (35%) con SAF primario y 60 con SAF secundario (65%). No se encontraron diferencias en la prevalencia de EVC entre aquellos con SAF primario y secundario (37.5 vs 36.7 % respectivamente, $p=0.9$). En cuanto a la edad promedio fue de 36 años para los pacientes que no tenían EVC y de 39 años entre aquellos que habían presentado EVC. El análisis del tiempo de evolución del SAF que tenían los pacientes la momento de presentar el EVC mostró que el 88% de los pacientes tenían EVC dentro de los primeros 7 años de evolución del SAF ($p=0.003$).

Presencia de EVC en SAF 1° y 2°



En cuanto a las características del evento vascular cerebral 24 pacientes presentaron infarto cerebral, 4 tuvieron ataques isquémicos transitorios y 6 presentaron trombosis venosa cerebral. El territorio vascular principalmente afectado fue la ACM en sus ramas superficiales en 11 casos (36.7%), en sus ramas perforantes en 2 casos (6.7%), y de forma global en 4 de los casos (13.3%) (tabla 4). De los ataques isquémicos transitorios 2 dieron sintomatología de circulación carotídea y 2 fueron del territorio vertebro-

basilar. En cuanto a las trombosis venosas 3 (10%) fueron en seno transverso, 2 (6.7%) en el sistema venoso profundo y 1 (3.3%) en el seno sagital superior.

Tabla 4: Territorios vasculares afectados en los pacientes con SAF Y EVC

	Número de casos (n=32)	Porcentaje
Infarto arterial		
Cerebral Anterior	3	10.0
Cerebral media global	4	13.3
Cerebral media, perforantes	2	6.7
Cerebral media, ramas superficiales	11	36.7
Tope de la basilar	1	3.3
Cerebelosa posteroinferior	1	3.3
Trombosis venosa cerebral		
Seno sagital superior	1	3.3
Seno transverso	3	10.0
Trombosis venosa cerebral profunda	2	6.7
Limítrofe anterior	1	3.3
Múltiples embólicos	1	3.3
Ataques isquémicos transitorios		
Territorio carotídeo	2	6.7
Territorio basilar	2	6.7

En 15 de los pacientes con EVC se contó con angioresonancia magnética, de las cuales 5 se informaron como normales, 8 con vasculopatía intracraneal, de las cuales 4 fueron en la ACM, 2 en la AB, 1 en carótida y 1 en ACA. En el resto se encontraron un caso de oclusión de cada uno de los siguientes sistemas venosos: seno transverso y seno recto. (Tabla) La evolución clínica de los pacientes posterior al EVC se registró mediante la escala de Rankin, y se observó que 12 (23.5%) pacientes se recuperaron ad integrum y 22 evolucionaron con secuelas neurológicas mínimas (Rankin 1 y 2) que les permitían llevar a cabo la mayoría de sus actividades previas al EVC, no hubo muertes secundarias el EVC en nuestros pacientes.

Tabla 5: Hallazgos en Angio-Resonancia Magnética en pacientes con EVC y SAF

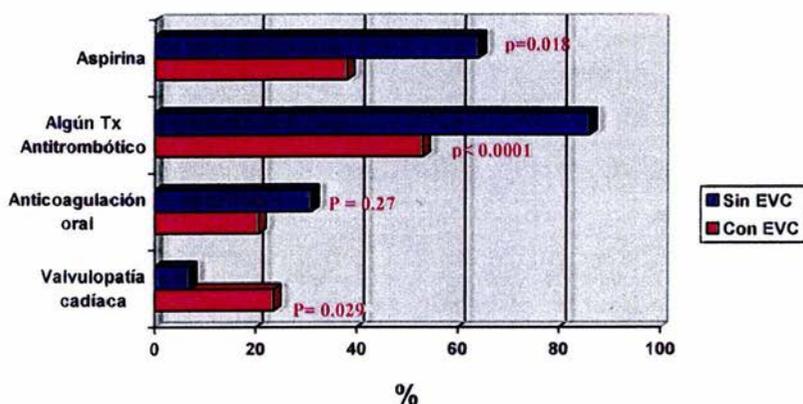
Hallazgo	Número de pacientes
Normal	5
Vasculopatía de Arteria cerebral media	4
Vasculopatía de Arteria basilar	2
Vasculopatía intracraneal de Arteria carótida	1
Vasculopatía de Arteria cerebral anterior	1
Trombosis del seno transversal	1
Trombosis de la vena yugular	1
Trombosis del seno recto	1

En cuanto al análisis comparativo de los probables factores de riesgo para presentar EVC en pacientes con síndrome de antifosfolípidos no se logró identificar una asociación con los factores de riesgo clásicos como el tabaquismo, etilismo, diabetes mellitas, hipertensión arterial, dislipidemia, número de abortos, multiparidad, uso de anticonceptivos orales, uso de esteroides o inmunosupresores. También se realizó un análisis de ciertas comorbilidades que en ocasiones acompañan a los pacientes con SAF, tales como migraña, corea, anemia hemolítico o trombosis de venas suprahepáticas o isquemia distal, entre otros, de manera comparativa con el grupo de pacientes que no habían tenido EVC y el análisis sólo mostró una asociación significativa con la presencia de crisis convulsivas, que fueron más frecuentes en el grupo de EVC que en el grupo sin EVC (41.2% versus 12%; $p=0.001$). En este análisis comparativo de los dos grupos estudiados se encontró cierta tendencia a ser más frecuentes tanto el trastorno depresivo (53 % vs 34%; $p=0.08$) como para cardiopatía isquémica (12% vs 3%; $p=0.11$), en el grupo de pacientes con SAF y EVC.

Las dos variables que mostraron más asociación con la presencia de EVC fueron la presencia de valvulopatía cardíaca y el no utilizar tratamiento antitrombótico alguno. Los pacientes con SAF y EVC presentaron en el 23.5% de los casos valvulopatía cardíaca en comparación con los pacientes sin EVC, quienes sólo presentaban valvulopatía en el 6.9% de los casos ($p=0.029$). Los tipos de valvulopatía fueron: engrosamiento valvular en 7 de los casos, insuficiencia mitral en 3 y valvulopatía

aórtica en 2 de los casos. El análisis de los tratamientos previos mostró que utilizaban algún tratamiento antitrombótico (anticoagulación, aspirina o ambos) el 53% de los pacientes con EVC versus el 86% de aquellos sin EVC, resultando esto con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En relación al uso de anticoagulantes orales, lo utilizaban 7 pacientes con EVC (20.6%) y 18 (31%) de los pacientes con SAF sin EVC, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.27$). En cuanto al uso de aspirina se utilizaba en el 38.2% del grupo con EVC y en el 64% del grupo sin EVC, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.018$).

Factores asociados a EVC en pacientes con SAF



El análisis comparativo de la presencia de anticoagulante lúpico y los niveles de anticuerpos anticardiolipina no mostró diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, así como tampoco otras variables cuantitativas, como los niveles de complemento hemolítico, anticuerpos antinucleares, anti-DNA y los tiempos de coagulación.

VI.- DISCUSION

En este estudio describimos las características de la enfermedad vascular cerebral en pacientes con SAF tanto primario como secundario. No observamos diferencias en cuanto a la prevalencia de EVC entre los pacientes con SAF primario y aquellos con SAF secundario, a diferencia de lo informado en otras series, donde la asociación al menos con LEG incrementa notablemente la prevalencia de EVC en los pacientes con SAF. También el estudio mostró una edad promedio en los pacientes que tuvieron EVC de 36 años, lo cual destaca la importancia de sospechar esta patología en pacientes jóvenes con EVC. Se observó que al igual que en otras series de la literatura la mayoría de los EVC isquémicos arteriales fueron de vasos de mediano y gran calibre. Además resulta interesante como mediante las nuevas técnicas de angiografía por resonancia magnética se logra demostrar las oclusiones arteriales en estos pacientes, que quizás quedará pendiente por estudiar en un estudio prospectivo, la evolución posterior de todas estas vasculopatías intracraneales identificadas en el estudio. El estudio también nos mostró la frecuencia de trombosis venosa entre los pacientes con SAF que presentan eventos vasculares cerebrales, en este caso de alrededor del 20%, lo cual nuevamente apoya la sospecha de SAF en pacientes jóvenes con trombosis venosa cerebral.

Como era de esperarse en el análisis comparativo de los diferentes factores de riesgo vascular clásicos para EVC no mostró relación alguna con la presencia de infartos en pacientes con SAF, al menos en este estudio, lo cual está de acuerdo con la edad joven de la población estudiada donde las variables clásicas como tabaquismo, etilismo, diabetes o hipertensión, tienen poca relevancia y son otros factores no mecanismos los que se asocian con EVC en el joven. Sin embargo resulta notable que a pesar de que sólo en 1 paciente se logró demostrar una fuente cardioembólica, (endocarditis de Libman-Sacks) y por tanto se estableció el mecanismo de EVC, la presencia de alguna anomalía valvular cardíaca (engrosamiento o insuficiencia) fue significativamente más frecuente en los pacientes con EVC. Este hallazgo, si bien no es suficiente como para atribuir un mecanismo embólico del EVC a estos pacientes, si arroja nuevos tópicos de investigación a este respecto, y además resalta la importancia de incluir estudios de ecocardiografía transesofágica en este grupo de pacientes, cuando se de el caso de no identificar algún tipo de oclusión arterial intracraneal. Por otra parte, el estudio de angiorresonancia logró identificar la presencia de vasculopatía intracraneal

como causa del evento isquémico cerebrovascular (alrededor del 50% de los que contaban con angiografía), por lo que también siempre deberá considerarse la necesidad de estudiar las circulación intracraneal en pacientes con SAF y EVC.

Si bien el estudio corroborará la importancia del tratamiento antitrombótico para prevenir eventos tromboticos, en este caso en cerebro, en los pacientes con SAF, el hecho de que el análisis individual del uso de anticoagulantes orales no arrojará diferencias entre los grupos, cuando la aspirina si mostró significativamente un efecto protector para EVC, nos vuelve a inmiscuir en la controversia que han despertado algunos autores en torno al tratamiento preventivo de trombosis en los pacientes con SAF, como en el caso del doctor Bick, quien es el principal defensor de la hipótesis clínica sobre la pobre protección que brinda la warfarina y la mejor tasa de prevención que este autor logra con la combinación de clopidogrel y heparina en estos pacientes. Sin embargo, como se comentó en el marco teórico, realmente no se ha logrado demostrar fehacientemente esta hipótesis y, por el contrario, si se han publicado diversos estudios que demuestran la notable disminución del riesgo de trombosis en pacientes con SAF que reciben anticoagulación oral, con una importante relación inversa entre el grado de INR y la tasa de recurrencia de trombosis en pacientes con SAF que reciben anticoagulación oral. De tal manera que hasta ahora las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico de estos pacientes continúan siendo fundamentadas en el uso de warfarina, lo cual no quita valor a los resultados de este estudio, que sugiere quizás ampliar las investigaciones a este respecto hasta establecer adecuadamente el valor de cada modalidad de tratamiento antitrombótico, mediante estudios ahora prospectivos, controlados y aleatorizados.

VII.- CONCLUSIONES

Este estudio mostró una prevalencia similar de EVC en pacientes con SAF primario y secundario. En los pacientes con SAF y EVC se identificó un predominio de afectación a la arteria cerebral media, seguido por trombosis venosa cerebral y en último lugar circulación posterior, además de que se encontró una mayor frecuencia de valvulopatía en los pacientes con SAF y EVC que en aquellos sin EVC. Estos hallazgos destacan la importancia de una evaluación integral en pacientes con SAF, que incluya angiografía cerebral mediante resonancia magnética y ecocardiografía transtorácica y transesofágica, con objeto de determinar adecuadamente el mecanismo de EVC en cada uno de estos pacientes en particular. También se reafirma con este estudio la necesidad de evaluar para síndrome de antifosfolípidos a todo paciente joven con EVC de causa no definida, y sobre todo a pacientes que presenten trombosis venosa cerebral. Al menos en este estudio no queda tan bien establecido el beneficio de la anticoagulación oral para prevenir EVC en pacientes con SAF, mientras que resultó de mayor utilidad el uso de aspirina, lo cual si bien no es concluyente, dadas las limitaciones del estudio, destaca la importancia de realizar estudios multicéntricos y prospectivos que establezcan el verdadero lugar de cada tratamiento antitrombótico en la prevención de eventos vasculares cerebrales en los pacientes con síndrome de antifosfolípidos.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Afeltra A. Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* - 8-JUL-2003; 61(1): 108-10
2. Amigo MC. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-MAY-2000; 26(2): 331-48
3. Amigo MC. Prognosis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-AUG-2001; 27(3): 661-9
4. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* - 01-FEB-2003; 17(1): 115-47
5. Branch DW. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* - 01-JAN-2000; 182(1 Pt 1): 122-7
6. Bruce IN. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.
 - a. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-MAY-2000; 26(2): 257-78
7. Cakmak S. Cerebral venous thrombosis: clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* - 8-APR-2003; 60(7): 1175-8
8. Cuadrado MJ. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-AUG-2001; 27(3): 507-24, v
9. Derksen RH. Low dose aspirin after ischemic stroke associated with antiphospholipid syndrome. *Neurology* - 8-JUL-2003; 61(1): 111-4
10. Donohoe S. Detection and clinical associations of antiprothrombin antibodies. *Am J Med* - 15-FEB-2001; 110(3): 229-30
11. George J. Accelerated atheroma, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-AUG-2001; 27(3): 603-10, vii
12. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 01-DEC-2003; 49(12): 696-741
13. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* - 24-JUN-2003; 168(13): 1675-82
14. Hilton DA. Neuropathological findings in Sneddon's syndrome. *Neurology* - 8-APR-2003; 60(7): 1181-2
15. Hinchey JA. Cerebrovascular complications of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-MAY-1997; 23(2): 293-316

16. Hyers TM. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* - 01-NOV-1998; 114(5 Suppl): 561S-578S
17. Joffe II. Noninfective valvular masses: review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. *Am Heart J* - 01-JUN-1996; 131(6): 1175-83
18. Lamy C. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology* - 25-JUL-2000; 55(2): 269-74
19. Lee RM. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death. *Am J Obstet Gynecol* - 01-SEP-2001; 185(3): 748-53
20. Mottram PM. Mitral valve thrombus mimicking a primary tumor in the antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* - 01-JUL-2002; 15(7): 746-8
21. Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-AUG-2001; 27(3): 633-42, viii
22. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am* - 01-JAN-1997; 81(1): 151-77
23. Shehata HA. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-AUG-2001; 27(3): 643-59
24. Tanne D. Antiphospholipid-protein antibodies and acute ischemic stroke in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* - 28-OCT-2003; 61(8): 1158-9
25. Tanne D. Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology* - 22-APR-1999; 52(7): 1368-73
26. Tietjen. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events. *Neurology* - March 23, 1999; 52(5): 1107
27. Tuhim S. Antiphosphatidyl serine antibodies are independently associated with ischemic stroke. *Neurology* - 22-OCT-1999; 53(7): 1523-7
28. Warren JB. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* - 01-JUN-2004; 31(2): 345-72, vi-vii
29. Welsch S. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Obstetric concerns and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* - 01-FEB-1997; 23(1): 71-84
30. Westney GE. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin* - 01-OCT-2002; 18(4): 805-17

31. Wityk RJ. Diagnostic evaluation of stroke. *Neurol Clin* - 01-MAY-2000; 18(2): 357-78.