

TRABAJOS DE REVISIÓN

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

Lic. Idalmis Suárez Luis y Lic. Yamira Rodríguez Rodríguez

RESUMEN

Se revisó una serie de trabajos publicados por diversos autores en estas 2 últimas décadas, que muestran evidencias de una positividad acerca de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, en pacientes jóvenes con *ictus* de etiología no definida e historia de mayor frecuencia de episodios secundarios en aquellos con presencia de estos anticuerpos, que pacientes jóvenes con *ictus* sin la presencia de estos. Los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico han sido hasta el momento los más estudiados, pero han comenzado a reportarse anticuerpos antifosfolípidos con otras especificidades, los cuales pudieran constituir marcadores inmunes más específicos para el *ictus* en adultos jóvenes de causa no determinada. Es necesario profundizar el estudio de los diferentes posibles antígenos de los anticuerpos antifosfolípidos, sus especificidades y mecanismos patológicos, para poder tener un marcador inmune fosfolípido útil en el diagnóstico de pacientes jóvenes con *ictus* y la presencia de estos anticuerpos.

DeCS: ISQUEMIA CEREBRAL/diagnóstico; TRASTORNOS CEREBROVASCULARES/diagnóstico; ANTICUERPOS DE ANTICARDIOLIPINA; INHIBIDOR DE COAGULACIÓN DEL LUPUS.

La enfermedad cerebrovascular (ECV) constituye un grupo de enfermedades, las cuales involucran invariablemente a los vasos sanguíneos encargados de la irrigación del sistema nervioso. Esta enfermedad ocupa el tercer lugar en la morbilidad y mortalidad del adulto en países desarrollados.¹ Se clasifica en isquémica y hemorrágica, la isquemia cerebral se presenta en 80 % del total de las ECV.¹

El infarto cerebral constituye el conjunto de manifestaciones clínicas, radiológicas o patológicas que aparecen como consecuencia de la alteración cualitativa o cuantitativa del

aporte circulatorio a un territorio encefálico, lo que determina un déficit neurológico de más de 24 h de duración que es expresión de una necrosis tisular.²

No obstante los extensos estudios que se realizan internacionalmente, 30 % de las ECV isquémicas en pacientes jóvenes no tienen una etiología definida.³

En los últimos años ha despertado un gran interés el estudio de los anticuerpos antifosfolípidos (Ac aPI) por estar relacionados algunos con enfermedades neurológicas o sistémicas, y es considerada

la presencia de estos anticuerpos como un modelo de trombosis mediado por el sistema inmune. De este modo se ha reconocido la asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos y la ECV.^{4,5}

El síndrome antifosfolípido es definido por la expresión de Ac aPI, en asociación a eventos tromboticos arteriales o venosos y recurrentes pérdidas fetales en presencia de una positividad a anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina, independientemente de la presencia de una enfermedad autoinmune o no.^{6,7}

DESARROLLO

ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y ANTICOAGULANTE LÚPICO

Los Ac aPI fomentan un estado protrombotico inmunomediado, constituyen una familia heterogénea de autoanticuerpos con reactividad cruzada diversa, asociados con un síndrome clínico en el cual predominan los eventos de trombo oclusión. Las manifestaciones de trombo oclusión del síndrome antifosfolípido (SAP) son con frecuencia recurrentes, típicamente afectan a adultos jóvenes y se han asociado con trombosis tanto arterial como venosa.^{6,8,9} Los trombos se forman directamente en los vasos sanguíneos o válvulas cerebrales.⁴

Las causas del riesgo incrementado de embolismo y trombosis arteriales y venosas en el SAP no han sido identificadas de forma concluyente, no se ha reportado un mecanismo patológico único que explique los eventos tromboticos que ocurren en el SAP y puede ser que diversos mecanismos actúen de manera diferente en distintos pacientes, en dependencia de las características de sus Ac aPI.¹⁰ Se ha sugerido que los Ac aPI están asociados con daño endotelial, agregación plaquetaria,

alteraciones de la coagulación y activación del complemento.¹¹⁻¹⁵

Los anticuerpos anticardiolipina detectados por ELISA y el anticoagulante lúpico que prolonga los ensayos de la coagulación constituyen las pruebas convencionales para los anticuerpos antifosfolípidos, los cuales se encuentran mejor caracterizados y estandarizados actualmente.¹⁵

Los Ac aPI son inmunoglobulinas circulantes de la variedad IgG, IgA o IgM expresados en GPL, APL y MPL respectivamente, donde un GPL es la unidad de un microgramo de inmunoglobulina purificada por mililitro por el método de ELISA, en el cual la cardiolipina como antígeno ha sido ampliamente usada para la detección de Ac aCl. El isotipo IgG es el más común en el SAP, y está significativamente asociado con el primer *ictus*.¹⁶⁻¹⁸

Los Ac aCl IgM frecuentemente son inducidos por drogas, se presentan después de un proceso infeccioso o pueden estar elevados en una fase aguda como reacción a estímulos no específicos. Son transitorios y pueden desaparecer con el tiempo, no están relacionados con trombosis.¹⁸

Por causa de las fluctuaciones de los niveles de anticuerpos muchos autores recomiendan cuantificarlos nuevamente en un período de 6 a 8 semanas, en general los pacientes con trombosis y Ac aCl positivos, permanecen positivos.¹⁸

El anticoagulante lúpico (LA) inhibe los ensayos de la coagulación dependientes de fosfolípidos, es diagnosticado en 4 pasos: un método de detección que demuestre una anomalía en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, posteriormente estudios con mezclas de plasmas deben establecer que las anomalías se deben a la presencia de un inhibidor de la coagulación, probar que el inhibidor está

dirigido al fosfolípido y no contra otros factores específicos de la coagulación, es necesario realizar pruebas confirmatorias que demuestren un incremento o alteración de la concentración de los fosfolípidos y la presencia de otras coagulopatías.^{19,20}

Es válido destacar como habíamos señalado antes que el anticoagulante lúpico y el Ac aCl son detectados por métodos diferentes, los Ac aCl son definidos por su especificidad antigénica independientemente de sus propiedades funcionales; mientras que los anticuerpos LA son definidos por su efecto sobre la coagulación sin tener en cuenta su acción inmunológica.²¹

Estos grupos se interceptan, aunque no son idénticos. La discrepancia entre Ac aCl y LA se ha reportado en varias investigaciones; por ejemplo; *Lockshin* y otros²² estudiaron una población obstétrica donde 24 % de sus pacientes con LA no tenían evidencias de Ac aCl. Un similar solapamiento pero distinta reactividad ha sido reportada con Ac aCl en el *lupus eritematoso sistémico* (LES) y la sífilis.²³ En pacientes con *ictus* se ha descrito positividad a Ac aCl o a LA, e incluso a ambos; de ahí la importancia de investigar la presencia de los 2 en pacientes con *ictus*.²⁴⁻²⁶

b2 glicoproteína I

La *b2* glicoproteína I (*b2* GPI) es un anticoagulante natural que inhibe los pasos intrínsecos de la coagulación y la actividad protrombinasa de las plaquetas. La unión y alteración subsecuente del cofactor (*b2* GPI) puede producir estados protrombóticos.²⁷

La inhibición de *b2* GPI por Ac aPI se ha postulado estar dirigida a estados de hipercoagulabilidad y constituye la medida clínica del SAP.

Anticuerpos a *b2* GPI o al complejo *b2* GPI/cardiolípidina son comunes en

pacientes con SAP, aunque puede existir positividad indistintamente a uno de los dos, sin que de necesidad se detecten siempre anticuerpos a ambos.²⁸

Otros cofactores como protrombina, proteína C activada, proteína S y aneXin V han demostrado ser necesarios para que los Ac aPI ejerzan su actividad inmunológica.^{29, 30}

Papel de los Ac aPI en el ictus

En 1996 *Olhadeurige*³¹ investigó la presencia de Ac aCl en pacientes jóvenes con un primer evento de isquemia y otras enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple, Huntington, neurofibromatosis, neuropatías, etc. Sus encuentros no sugieren que la positividad observada de Ac aCl esté relacionada con daño del SNC, sino que está relacionada específicamente con daño vascular cerebral, la mayor frecuencia de Ac aCl IgG es observada en el grupo de pacientes con isquemia cerebral.

Numerosos estudios han mostrado una asociación entre los Ac aPI, trombosis recurrente e isquemia cerebral en adultos jóvenes, donde los pacientes con *ictus* asociados a la presencia de los Ac aCl han tenido historia de mayor frecuencia de episodios recurrentes, que pacientes jóvenes con *ictus* sin la presencia de tales anticuerpos. De igual modo se ha reportado una positividad a Ac aCl mayor en pacientes con *ictus* de causa no determinada que en aquellos pacientes con *ictus* de causas definidas.³²⁻³⁵ En un trabajo publicado³⁵ se reporta 10 % de positividad a Ac aCl en pacientes con un primer *ictus*, y resulta la positividad a Ac aCl más común en el grupo de pacientes con *ictus* de causa indefinida.

El *ictus* isquémico asociado con Ac aPI es generalmente de moderado tamaño. Tanto las angiografías como los ecocardiogramas en un tercio de los casos son normales y los

ecocardiogramas demuestran lesiones predominantemente de la válvula mitral que no son específicas, pero pueden representar una fuente potencial cardíaca de *ictus*³⁶⁻³⁸

En la literatura internacional se ha reportado que pacientes con positividad a anticuerpos anticardiolipina son susceptibles de sufrir episodios múltiples de isquemia cerebral,¹⁴ lo cual incrementa la morbilidad y mortalidad, por lo que estudiando y conociendo estos grupos de pacientes se puede contribuir a la prevención de episodios secundarios.

En un trabajo publicado en 1999³⁹ investigaron la prevalencia de Ac aCl en 31 pacientes sin evidencias de enfermedad autoinmune con trombosis venosa cerebral diagnosticados por angiografía y tomografía axial computadorizada. Los Ac aCl fueron detectados en 22,6 % de los pacientes con trombosis venosa cerebral comparado con 3,2 % de positividad a Ac aCl en el grupo control; no existían diferencias entre ambos grupos respecto a las características demográficas y factores de riesgo asociados. Concluyen que la presencia de Ac aCl puede constituir un marcador de riesgo de trombosis venosa cerebral y sugieren la necesidad de profundizar en estudios con un mayor número de pacientes para poder establecer el papel de los Ac aCl en la patogenia de esta enfermedad.

La media de recurrencia del ictus en pacientes con Ac aCl oscila entre 13-18 % según varios estudios realizados.^{26,32,40,41}

Verro y otros en 1998¹⁴ estudian un grupo de pacientes con ataques transitorios de isquemia, *ictus* isquémico e isquemia ocular donde encuentran una media de recurrencia más baja que las reportadas anteriormente, que resultó 5 % de recurrencia. Este valor para ellos puede ser porque su muestra es de pacientes con Ac aCl altamente positivos (IgG > 100 GPL) y que la alta positividad de Ac aCl vista puede no estar necesariamente relacionada con predecir el desarrollo de la enfermedad, no obstante proponen realizar este estudio

con un mayor número de pacientes, dado que la media de recurrencia obtenida puede estar afectada por un error tipo II causado por la pequeña muestra estudiada. Sugieren con sus resultados que los eventos cerebrovasculares asociados a alta positividad de Ac aCl IgG > 100GPL pueden ocurrir en adultos jóvenes y son con frecuencia múltiples y relativamente menores, aunque no se correlaciona la incapacidad física con el título de Ac aCl IgG. Estos altos títulos están también relacionados con la presencia de factores de riesgo como: tabaquismo, hiperlipidemia, trombosis sistémicas, enfermedad cardíaca oculta y la presencia de LA, con predominio del hábito de fumar e hiperlipidemias.

Otros investigadores tienen reportado similares encuentros, ellos plantean que el daño endotelial causado por la presencia de factores de riesgo convencionales del *ictus* puede causar la exposición de antígenos que se encuentran normalmente reclutados dentro de la bicapa de fosfolípidos, y estimular una respuesta de Ac aCl.⁴²⁻⁴⁴

Posteriormente en 1999 Tanne y otros⁴⁵ investigaron la asociación entre la inmunorreactividad a Ac aCl y la presencia de múltiples factores de riesgos cerebrovasculares identificando una asociación positiva de dosis-respuesta en los grupos estudiados entre el número de factores de riesgo presentes y la inmunorreactividad a Ac aCl GPL, reportaron que la inmunorreactividad en los rangos de 10 a 20 GPL, 20 a 40 GPL y mayor que 40 GPL fueron de 8, 4 y 2 % respectivamente, en el grupo de pacientes que no presentaban factores de riesgo asociados contra 9, 13 y 6 % respectivamente, en los pacientes con 3 factores de riesgo de los estudiados presentes. Encontraron además una asociación significativa entre el incremento del número de factores de riesgo y la inmunorreactividad GPL en el grupo de pacientes

con ictus. Enfatizaron la importancia de tener en cuenta al proponer ensayos específicos para trombosis la presencia de múltiples factores de riesgo cerebrovasculares y que debe ser considerado en los criterios diagnósticos del SAP la presencia de múltiples factores de riesgo.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos pueden estar dirigidos no solamente a fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares, sino también contra el complejo de la proteína plasmática beta 2 glicoproteína I, asociados a fosfolípidos con carga negativa, más que a fosfolípidos solamente, o a la proteína beta 2 glicoproteína I sola; y pudieran ser predictores más específicos de fenómenos tromboembólicos^{27,46}

Anticuerpos antifosfolípidos (Ac aPI) de otras especificidades como anticuerpos antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol y antifosfatidilcolina comienzan a tener igual o mayor importancia, aunque han sido poco estudiados y menos caracterizados.^{34,47-50}

Algunos pacientes con manifestaciones clínicas del SAP pueden presentar de forma persistente negatividad a los anticuerpos anticardiolipina y al anticoagulante lúpico en ensayos convencionales, pero pueden tener anticuerpos dirigidos contra otros fosfolípidos aniónicos como fosfatidilserina y fosfatidilinositol y, de forma ocasional a fosfolípidos neutrales como la fosfatidiletanolamina^{34,47-50} Datos preliminares también sugieren el hecho de que algunos anticuerpos dirigidos contra la fosfa-

tidilserina pueden reaccionar directo con el tejido del SNC y estar específicamente relacionados con el ictus isquémico.^{51,52}

En 1993 *Toschi* y otros⁵³ en un estudio de pacientes con lupus eritematoso sistémico demuestran que 47 % de los pacientes negativos a la presencia de anticuerpos anticardiolipina, tenían anticuerpos a otros epitopes no cardiolipínicos, sugieren así que anticuerpos antifosfolípidos no cardiolipina pueden ser predictivos de complicaciones trombóticas en el LES.

En otro trabajo publicado por estos autores en 1998 demuestran la alta prevalencia de anticuerpos antifosfatidilinositol (Ac aPI) en un grupo de pacientes jóvenes con isquemia cerebral de etiología no conocida; sugieren de este modo que los Ac aPI pueden constituir un marcador inmunoológico importante en pacientes jóvenes con Ictus isquémico de etiología no definida.³⁴

CONSIDERACIONES FINALES

Los estudios realizados en las 2 últimas décadas han dejado evidencias de la influencia del sistema inmune en la isquemia cerebral, aunque es de vital importancia continuar las investigaciones acerca de los mecanismos fisiopatológicos de los anticuerpos antifosfolípidos. Es necesario profundizar los estudios encaminados a encontrar un marcador inmune fosfolipídico que pueda constituir un criterio diagnóstico de la isquemia cerebral en pacientes jóvenes sin etiología definida hasta el momento.

SUMMARY

A review of a series of papers published by different authors in the last 2 decades showing evidence of a positivity about the presence of antiphospholipid antibodies in young patients with ictus of undefined etiology was made. It was also found a history of higher frequency of secondary episodes in those patients with these antibodies than in young patients with ictus without them. The anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant have been the most studied so far, but antiphospholipid antibodies with other specificities that may be more specific immune markers for ictus of undetermined cause in young adults are also being reported. It is necessary to go deep into the study of diverse possible antigens of the antiphospholipid antibodies, their specificities and pathological mechanisms to have a useful phospholipid immune marker in the diagnosis of young patients with ictus and with the presence of these antibodies.

Subject headings: BRAIN ISCHEMIA/diagnosis; CEREBROVASCULAR DISORDER/diagnosis; ANTIBODIES; ANTICARDIOLIPIN; LUPUS COAGULATION INHIBITORS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hopkins NP, Wu IL, Willians RR. Dyslipidemias in coronary heart disease, prevention. Ed , Fundamental and Clinical Cardiology, 1992.
2. Contran RS, Kumar Vinay, Collin T. Pathology structural and functional. 6 ta Ed, 2000.
3. Martínez Aviles P, Barba R, Andujar C, Conton R, Solis I. Cerebrovascular accident in young adults. A study of 52 cases. Rev. Neurol 1996 Apr;24 (128):443-7.
4. Barinagarrementeria F, González Duarte A, Cantel Brito C. Estados protrombóticos e isquemia cerebral. Rev Neurol 1998; (149):85-91.
5. Roubey RA, Hoffman M. From antiphospholipid syndrome to antibody mediated trombosis. Lancet 1997;3502:1491-3.
6. Triplett DA. Antiphospholipid protein antibodies: Clinical use of laboratory test results (identification, predictiva value, treatment). Haemostasis 1996; 26 (suppl 4):358-67.
7. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. JAMA 1988;259:550-4.
8. Graves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Lancet 1999;353:1348-51.
9. Baguley E, Hughes GR. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in SLE, lupus like disease and the primary antiphospholipid syndrome. Am J Med 1989;86:391-9.
10. Lackner KJ, van Landenberg C, Barlage S, Schmitz G. Analysis of prothrombotic effects of two human monoclonal IgG antiphospholipid antibodies of apparently similar specificity. Thromb Haemost 2000;83:583-8.
11. Roubey RA, Hoffman M. From antiphospholipid syndrome to antibody mediated trombosis. The Lancet 1997;350:1491-3.
12. Del Papa N, Guidali L, Spatola L. Relationship between antiphospholipid and antiendothelial cell antibodies III: b2 GPI mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules. Clin Exp Rheumatol 1995;13:179-85.
13. Simantov R, la Sala JM, Lo KM. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipids antibodies. J Clin Investig 1995;96:2211-9.
14. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular Ischemic Events with positive anticardiolipin antibodies. Stroke 1998;29(11):2245-53.
15. Harris EN, Phil M, Asherson R, Hugles G. Antiphospholipid antibodies: autoantibodies with a difference. Ann Rev Med 1988;39:261-71.
16. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Palm-Salowich L, Kokkinos J, Kostrzema B, *et al*. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipids syndrome. Ann Neurol 1995;38:119-24.
17. The Antiphospholipids antibodies in Stroke Study Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. Neurology 1993;43:2069-73.
18. Loizou S, Mc Crea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris En. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): a standarization and cuantification of results. Clin Exp Immunol 1985;65:730-45.
19. Shapiro SS. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. Ann Rev Med 1996;47:533-53.
20. Triplett DA. Many faces of lupus anticoagulants. Lupus 1998;7(Suppl)2:S18-22.
21. Levine JS, Koh JS, Subang R, Rauch J. Apoptotic cells as immunogen and antigen in the antiphospholipid syndrome. Exper Molec Pathol 1999;66:82-98.
22. Losckhin MD, Qamar T, Druzin ML. Antibodies to Cardiolipin, lupus anticoagulant, and fetal death. J. Rheumatol 1987;14:259-62.
23. Colaco CB, Male DK. Antiphospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of SLE: Distinct profiels of epitope specificity. Clin Exp Immunol 1985;59:449-456.
24. Levine SR, Tietjen GE, Dafer R, Feldmann E: Hematologic abnormalities and stroke. In: Cerebrovascular Disease: Pathology, Diagnosis, and Management, Ginsberg M, Bogousslavsky J (eds),cap 120 Boston: Blackwell Science; 1997, pp.1698-726.
25. Montalban J, Codia A, Ordi J, Vilardell M, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia.sStroke 1991;22:750-3.
26. Nencini P, Baruffi C, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Antibodies in Young Adults with Cerebral Ischemia. Stroke 1992;23:189-93.
27. Mc Neil ,HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are direct against complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2 Glicoprotein 1 (Apolipoprotein H). Proc Nat Acad Sci USA 1990;87:4120-4.
28. Sammaritano LR, Chavari AE, Soberano C, Levy RA, Lockshin MA. Phospholipid binding of antiphospholipid antibodies and placental anticoagulant protein. J Clin Immunol 1992;12:27-35.
29. Vlachoyiannopoulos PG, Petrovas C, Textonidou M, Krilis S, Moutsopoulos HM. J Clin Immunol 1998; Nov;8(6):380-91.

30. Rauch J. Lupus anticoagulant antibodies: recognition of phospholipid-binding protein complex. *Lupus* 1998;7(Suppl)2:S29-31.
31. D Olhaberriague L, Levine SR, Tietjen G, Aurora T. Embolism is the most likely mechanism of stroke related to antiphospholipids antibodies. *Neurology* 1996;46 (suppl 1):A459.
32. Could, BM, Levine, SR, Brey, RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neuro. Clin* 1992;10:125-43.
33. Finazzi G, Broncaccio V, Moia M, Ceavarella N, Mazzucconi G, Schinco P, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four years prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996;100:530-6
34. Toschi V, Motta A, Castelli C, Parachini ML, Zerbi D, Gibelli A. high prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patients with cerebral ischemic of undetermined cause. *Stroke* 1998;29:1759-64.
35. Levine SR, Diegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40:1181-9.
36. Asherson Khamashta MA, Gil A, Vázquez JJ, Chan D, Baguley E, Hughes GR. Cerebrovascular disease and antiphospholipids antibodies in SLE, lupus like disease and antiphospholipids syndrome primary. *Ann J Med* 1989;86:391-9.
37. Briley DP, Coull BM, Goodnight SH Jr. Neurological disease associated with antiphospholipids antibodies. *Ann Neurol* 1989;25:221-7.
38. The Antiphospholipids antibodies in Stroke Study Group. Clinical, radiological and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipids antibodies. *Stroke* 1993;24(suppl 1):I-119-I-123.
39. Christopher R, Nagaraja D, Dixit NS, Narayanan CP. Anticardiolipin antibodies: a study in cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand* 1999;99(2):121-4.
40. The Antiphospholipids antibodies in Stroke Study Group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia *Stroke* 1990;21:1268-73.
41. Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events en patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;24(suppl 1) I-119-I-123.
42. Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulants and cardiolipin antibodies. *Arch. Neurol* 1987;44:876-83.
43. Rosove MH: Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Inter Med* 1992;117:303-8.
44. Cheng HW. Pathogenicity of antiphospholipid antibodies. In: *Immunophysiology of Antiphospholipid Antibodies*. Austin, Tex: RG Landes Co. 1994;67-89.
45. Tanne D, Olhaberriague L, Schultz LR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Levine SR. Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology* 1999;52(7):1368-73.
46. Wurm H. Beta 2 glicoprotein 1 (apolipoprotein H) interactions with phospholipid vesicles. *Int. J Biochem* 1984;16:511-15.
47. Laroche P, Berard M, Rouquette AM, Desgruelle C, Boffa MC. Advantage of using both anionic and zwitterionic antigens for the detection of antiphospholipid antibodies. *Am J Clin Path* 1996;106:549-54
48. López-Soto A, Carvera R, Font J. Isotype, distribution and clinical significance of antibodies to cardiolipin, phosphatidic acid, phosphatidylinositol and phosphatidylserine in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 92 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:143-9.
49. Bernard M, Chantome R, Marcelli A, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies. Association with thrombosis and vascular cutaneous diseases. *J Rheumatol* 1996;23:1369-74.
50. Falcón CR, Hoffer AM, Carreras LO. Antiphosphatidylinositol antibodies as markers of the antiphospholipid syndrome. *Throm Haemost* 1990;63:321-322
51. Kent M, Álvarez F, Vogt E, Fyffe R, Ng AK, Rote N. Monoclonal antiphosphatidylserine antibodies react with feline and murine central nervous system. *J Rheumatol* 1997;24:1725-33.
52. Turhim S, Rand JH, Goldbold JH, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman M. Elevated antiphosphatidylserine antibodies are a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 1998; 50:A246.
53. Toschi V, Motta A, Castelli C, Gibelli S, Cimmiello C, Malaro GL, Gibelli A. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies a noncardiolipin antigen in SLE. *Haemostasis* 1993;23:275-83.

Recibido: 20 de julio de 2001.

Aprobado 9 de abril de 2001.

Lic. *Idalmis Suárez Luis*. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 esq. D, CP 10400, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfonos: 553034, 553022 al 29, ext. 211 Correo electrónico: idalmis@inne.sld.cu