



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL
EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO.

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Diego Ruben Posadas Pinto

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Fernando Daniel Flores Silva

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y RADIOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL
EN PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. CARLOS GERARDO CANTU BRITO

Jefe de Servicio

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. FERNANDO DANIEL FLORES SILVA

Director de Tesis

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. FELIPE VEGA BOADA

Profesor titular del curso de Neurología Clínica

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
4. JUSTIFICACIÓN	9
5. HIPÓTESIS	10
6. OBJETIVOS	10
a. Objetivo primario y secundarios	10
7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS	11
a. Selección de casos	11
b. Criterios de inclusión y exclusión	11
c. Definición de variables	12
8. RESULTADOS	13
9. DISCUSIÓN	20
10. CONCLUSIONES	23
11. BIBLIOGRAFÍA	24

1. RESUMEN

Antecedentes

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) se define como un padecimiento de eventos tromboticos tanto arteriales como venosos, ocurrencias de abortos, acompañado de leve trombocitopenia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) como anticoagulante Lúpico (AL), anticardiolipina (ACL), anti B2-glicoproteína-I (aB2-GPI), cuando ocurre en asociación a lupus eritematoso generalizado se le denomina SAF secundario (1). Ha sido relacionado en pacientes jóvenes con Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) en varias de sus modalidades.

Objetivo principal

Describir las características del EVC asociado a SAF en una población mexicana en un hospital de 3er nivel de atención

Método

Descriptivo de una base de datos desde el 2000 a 2018 de pacientes con EVC y SAF.

Resultados

Se estudiaron 121 pacientes que cumplen criterios con SAF y EVC, de las cuales 100 son mujeres (82%), la media de edad fue de 44 años (± 11.7), 81 pacientes (67%) corresponde a SAF secundario. Entre los factores de riesgo cardiovascular asociados el más frecuente es dislipidemia 44 (36%) seguido de hipertensión arterial 42 (34%). La forma de presentación más frecuente fue la isquemia cerebral 85 (70%), seguido de la forma hemorrágica 22 (18%) y la trombotis venosa cerebral 14 (12%). El pronóstico al seguimiento fue para Rankin 0-1, 71 pacientes (58%), Rankin 2-4, 28 (23%), y Rankin 5-6, 22 (18%). De las muertes al seguimiento el 8.3% es atribuible a la EVC.

Cuando se comparan los subtipos de EVC considerando isquemia, hemorragia y TVC, la diferencia estratificada es a favor de TVC con el mejor pronóstico 78% Rankin 0-1, 60% para isquemia cerebral, 40% para hemorragia ($p=0.025$). El anticuerpo más asociado con la ocurrencia de isquemia cerebral y HIC fue anticardiolipina IgM (73%) comparado con TVC (43%) ($p=0.052$).

Conclusiones

La ocurrencia de enfermedad vascular cerebral y síndrome antifosfolípido afecta predominantemente al género femenino y en concurrencia con LEG, el pronóstico funcional puede ser malo con mortalidad elevada particularmente en los casos de hemorragia cerebral, con el mejor pronóstico en TVC.

2. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) se define como un padecimiento de eventos tromboticos tanto arteriales como venosos, ocurrencias de abortos, acompañado de leve trombocitopenia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) como anticoagulante Lupico (AL), anticardiolipina (ACL), anti B2-glicoproteína-I (aB2-GPI).

Los pacientes con aPL con evidencia clínica y sin datos de otra enfermedad sistémica se define como Síndrome Antifosfolípido primario o el estar asociado a otras condiciones como Lupus Eritematoso Sistémica (LES), infecciones, drogas o malignidad definido como secundario.(1)

Así también en la literatura se ha relacionado en pacientes jóvenes con EVC y la positividad de anticuerpos Antifosfolípido, de acuerdo a estudios esto es controversial la relación de los anticuerpos como factor de riesgo para EVC recurrente.(3)

Patogénesis: existe una fuerte asociación entre los anticuerpos (aPL) y fenómenos tromboticos, muchos anticuerpos que se relacionan con SAF produciendo trastorno de los mecanismos de coagulación y anticoagulación.

Los infartos cerebrales pueden ocurrir en cualquier territorio vascular, en la angiografía cerebral se puede evidenciar la oclusión de una rama o tronco arterial en un tercio de los pacientes que se estudian con SAF(APASS, 1990),Así también las lesiones de válvulas cardiacas que se encuentran asociados a esta patología que predisponen a formación de émbolos cardiacos y en ecografía Transtorácica se encuentra anormal en un tercio de pacientes representado un potencial riesgo de EVC de origen cardioembólico.

Otros mecanismos involucrados como causa de EVC es la aterogénesis acelerada en SAF ya que los anticuerpos antifosfolípidos actúan como proanticoagulante y proaterogénico activado (oxidación modificada de lipoproteínas de baja densidad(LDL)) son factores de riesgo.(6,7,8)

Las b2-glicoproteína y anticardiolipina predisponen a un aumento de oxidación de LDL así también el incremento de adhesión de monocitos hacia las células endoteliales . Esto debido a que es cofactor de los linfocitos CD4

Existen múltiples factores de riesgo para la aterogénesis como el tratamiento con esteroides de forma prolongada, hipertensión diabetes, obesidad, dislipidemia, homocisteinemia y el tabaquismo.(6)

En estudios complementarios como ultrasonido Doppler carotideo para la valoración de engrosamiento de intima media o presencia de placas de aterosclerosis es un marcador de alta sensibilidad para estos hallazgos. En un estudio en el que se incluyeron 28 pacientes con SAF los cuales se examinó con ecografía Doppler color y alta resolución en modo B para la medición de grosor de intima media, se encontró el incremento de riesgo de 3 veces para EVC en comparación a grupo control.(6,9)

Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos tienen alto riesgo de Trombosis venosa en los que se incluye proteína C reactiva, mutación de factor V Leiden, siendo en jóvenes con eventos de trombosis venosas del sistema superficial y profundo provocando infartos hemorrágicos.

También está descrito trombosis como complicaciones del embarazo asociado a anticuerpos antifosfolípidos, en estudio retrospectivo de 13000 pacientes se encontró una prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en un 20% entre las mujeres con pérdidas fetales en comparación del 5% de mujeres, por otro lado la asociación aCL con partos prematuros debido a preclampsia o eclampsia y limitación de crecimiento intrauterino(10).

El infarto cerebral se puede presentar en cualquier territorio vascular. En lesiones de válvulas cardiacas que se encuentra asociado a SAF por mecanismo de embolismo cardiaco como consecuencia de infarto cerebral, así también los anticuerpos antifosfolípido que se encuentran presentes en el primer evento isquémico se asocia como factor de riesgo pero el rol de estos en infarto recurrente no está bien definido. Esto también implica la relación del EVC en paciente jóvenes, mientras que a medida que aumenta la edad se relaciona con otros factores de riesgo.(4)(5)

Las mujeres con síndrome antifosfolípido tienen mayor riesgo de EVC isquémico, en un reciente estudio cohorte Framingham el cual analiza mujeres y hombres sin historia de EVC o ataque Isquémico transitorio (AIT) con anticuerpos anticardiolipina elevada, donde se encontró un riesgo elevado de presentar EVC o AIT en mujeres con estos anticuerpos positivos. (Janardhanetal.,2004).

Factores que predisponen a evaluación de Síndrome Antifosfolípido en un paciente con EVC son :

- Pacientes < de 40 años
- Infarto Cerebral recurrente
- Trombocitopenia, pérdida fetal, trombosis venosa documentada.
- Lupus Eritematoso Sistémico u otra enfermedad de tejido conectivo

Existen factores que predisponen a mayor riesgo de incremento de thrombosis en general :

- Elevada persistencia de anticuerpos anticardiolipina IgG
- Presencia de b2-Glicoproteina
- Incremento de Anticoagulante Lupico.

Anormalidades en Laboratorio:

Criterios diagnosticos:

-Criterio Clínico.-

- Trombosis Vascular:

Uno o más episodios clínicos de trombosis venosa o arterial en cualquier órgano o tejido. Debe confirmarse por

Estudio de imagen Doppler o histopatología con evidencia de inflamación de la pared del vaso sanguíneo.

- Morbilidad en el embarazo:

Una o más muertes fetales inexplicables dentro de las 10 semanas de gestación con morfología normal documentado

por ultrasonido.

O uno o más nacimientos prematuros o neonatos morfológicamente normales antes de las 34 semanas de gestación

debido a insuficiencia placentaria severa, eclampsia o preeclampsia severa.

O tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas no explicados, con exclusión de anatomía

materna o anomalías hormonales así también de alteración cromosómica materna y paterna.

Criterios de Laboratorio.-

- A. Anticoagulante Lúpico (AL) presente en plasma dos o más después de las 12 semanas por separado de acuerdo a las guías de la sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- B. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) IgG/ IgM en sangre presentes en títulos medios o altos (40 GPL o MPI , o > 99 percentiles) dos o más ocasiones después de 12 semanas estandarizado por ELISA.
- C. Anti-b2glicoproteína anticuerpo IgG e IgM en suero o plasma (>99 percentiles) presente en dos o más ocasiones más de 12 semanas estandarizado por ELISA. (5)(4)

Respecto al Estudio de imagen la Resonancia Magnética en pacientes con SAF (primario y secundario) y EVC se puede revelar pequeño foco de alta señal en sustancia blanca o puede observarse múltiples lesiones, así también puede encontrarse datos de Leucodistrofia o Atraxia cerebral. (2)

Tratamiento:

Dentro de lo que corresponde a trombosis venosa la heparina de bajo peso molecular dentro de los primeros 5 días y luego realizar el cambio de warfarina con ajustes de dosis de acuerdo a Índice normatizado ratio (INR) en rangos de (2-3) reducen en riesgo de recurrencia entre el 80% al 90%.(1). En 109 pacientes con SAF que fueron randomizaron (el 89% de pacientes con trombosis venosa) en seguimiento durante 3,6 años, la incidencia de recurrencia de trombosis fue de 11.1% en pacientes con uso de warfarina en dosis altas y el 5.5% con dosis de warfarina en dosis moderada.

SAF asociado a LES por su mecanismo de activación inflamatoria está indicado corticoesteroides e inmunosupresores, en el tratamiento agudo se debe evitar la extensión de la lesión así como el inicio de antiplaquetarios, el mantenimiento de la presión arterial.

En tratamiento secundario al EVC tanto los agentes antiplaquetarios y los anticoagulantes está indicado en pacientes con SAF

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

EL Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune con presencia de eventos trombóticos en múltiples sistemas pero se presenta comúnmente a nivel del Sistema Nervioso central manifestándose como Infarto cerebral principalmente en la población joven.

La presentación del evento vascular cerebral es independiente si el síndrome de antifosfolípido es primario o es secundario a alguna otra enfermedad reumatológica principalmente Lupus eritematoso sistémico

No se ha documentado la causa exacta del origen de los eventos vasculares cerebrales en el síndrome de antifosfolípido, la fisiopatología de la misma enfermedad favorece a origen aterotrombótico o cardioembólico, los cuales pueden producirse de

En SAF puede haber cualquier tipo de evento de origen cardioembólico, aterotrombótico que radiológicamente tienden a ser más extensas y dar cierto tipo de clínica dependiendo de la localización, así también se pueden presentar como infartos lacunares o enfermedad microangiopática, por lo que es importante conocer las características clínicas y radiológicas.

4. JUSTIFICACION

Como es conocido el síndrome de antifosfolípido es una patología que debe de sospechar en pacientes jóvenes que se presentan con enfermedad vascular cerebral sin ninguna enfermedad crónica degenerativa.

Además de ser un factor de riesgo independiente, la fisiopatología de la enfermedad en relación con la aterosclerosis es conocida e incluso aumenta la segunda por lo que favorece a afectación tanto cerebrovascular como cardiovascular.

Son pocas las descripciones de series de pacientes en las cuales se pueda caracterizar la presentación de la enfermedad cerebrovascular como manifestación de enfermedad de síndrome de antifosfolípido.

La tendencia es que existen ciertos anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina , B2 glicoproteína anticoagulante lúpico) que se pueden asociar a cierto tipo de evento vascular cerebral o a recurrencia de los mismos , por lo que se considera importante encontrar si existe dicha asociación.

5. HIPÓTESIS

El tipo de Evento vascular cerebral mas frecuentemente asociado es trombosis venosa cerebral

6. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Describir las características del EVC asociado a SAF en una población mexicana en un hospital de 3er nivel de atención

Objetivos Específicos:

Describir patrones radiológicos asociados a infarto cerebral y SAF

Describir las diferentes manifestaciones clínicas en pacientes con Infarto Cerebral en SAF.

Determinar los diferentes tipos de Infarto Cerebral y la frecuencia de los mismos en paciente por SAF

Determinar los diferentes sitios topográficos de presentación de evento cerebro vascular

Conocer factores de riesgo cardiovascular asociados a pacientes con Evento vascular cerebral y Síndrome de antifosfolípido.

Conocer si existe relación entre algún tipo de anticuerpo especifico y el tipo de evento vascular cerebral asi como su recurrencia

Conocer el pronóstico de los pacientes con evento vascular cerebral asociado a Síndrome de Antifosfolípido.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS

Tipo y diseño general del estudio:

Retrospectivo, Descriptivo en una base de datos desde el 2000 hasta el 2018 de pacientes con Infarto cerebral y Síndrome Antifofolípido.

Definiciones operacionales de las variables

Características demográficas:

Edad.- tiempo transcurrido de un individuo desde su nacimiento, corresponde a variable categórica

Sexo.- conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculino y femenino, corresponde a variable categórica

Tabaco.- producto agrícola derivado de una hoja llamada Nicotina tabacum que al combustionarse forma humo, su principio activo la Nicotina la cual la hace aditiva, comercializada en todo el mundo, corresponde a variable categórica.

Alcohol.- compuesto químico orgánico que contiene un grupo hidroxilo (-OH) en sustitución a un átomo de hidrógeno, depresor del Sistema Nervioso Central que pertenece al grupo de sedantes junto a barbitúrico y benzodiazepinas, corresponde a variable categórica.

Diabetes Mellitus.-trastorno metabólico que se caracteriza por elevación de glucosa de forma persistente y crónica, se acompaña de otros problemas metabólicos en lípidos, proteínas, sales minerales y electrólitos, corresponde a variable categórica.

Hipertensión Arterial.- Enfermedad crónica caracterizada por un incremento de la presión arterial sanguínea de forma continua en las paredes de las arterias, variable categórica.

Obesidad.-enfermedad crónica caracterizada por acumulación excesiva de grasa en todo el cuerpo siendo factor de riesgo cardiovascular, corresponde a variable categórica.

Dislipidemia.-condición patológica en la cual se presenta alteración de metabolismo de lípidos, siendo factor de riesgo cardiovascular, corresponde a variable categórica.

Clasificación TOAST: Sistema de Clasificación de los diferentes subtipos etiológicos de infarto basado en hallazgos clínicos y estudios diagnósticos de Neuroimagen (TC, RMN cerebral, ultrasonografía de vasos carotídeos extracraneales y angiografía cerebral) ecocardiografía transtorácica y determinación de factores Protrombóticos. Compuesto por 5 subtipos etiológicos: Aterotrombótico, embolismo cardiaco, enfermedad de pequeño vaso y otras causas (vasculopatía no aterosclerótica y causas hematológicas), etiología no determinada (infartos cerebrales con evaluación incompleta, de etiología no determinada y aquellos infartos con dos o más causas potenciales (múltiples etiología) (11).

Aterotrombotico: fenómeno patológico en cual se forma un trombo sobre una lesión aterosclerótica preexistente, variable categórica.

Operacionales

Síndrome de antifosfolípido: paciente con o sin antecedentes previos de eventos trombóticos asociados, con anticuerpos antifosfolípidos positivos

Síndrome de antifosfolípido primario: se define como el que se presenta sin alguna otra enfermedad sistémica

Síndrome de antifosfolípido secundario: se define como cuando está asociado a otras condiciones como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), infecciones, drogas o malignidad definido como secundario

Enfermedad cerebrovascular: contar con diagnóstico previo de enfermedad cerebrovascular o haber debutado con la misma

Tipo de evento vascular cerebral: entre los cuales se encuentran como variables: evento vascular isquémico, Hemorragia intraparenquimatosa, Hemorragia subaracnoidea, trombosis venosa cerebral. Incluye la descripción del previo y el actual.

Anticuerpos antifosfolípidos: dentro de los cuales se evaluarán tanto en IgM como en IgG anticardiolipina y B2 glicoproteína, así como el anticoagulante lúpico

Imagen cerebral: se refiere a la presencia de tomografía cerebral, resonancia magnética o ambas

Descripción de la lesión: que incluye el lugar anatómico y el lado afectado

Territorio vascular afectado: anterior, posterior o ambos

Escala de Rankin: se refiere a la escala de funcionalidad en la última valoración clínica

Mortalidad: si está o no relacionada a evento vascular cerebral

UNIVERSO DEL ESTUDIO, SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó cálculo de tamaño de muestra ya que se utilizaron datos de archivo de todos los pacientes con diagnóstico de Infarto Cerebral y Síndrome Antifosfolípido.

Criterios de inclusión

Pacientes encontrados en la base de datos de síndrome de antifosfolípidos y evento vascular cerebral

Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos de síndrome de antifosfolípido.

Paciente que no tengan estudio de imagen que pueda describirse

8. RESULTADOS

Se estudiaron 121 pacientes que cumplen criterios con SAF y EVC de los cuales 100 son de género femenino (82%) , con una mediana de edad 44 años , con rangos de edad entre 35 y 53 años. Dentro de los dos tipos de síndrome de antifosfolípido se encontró con mayor frecuencia el lupus secundario encontrándose en 81 pacientes (67%). Dentro de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la población dislipidemia es la mas frecuente presentándose en 36.4% de los sujetos estudiados seguido de Hipertension arterial sistémica en 34.7% de los pacientes estudiados. El tabaquismo, el etilismo y diabetes se presentaron en porporciones menores comparada con las dos primeras mencionadas.

Respecto a la enfermedad vascular cerebral 29 pacientes (24%) presentan antecedente de eventos vasculares previos. El evento vascular estudiado e el ultimo que presento el paciente es principalmente el evento vascular isquémico (70.2%) seguido de la hemorragia cerebral la cual se ha presentado en (16.5%) , el tipo de evento vascular menos frecuente es la trombosis venosa cerebral (11.6%) .

Respecto al seguimiento clínico y secuelas la mayor parte de los estudiados presento un Rankin de seguimiento entre 0 – 1 presentandose en 58.7% , aunque la severidad o muerte no es un valor a no tomar en cuenta ya que se presenta en 18.2% de los cuales 8.2% fallecieron secundario al evento vascular cerebral (Tabla 1)

Las características de acuerdo al subtipo de evento vascular cerebral se describen en la tabla 2. En la cual no hay diferencias significativas en el rango de edad de presentación ya que todas son muy similares . Respecto a la reaccion entre los distintos subtipos de anticuerpos antifosfolípidos y el tipo de Evento vascular cerebral , llama la atención que no existe diferencia significativa en la positividad de algunos subtipos de anticuerpos, los valores de anticardiolipina IgM se mantienen muy similares entre los tres grupos de mayor importancia , 73% en evento vascular isquemico , 72% en evento vascular hemorragico y en menor proporcion trombosis venosa cerebral en 42%. El anticuerpo B2 glicoproteina IgG se asocia en mayor proporción con evento vascular isquémico (58%) , aunque mantiene el mismo comportamiento de similitud con el evento hemorragico que se presenta en 50% de los pacientes.

Como se menciona el evento vascular previo se presenta en 24 % de los pacientes , el grupo del evento vascular cerebral hemorragico es el que se mayor antecedente de evento vascular previo presentándose en 41% , de este grupo el antecedente tanto en el grupo de evento vascular isquemico y hemorragico es el el del evento vascular isquemico presentándose en 17.6% y 31.8% , siendo mayor el antecedente de evento vascular isquemico en los pacientes con evento vascular hemorrágico.

El antecedente de crisis convulsivas es importante para la posterior discusión ya que se presenta con una frecuencia importante mayor del 30 % , siendo mas frecuente el grupo de evento vascular

isquémico (46.4%) en comparación al hemorrágico que se presenta en 36.4 % de los estudiados , valor similar al 35% de los pacientes que presentaron crisis convulsivas del grupo de trombosis venosa cerebral.

Existe mucha similitud en los tres grupos en el antecedente de trombocitopenia (45.9% -50%-35.7%) , siendo tanto en trombocitopenia como en anemia hemolítica el grupo de evento vascular cerebral hemorrágico el mas frecuente.

La mayor parte de los estudiados no presentaban tratamiento previo al ultimo evento vascular cerebral presentado , siendo el grupo de los que se presentaron con Trombosis venosa cerebral el mas frecuente , presentándose en 10 pacientes (71.4%) . De los grupos con tratamiento previo , el grupo del evento vascular hemorrágico es el mas relacionado a uso previo de anticoagulante presentándose en 45.5% . La mayor mortalidad asi como la escala de Rankin se asocia principalmente con el grupo del evento vascular hemorrágico , con una mortalidad de 32% y Rankin de 5-6 en 41%. La menor frecuencia de mortalidad y la escala de Rankin mas favorable se presenta en los pacientes con TVC (ver tabla2)

Tabla 1 Características basales

Variable	Resultado n=121
Género femenino	100 (82%)
Edad	44 (35-53)
LEG	81 (67%)
Diabetes	14 (11.6%)
HAS	42 (34.7%)
Dislipidemia	44 (36.4%)
Tabaquismo	22 (18.2%)
Etilismo	20 (16.5%)
EVC previo	29 (24%)
EVC actual	
EVC isquémico	85 (70.2%)
Hemorragia intracerebral	22 (18.2%)
Trombosis venosa cerebral	14 (11.6%)
Rankin al seguimiento	
0-1	71 (58.7%)
2-4	28 (23.1%)
5-6	22 (18.2%)
Muerte atribuible a EVC	10 (8.3%)

Tabla 2 . Características de acuerdo a subtipo de EVC

Variable	Isquémico n=81	Hemorrágico n=22	TVC n=14	Valor de p
Edad	44 (36-52)	43 (31-57)	37 (32-53)	NS
ACLIgG	31 (9-104)	25 (5-100)	9 (4-39)	NS
ACLIgM	17 (9-36)	18 (6-53)	11 (6-47)	NS
B2GLP IgG	10 (4-67)	6 (3-71)	5 (13-14)	NS
B2GLP IgM	9 (3-25)	10 (4-141)	5 (3-20)	NS
ACLIgG positivos	64 (75%)	13 (59%)	10 (71%)	NS
ACLIgM positivos	62 (73%)	16 (72%)	6 (42%)	0.052
B2GLP IgG positivos	56 (65%)	11 (50%)	6 (43%)	0.061
B2GLP IgM positivos	50 (58%)	12 (54%)	8 (57%)	NS
Anticoagulante lupico	45 (53%)	11 (50%)	5 (35%)	0.067
LEG	59 (69%)	14 (63%)	9 (64%)	NS
DM	7 (8.2%)	5 (22%)	2 (14%)	NS
HAS	1 (1.2%)	10 (45%)	4 (28.6%)	NS
Dislipidemia	34 (40%)	6 (27%)	4 (28%)	NS
Tabaquismo	20 (23%)	2 (9%)	0	NS
Abortos	18 (21%)	4 (18%)	5 (35%)	NS
EVC previo	19 (22%)	9 (41%)	1 (7%)	NS
Tipo EVC previo				0.041
Isquemia	15 (17.6%)	7 (31.8%)	0	
Hemorragia	2 (2.4%)	1 (4.5%)	0	
TVC	2 (2.4%)	1 (4.5%)	1 (7%)	
Crisis convulsivas	39 (46%)	8 (36.4%)	5 (35%)	NS
TEP	13 (15.3%)	2 (9.1%)	2 (14.3%)	NS
TVP	22 (26%)	6 (27%)	2 (14.3%)	NS
Infarto al miocardio	4 (4.7%)	3 (13.6%)	0	NS
Trombocitopenia	39 (45.9%)	11 (50%)	5 (35.7%)	NS
Anemia hemolítica	10 (12%)	4 (18%)	1 (7%)	NS
Tx antitrombotico previo				0.026
Ninguno	49 (57.6%)	10 (45.5%)	10 (71.4%)	
Antiagregante	22 (25.9%)	2 (9.1%)	1 (7%)	
Anticoagulacion	14 (16.5)	10 (45.5%)	3 (21%)	
Muerte asociada a EVC	2 (2.4%)	7 (32%)	1 (7%)	0.022
Rankin				0.025

0-1	51 (60%)	9 (41%)	11 (78%)	
2-4	22 (26%)	4 (18%)	2 (14%)	
5-6	12 (14%)	9 (41%)	1 (7%)	

La presentación de SAF secundario es mucho mas frecuente en comparacion al primario casi por el doble de proporción , sin diferencias significativas en la edad , asi como los valores máximos de los distintos tipos de anticuerpos antifosfolípidos , con similitudes notables (tabla3). Respecto al tratamiento antitrombótico previo el síndrome de antifosfolípido primario no tenia ningún medicamento en 72.5% en comparación al síndrome de antifosfolípido secundario que se presenta en 49%.

No hay diferencia entre los tipos de eventos vasculares cerebrales y el síndrome de antifosfolípido primario y secundario , el pronostico es mejor en los pacientes con síndrome de antifosfolípido primario en comparación al secundario , la escala de Rankin 5-6 es de 23% en el SAF secundario contra 7.6% del SAF primario (ver tabla3)

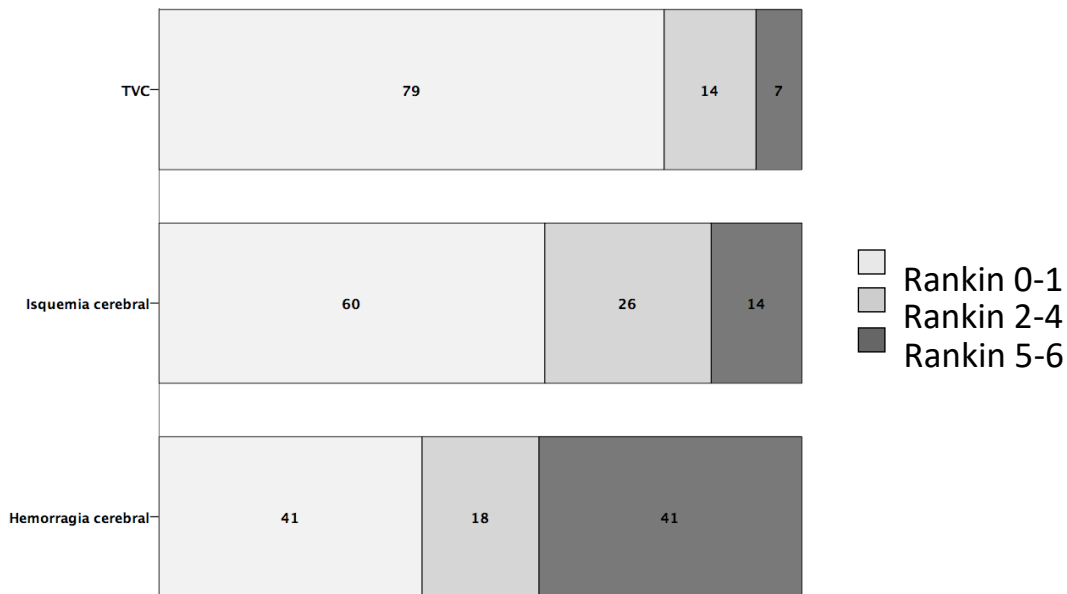
Este ultimo dato se corrobora de mejor manera en el grafico 1 , en donde se observa que el mejor pronostico y la menor tasa de secuelas se presenta en los pacientes que presentan Trombosis venosa cerebral 79% presentan Rankin 1 y 2 en el seguimiento. El grupo del evento vascular hemorragico tiene una menor proporción de secuelas minimas presentándose en rankin 1 -2 en 41% y presenta ese mismo porcentaje en rankin 5-6 .

Tabla 3 Características por tipos SAF

Variable	SAF primario n=40	SAF secundario n=81	Valor p
Edad	44 (35-44)	43 (35-52)	NS
ACLIgG	39 (6-43)	22 (7-75)	NS
ACLIgM	14 (7-36)	19 (7-42)	NS
B2GLP IgG	17 (4-103)	6 (4-48)	NS
B2GLP IgM	7 (3-25)	10 (4-25)	NS
ACLIgG positivos	30 (75%)	57 (70%)	NS
ACLIgM positivos	25 (62%)	59 (72%)	Ns
B2GLP IgG positivos	27 (67%)	46 (56%)	NS
B2GLP IgM positivos	21 (52%)	49 (60%)	NS
Anticoagulante lupico	20 (50%)	41 (50%)	NS
Tx antitrombotico previo			0.032

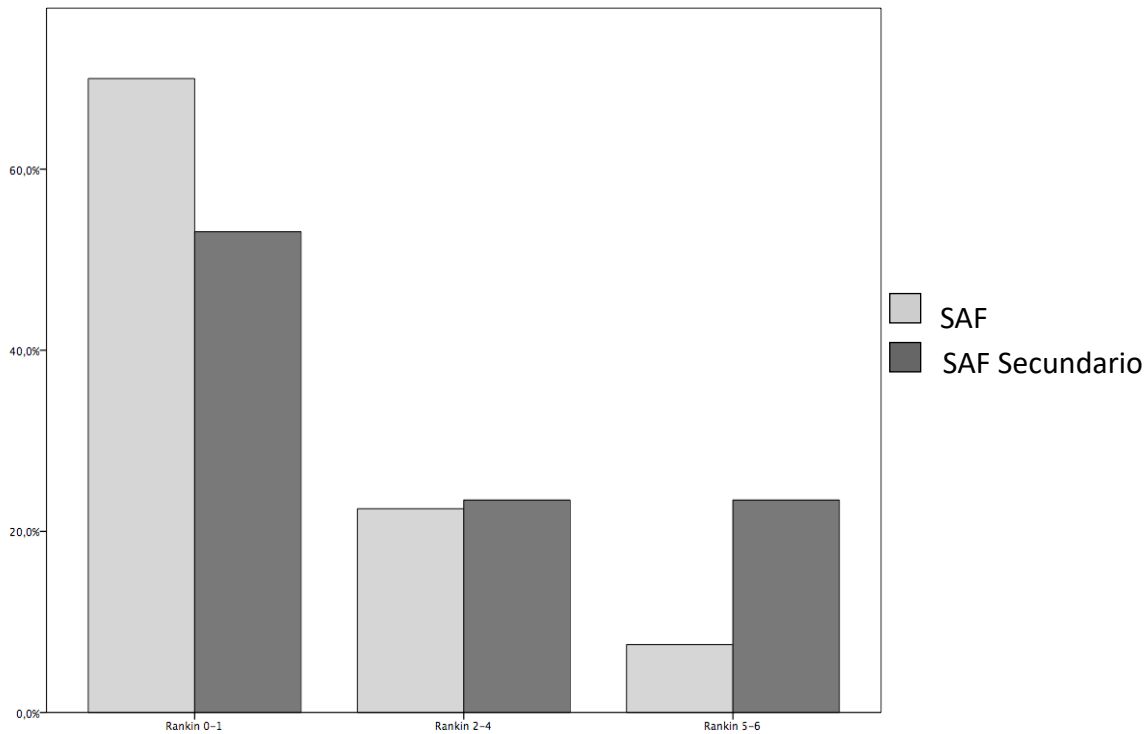
Ninguno	29 (72.5%)	40 (49%)	
Antiagregante	7 (17.5%)	18 (22%)	
Anticoagulacion	4 (10%)	23 (28%)	
EVC previo	10 (25%)	19 (23%)	
EVC actual			NS
EVC isquémico	27 (67.5%)	58 (71%)	
Hemorragia intracerebral	8 (20%)	14 (17%)	
Trombosis venosa cerebral	5 (12.5%)	9 (11%)	
Rankin			0.079
0-1	28 (70%)	43 (53%)	
2-4	9 (22.5%)	19 (23%)	
5-6	3 (7.5%)	19 (23%)	

Gráfico 1 mRs al seguimiento por subtipo de EVC en SAF



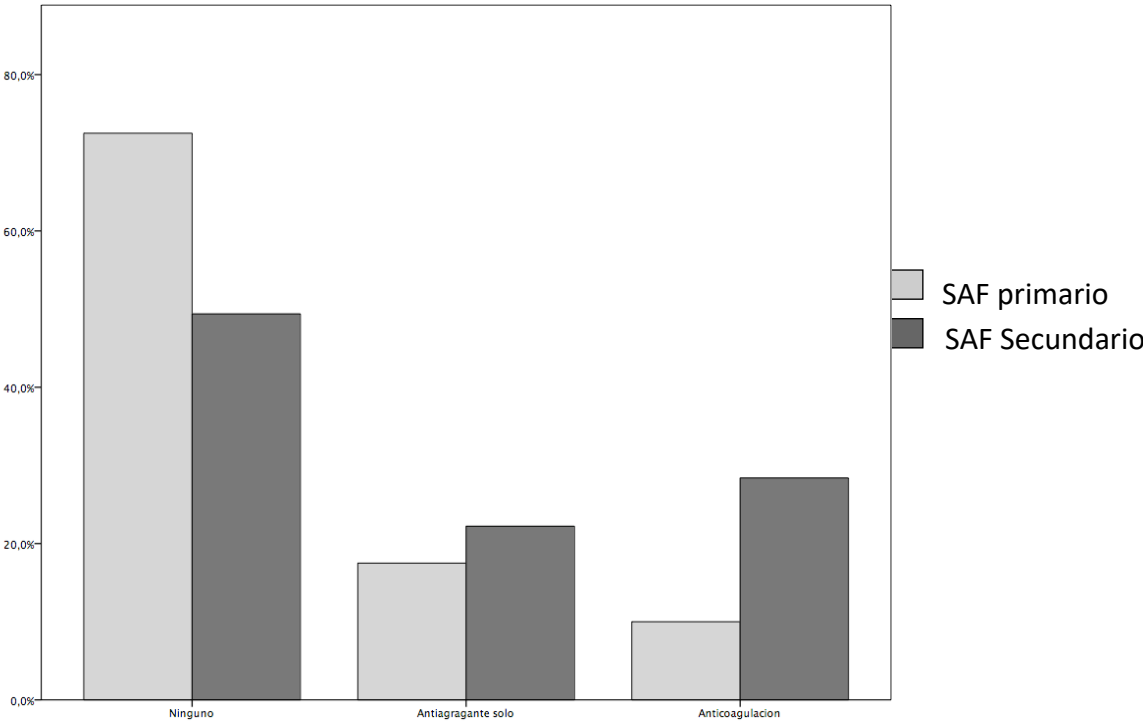
De acuerdo al tipo de SAF se puede observar en el gráfico 2 que el grado de severidad y secuela es mucho mayor en el SAF secundario en comparación al primario, la escala de Rankin 5-6 es mucho mayor en el SAF secundario presentándose en más del 20% en comparación al primario que alcanza 5%

Gráfico 2 mRs al seguimiento de acuerdo a tipo de SAF



En el gráfico 3 se ejemplifica lo antes mencionado que el paciente con SAF primario es más frecuente encontrarlo sin tratamiento previo, aunque el SAF secundario no es nada despreciable dicho valor. Los pacientes con SAF secundario la mayor parte de las veces presentaban tratamiento ya establecido principalmente anticoagulante en comparación a antiagregante.

Gráfico 3 Tratamiento antitrombotico previo a EVC según tipo SAF



9. DISCUSION

A modo de antecedentes existen algunos puntos importantes que pueden discutirse previo a corroborar los hallazgos de síndrome de antifosfolípido y evento vascular cerebral. Como la mayor parte de estudios que mencionan síndrome de antifosfolípido la prevalencia de esta patología es mayor en mujeres de manera ligera (relación 1.2-1) mujer hombre, lo cual no coincide con nuestro estudio en el cual la principal población estudiada es mujer casi un 80%. Lo que si es conocido es que las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos tienen mayor riesgo de desarrollar un EVC (Janardhan et. Al, 2004)

Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares encontrados en el presente estudio llama la atención el porcentaje encontrado de hipertensión arterial sistémica el cuál fue de 34,7%, es sabido que en la población en general incluyendo el paciente joven el principal factor de riesgo es hipertensión arterial sistémica la cual se asocia a EVC en paciente joven en aproximadamente 39% (12), se menciona esta incidencia debido a que la mediana de población de nuestro estudio fue de 44 años. La dislipidemia es otro factor de riesgo importante asociado a EVC en paciente en general incluyendo el paciente joven, aunque es mayor en este ultimo en comparación al general, con una prevalencia de 60% (12), en nuestro estudio la dislipidemia se documentó en 36.4% de los estudiados, siendo este el principal factor de riesgo a tener en cuenta esto probablemente se debe a la aterogénesis acelerada en SAF ya que los anticuerpos antifosfolípidos actúan como proanticoagulante y proaterogénico activado (oxidación modificada de lipoproteínas de baja densidad(LDL)) son factores de riesgo.(6,7,8).

El paciente con EVC en síndrome de antifosfolípido concuerda con el hallazgo del paciente en general presenta principalmente EVC isquémico en aproximadamente 75 a 80% dependiendo de la literatura, en este estudio se presentó en 70.2% de los estudiados, desconocemos debido a que no se estudio la prevalencia de EVC dentro de nuestro Instituto que se podrá considerar, porque existe una relación de aproximadamente 13.5% en general en EVC de cualquier rango y SAF.

La incidencia de hemorragia intraparenquimatosa y SAF no es tan frecuente en un estudio de 250 pacientes solo se presentó en 4 pacientes (13), esto en el contexto de SAF catastrófico el cual en nuestro estudio se presentó únicamente en un paciente que se manifestó con hemorragia intracerebral. En otra serie de estudios en la que se describe la incidencia de lupus y hemorragia intracerebral (14) se presentó en 30.6% de los pacientes el cual guarda cierta relación con el 18.6% de frecuencia de hemorragia intraparenquimatosa, esta diferencia puede deberse a la menor cantidad de pacientes estudiados en este estudio así como se enfocaron en únicamente SAF secundario sin tomar en cuenta SAF primario.

En general la evolución y secuelas del EVC no es tan severa en este estudio, la mayor parte se mantienen entre escala de Rankin 1-2 (58.7%) esto es dependiendo de la extensión del evento y comorbilidades previas que se va a mencionar mas adelante. En el presente estudio se caracterizó los tres grandes grupos de evento vascular cerebral, el isquémico, el hemorrágico que incluye hemorragia subaracnoidea y hematomas subdurales, como se mencionó con anterioridad el EVC isquémico al igual que la literatura ya conocida es el mas frecuente, siendo el mas desastroso funcionalmente el EVC hemorrágico como es esperado en la población en general. Como se planteó en la hipótesis esperaríamos mayor frecuencia de trombosis venosa cerebral en la población

estudiada , esto secundario a que como es sabido la incidencia de esta patología no tan frecuente en general , se ha demostrado en pacientes con Lupus una presentación mas común , hasta 41.2% de los pacientes (Wang et . al.,2015), únicamente se presentó en 11.6% de las pacientes estudiadas , y con antecedentes de las mismas no mayores a 3% , esto puede deberse a infradiagnostico de la misma patología , aunque cabe recalcar que no se han encontrado estudios que mencionen la frecuencia verdadera entre SAF y TVC.

En el análisis de los tres tipos de EVC , existe alguna relación con ciertos tipos de anticuerpos principalmente anticardiolipina IgM y el anticoagulante lúpico , siendo estos mas parecidos en frecuencia en el grupo de EVC isquémico y hemorrágico , y en menor proporción en TVC . Lo que es conocido de los específicos anticuerpos antifosfolípidos es que no se asocian a algún tipo de EVC en general , pero si se han visto asociados a la severidad y pronóstico del EVC con SAF (15) , en este estudio se concluyó que el valor elevado de anticardiolipina IgM se asocia a mayor severidad y el valor elevado de B2 glicoproteína IgG habla de pronóstico a los 3 meses , en algún momento de la realización de nuestro estudio consideramos que existía una correlación entre anticardiolipina IgM y severidad pero no se pudo concluir.

Dentro de la población estudiada otro punto a mencionar es la incidencia de crisis convulsivas en el paciente con SAF y EVC , es bastante elevada en comparación a la población en general , se presentó principalmente en el grupo de isquémico llegando a una incidencia 46% , se esperaría que este número fuera menor al grupo de la TVC (35.7%) ya que una de las manifestaciones clínicas mas frecuentes de la misma son crisis convulsivas. Si bien es sabido que la epilepsia post EVC es aproximadamente 7% en estudios de cohorte longitudinales (16) . En este estudio no se tomó en cuenta la definición de epilepsia si no únicamente crisis convulsivas por lo cual el porcentaje encontrado es mucho mayor, será de importancia conocer la verdadera incidencia de crisis convulsivas por SAF asociado a EVC .

Como ya se mencionó y se corrobora por gráficas el principal de EVC con mayor mortalidad y morbilidad es el hemorrágico , presentando una escala de Rankin 5-6 de 41% esto se corrobora con la fatalidad de casos luego de una hemorragia que puede llegar a ser de 55% el primer año y de 70% a los 5 años . Así como 40 % escala de Rankin entre 3-5 (16) . Los hallazgos son esperados a los ya conocidos en nuestro estudio , llama la atención como dato interesante del presente estudio es que un porcentaje de 31.8 % de los pacientes con hemorragia intraparenquimatosa habían tenido un EVC previo tipo isquémico , por lo que la mayor parte ya tenía tratamiento previo con anticoagulante (45%) por lo que sugiere que este aumento de incidencia puede deberse a complicaciones de tratamiento , deberá de considerarse para estudios futuros.

Por último no menos importante se analizó en el presente estudio la relación entre SAF primario y secundario , cabe mencionar que no hay mayores diferencias entre edad , y conteo de anticuerpos , solo en el uso de tratamiento previo el cual era de esperarse que en el SAF primario estuviera ausente que habla que la mayor parte de los pacientes puede debutar con EVC de cualquier tipo , presentado EVC previo el grupo de SAF primario en 25% contra 23 % de secundario por lo que la recurrencia es independiente del tipo de SAF. El subtipo de EVC es muy similar tanto en el EVC primario y secundario . La diferencia que si es significativa es la escala de Rankin el cual es mucho mayor discapacitante en el grupo de SAF secundario 23% contra 7.5% , esto se debe a las

comorbilidades y las complicaciones que presenta la otra enfermedad autoinmune asociada ya sea lupus o artritis reumatoide.

10.CONCLUSIONES

El Síndrome de antifosfolípido si bien es sabido tiene mucha relación con eventos trombóticos en general , en esta serie se encontraron otros datos de trombosis con valores mayores al 10 % , la relación entre trombosis a nivel de SNC y SAF es conocida , si bien la fisiopatología de trombosis sistémica haría sospechar que sería la principal manifestación a nivel de sistema nervioso central no se pudo corroborar en este estudio , siendo como en la población general el EVC isquemico el mas frecuente , no encontramos series de casos que describan la frecuencia y tipos de EVC asociados a SAF. Al igual que la población en general el evento vascular hemorragico sigue siendo el que tiene mayor morbilidad y mortalidad , la fisiopatología del evento vascular hemorragico puede asociarse a trombocitopenia que es una manifestación hematológica frecuente de SAF , y otro hallazgo que puede sugerir es complicaciones de sobrecoagulación en pacientes con este tipo de evento vascular , esta conclusión se puede inferir por el dato ya mencionado de EVC isquemico previo en este grupo como se menciona en la discusión, se deberá de buscar a partir de esta base si es directamente asociado a variabilidad de INR , actualmente y se encontró en este estudio de manera indirecta que la mayor parte de pacientes anticoagulados utilizan inhibidores de vitamina K , el cual se asocia a mas tasa de sangrado. Aunque los nuevos anticoagulantes aún no están aprobados para profilaxis de eventos trombóticos en SAF.

Existe sospecha de que algún tipo específico de los anticuerpos antifosfolípidos se pueda asociar a recurrencia principalmente el anticoagulante lúpico , estos hallazgos no se pudieron corroborar pero a partir de la base de datos se podría buscar si existe esta relación.

El pronostico en general del EVC y SAF depende principalmente del tipo de EVC que se presente y asi como el tipo de SAF , si se concluye el peor pronostico a los pacientes con EVC hemorragico y SAF secundario.

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- José A. Gomez-Puerta, Ricard Cervera, Diagnosis and Classification of antiphospholipid syndrome; *Journal of Autoimmunity*, 2014:48-49.
2. - Louis R. Caplan MD, Jose F. Roldan and Robin L. Brey, Uncommon Causes of Stroke, Anti-Phospholipid Antibody Syndrome, 2008; (39)263-271.
3. - I. Suárez-Luis, Y. Rodríguez-Rodríguez, Importancia de los anticuerpos antifosfolípidos en el ictus; *Rev Neurol* 2003; 36 (5): 467-470.
- 4.- M. P. J. van Goor¹, C. L. Alblas¹, F. W. G. Leebeek², Do antiphospholipid antibodies increase the long-term risk of thrombotic complications in young patients with a recent TIA or ischemic stroke; *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 410–415.
- 5.- Ana Rodríguez-Sanz, Patricia Martínez-Sánchez, Daniel Prefasi, Antiphospholipid antibodies correlate with stroke severity and outcome in patients with antiphospholipid syndrome; *Autoimmunity*, 2015; 48(5): 275–281.
- 6.- Atherosclerosis and Antiphospholipid Syndrome Luis J. Jara,¹ Gabriela Medina,² Olga Vera-Lastra,³ and Yehuda 7.-Shoenfeld*,⁴ *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* Volume 25, 2003, 79-87.
- 7.- Lahita, R. G. (2000), Hughes Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome*, Khamashta, M. A., ed., SpringerVerlag, London, pp. 167–171.
- 8.- Sherer, Y. and Shoenfeld, Y. (2001), *Curr. Atheroscler. Rep.* 3, 328–333.
- 9.- Medina, G., Casaos, D., Jara, L. J., Vera-Lastra, O., Fuentes, M., Barile, L., et al. *Ann. Rheum. Dis.* (in press).
- 10.- Wendy Lim, Mark A. Crowther, John W. Eikelboom; Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome, *JAMA*, March 1, 2006—Vol 295, No. 9.
- 11.- Enfermedad Vascul ar Cerebral, Fernando Barinagarrementeria, Antonio Arauz, 2012; Cap:3, 40-57
12. – Dzevdet Smajlovic, strokes in Young adults: epidemiology and prevention, *vascular Health and Risk Management*, 2015
- 13.- Adhikari Anju, Chisti Mohammad, Rare case of catastrophic antiphospholipid syndrome with spontaneous intracranial haemorrhage, *Internal Medicine*, Oakland, February 2019
- 14.- N Gao, ZL Wang, clinical characteristics and risk factors of intracranial hemorrhage in systemic lupus erythematosus, *Department of Rheumatology*, Peking Union, 2013
15. Ana Rodríguez-Sanz, Antiphospholipid antibodies correlate with stroke severity and outcome in patients with antiphospholipid syndrome, Madrid Spain, 2014
16. Tomotaka Tanaka, Post Stroke epilepsy, Department of Neurology Osaka Japan, 2016

